

**PROFILAXIA ACCIDENTULUI  
VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC**

---

Stanislav Groppa  
Ereimei Zota  
Diana Manea

CHIȘINĂU 2006

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

**PROFILAXIA ACCIDENTULUI  
VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC**

---

Stanislav Groppa  
Ereimei Zota  
Diana Manea

CHIȘINĂU 2006

CZU 616.831-005.1-084

G 87

**Aprobat de Consiliu metodic central al USMF  
„Nicolae Testemițanu” cu nr. 7 din 28.09.2006**

***Autorii:***

*Stanislav Groppa* – dr. hab. șt. med., profesor universitar

*Ereimei Zota* – dr. șt. med.

*Diana Manea* – doctor neurolog

**Cu colaborarea lui**

*Lilia Zaporojan* - doctor neurolog

**Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții**

**Groppa, Stanislav**

**Profilaxia accidentului vascular cerebral ischemic** / Stanislav Groppa, Ereimei Zota, Diana Manea; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. – Ch.: F.E.-P. “Tipogr. Centrală”, 2006. – 144 p.

ISBN 978-9975-923-54-5

500 ex.

616.831-005.1-084

ISBN 978-9975-923-54-5

## Lista de abrevieri

▪ ACC	Artera Carotidă Comună
▪ ACCa	Antagoniștii Canalelor de Ca
▪ ACE	Artera Carotidă Externă
▪ ACI	Artera Carotidă Internă
▪ aCL	Anticorpi Anticardioplinici
▪ ACM	Artera Cerebrală Medie
▪ ACP	Artera Cerebrală Posterioară
▪ ADP	Adenozin Difosfat
▪ AF	Anemia Falciformă
▪ AIT	Atac Ischemic Tranzitoriu
▪ aPLs	Anticorpi Antifosfolipidici
▪ apoLP	apolipoproteină
▪ APTT	Timpul de Tromboplastină Parțial Activată
▪ ARB	Blocatorii Receptorilor Angiotenzinei
▪ AS	Atriu Stâng
▪ ATIII	Antitrombină III
▪ AVC ischemic	Accidentului Vascular Cerebral ischemic
▪ BMI	Indicele Masei Corporale
▪ CAD	Boala Arterelor Coronariene
▪ CagA	Cytotoxina asociată cu gena A
▪ CI	Intervalul de Confidențialitate
▪ CMV	Cytomegalovirus
▪ CO	Contraceptivelor Orale
▪ CPAP	Presiunea Pozitivă Continuă a Căilor Respiratorii
▪ CPI	Cardiopatia Ischemică
▪ CT	Tomografia Computerizată
▪ dPT	Timpul Protrombinei diluate
▪ DRVVT	Dilute Russell Viper Venom Time
▪ DTC	Doppler Transcranian
▪ DZ	Diabet Zaharat
▪ EAC	Endarteriectomia Carotidiană
▪ EI	Endocardita Infecțioasă
▪ f.V Leiden	factorul V Leiden
▪ FA	Fibrilația Atrială
▪ FOP	Foramen Ovale Persistent



▪ FSP	Profilul de Ictus Framingham
▪ Hcy	Homocysteina
▪ HDL	Lipoproteine de Densitate Înaltă
▪ HHCy	Hiperhomocysteinemia
▪ HSA	Hemoragia Subarahnoidiană
▪ HTA	Hipertensiunea Arterială
▪ IECA	Inhibitorilor Enzimei de Conversiune a Angiotenzinei
▪ IM	Infarct Miocardic
▪ IMA	Infarct Miocardic Acut
▪ INR	International Normalization Ratio
▪ KCT	Timpul Coagulării cu Coalină
▪ LA	Lupus Anticoagulant
▪ LDL	Lipoproteine de Densitate Joasă
▪ Lp	Lipoproteine
▪ Lp-PLA <sub>2</sub>	Phospholipaza A <sub>2</sub> Lipoprotein-Asociată
▪ LV	Ventriculul Stâng
▪ MTHFR	Methylen-tetra-hydro-folat-reductaza
▪ NMDA	receptorii glutamatergici N-methyl D-aspartat
▪ PCR	Proteina C reactivă
▪ PTA	Angioplastia percutană transcranială
▪ RMN	Rezonanța Magnetică Nucleară
▪ RPCA	Rezistența la Proteina C Activată
▪ RRA	Reducerea Riscului Absolut
▪ RRR	Reducerea Riscului Relativ
▪ SAFL	Sindromul Antifosfolipidic
▪ SDB	Dereglării Respirației În Timpul Somnului
▪ SEC	Sindromul Emboliei Colesterolice
▪ SNC	Sistemul Nervos Central
▪ SV	Ventriculul Stâng
▪ TA	Tensiunea Arterială
▪ TF	Factori Tisulari
▪ tHcy	Homocysteina plasmatică totală
▪ VA	Valvula Aortală
▪ VM	Valvula Mitrală
▪ vWF	Factorul Willebrand

## INTRODUCERE

Accidentul vascular cerebral este o maladie heterogenă care include AVC-ul ischemic, hemoragia intracerebrală, hemoragia subarahnoidiană (HSA), fiecare din ele având multe subtipuri. Prin morbiditate și invaliditate înaltă ictusul rămâne o problemă majoră a ocrotirii sănătății. Stroke-ul ischemic este cea de-a treia cauză a deceselor în majoritatea țărilor industriale, după bolile cardiovasculare și de cancer.

În țările dezvoltate, din 100.000 populație, aproximativ 150 persoane fac anual AVC ischemice. Se estimează a fi peste 700 000 incidente de ictus în SUA în fiecare an, care rezultă cu peste 160 000 decese anual, cu 4.8 milioane de supraviețuitori de ictus. În SUA, la fiecare 53 secunde, este înregistrat un caz de AVC. Incidența generală a AVC în Europa este estimată la 127 000 cazuri pe an în Germania, 112 000 / an - în Italia, 101 000 / an - în Marea Britanie, 89 000 / an - în Spania și 78 000 / an în Franța, 75 la sută dintre care sunt AVC primare.

Ca urmare a AVC ischemice, anual decedează circa 160.000 persoane, ceea ce constituie un deced din fiecare 15 (American Stroke Association, 2001).

În țările europene rata mortalității este de 63,5 la 100.000 populație pentru bărbați (Suedia, 1992) și 273,4 la 100.000 pentru femei (Rusia, 1991). Conform altor date, AVC-ul la femei se soldează cu 3 decese din 5 în total. În țările în curs de dezvoltare AVC-ul constituie 10% din cauza deceselor.

Cu toate că a existat o descreștere de 60% a mortalității de ictus a persoanelor în vârstă de peste 29 ani în perioada 1968 - 1996, rata descreșterii a început să încetinească în anii 90 ai sec. XX. Cu toate că descreșterea totală a mortalității din cauza ictusului între 1991 și 2001 a fost de 3.4% pe cap de locuitor, valoarea actuală a deceselor de ictus a crescut cu 7.7%. Incidențele ictusului ar putea fi în creștere. Din 1988 până în 1997, rata de spitalizare din cauza ictusului conform vârstei a crescut cu 18.6% (de la 560 la 664 pentru 100 000), pe când spitalizarea totală din cauza ictusului a crescut cu 38.6% (de la 529 811 la 821 760 anual). În 2004, costul ictusului a fost estimat la 53.6 mlrd \$ (costurile directe și indirecte), cu prețul mediu de trai estimat la 140 048 \$.

Stroke-ul constituie și cauza principală a invalidizării severe pe timp îndelungat: cel puțin 30% din supraviețuitorii AVC sunt restabiliți incomplet și alte 20% necesită asistență în activitatea cotidiană, astfel impunând cheltuieli economice enorme. Pierderile financiare de pe urma AVC ischemice sunt estimate la mai mult de 4% din cheltuielile pentru ocro-



tirea sănătății în țările dezvoltate. În Marea Britanie, AVC-ul constituie aproape 5% din cheltuielile Serviciului Național de Ocrotire a Sănătății. În 1990, costul total al tratamentului în spital pentru supraviețuitorii AVC-ului a fost în Marea Britanie de aproximativ 7,500\$, dar în majoritatea țărilor europene a fost mult mai mare. În Finlanda, costul asistenței de la primul atac vascular cerebral până la deces a fost estimat la 79.000\$. În câteva țări europene, AVC-ul s-a dovedit a fi maladia numărul unu conform costului spitalizării. Mai mult ca atât, tratamentul AVC-ului este foarte departe de a fi satisfăcător. Iată de ce eforturile majore trebuie depuse pentru a preveni această maladie.

Managementul factorilor de risc poate conduce la schimbarea dramatică a incidenței AVC-ului. Modul de viață și alte câteva condiții au fost identificate ca factori de risc ai AVC-ului. Acestea includ hipertensiunea arterială sistemică (HTA), infarctul acut de miocard (IMA), fibrilația atrială (FA), diabetul zaharat (DZ), hipercolesterolemia, coagulopatiile, patologia vaselor magistrale, tabagismul, consumul de alcool etc. Obiectivul acestei lucrări este de a focaliza atenția asupra profilaxiei primare și secundare a AVC-ului.

### *Determinarea riscului pentru ictusul primar*

Pentru lucrătorii din sfera ocrotirii sănătății este de ajutor capacitatea de a estima riscul unei persoane pentru ictusul primar. După cum se menționează în cele ce urmează, numeroși factori pot contribui la riscul de ictus al unei persoane, mai mulți indivizi posedă peste un factor de risc. Unii dintre acești factori de risc au un efect independent, ar putea exista interacțiuni importante între unii factori specifici care trebuie luați în considerare la precizarea sumară a riscului sau alegerea unui program cât mai adaptat pentru modificarea riscului. Instrumentele pentru determinarea riscului au fost folosite în programele de monitorizare a ictusului în comunitate și au fost utilizate în unele cazuri pentru a alege anumite tratamente pentru prevenirea ictusului primar. Unele dintre scopurile acestor instrumente de determinare a riscului sunt (1) identificarea persoanelor cu risc sporit care ar putea fi inconștiente de riscul la care sunt supuse; (2) sistarea riscului când există mai multe condiții; (3) evaluarea riscului individual care poate fi monitorizat și micșorat prin modificările respective; (4) estimarea riscului cantitativ pentru selectarea tratamentelor sau stratificarea în studii clinice; și (5) utilizarea adecvată a testelor diagnostice ulterioare.

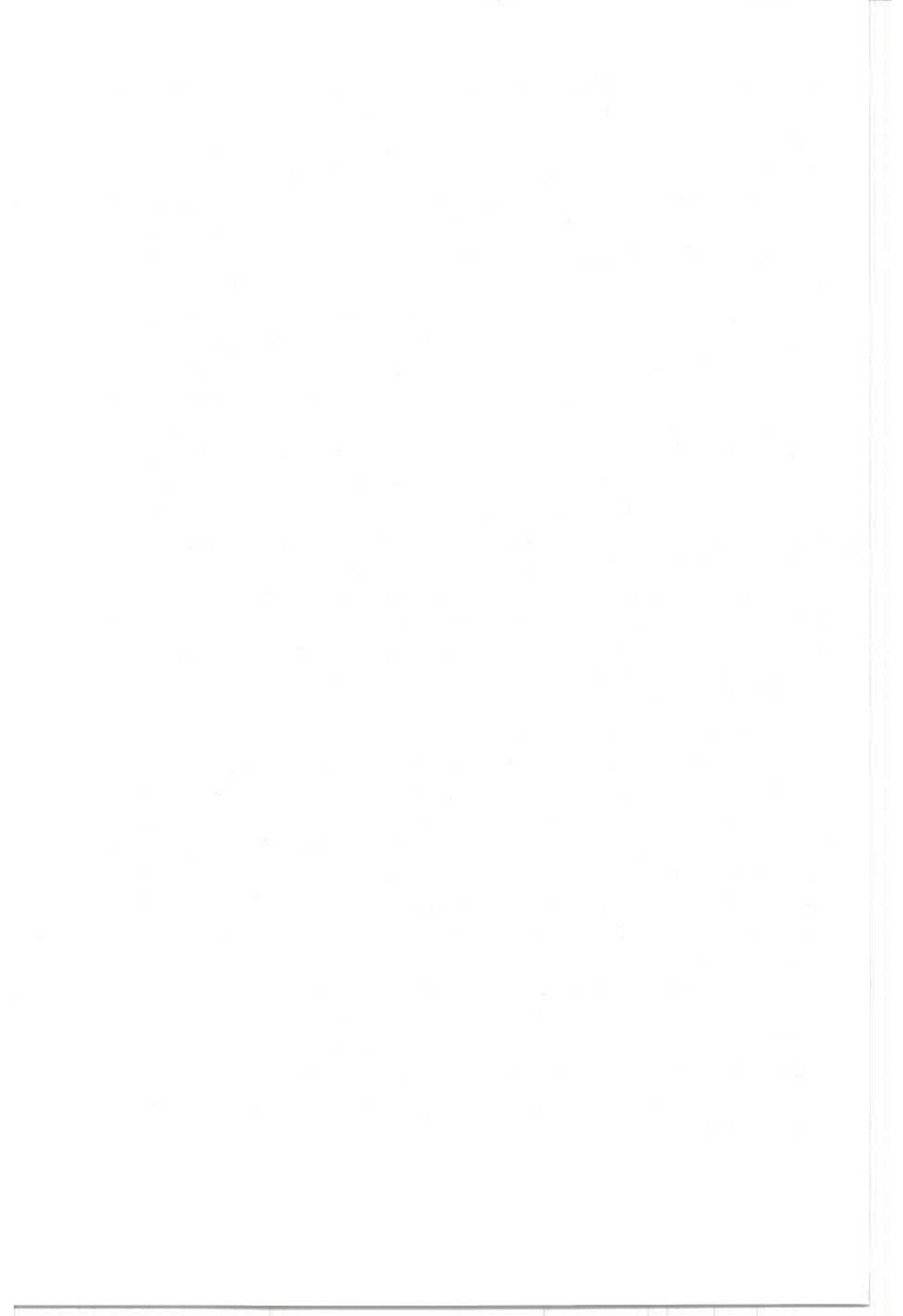
Cu toate că există instrumente de determinare a riscului de ictus, complexitatea interacțiunii factorilor de risc și efectele anumitor factori de

risc clasificați după vârstă, sex, rasă-etnie și localizare geografică sunt determinare incomplet de orice instrument global cunoscut de determinare a riscului. În plus, aceste instrumente tind să cuprindă un scop și în general nu includ întreaga gamă de factori posibil implicați. Unele instrumente de determinare a riscului sunt specifice față de sex și prezintă estimări ale riscului de ictus pentru 1, 5 sau 10 ani. Profilul de ictus Framingham (FSP) folosește un model de tipul proporțiilor Cox cu factorii de risc ca fiind variații și puncte calculate în conformitate cu valoarea coeficientului modelului. Unele persoane independente ce anticipează ictusul includ vârsta, presiunea sangvină sistolică, hipertensiunea, diabetul, fumatul curent, bolile cardiovasculare determinate (orice infarct miocardic (IM), anghina sau insuficiența coronariană, insuficiența cardiacă congestivă sau claudicația intermitentă), fibrilația atrială și hipertrofia ventriculară stângă (LV) pe ECG. Valorile punctelor pot fi calculate astfel încât să corespundă unui risc de ictus cumulativ la 10 ani specific față de gen. FSP a fost reînnoit și pentru terapia antihipertensivă și riscul de ictus și ictus sau decesul printre indivizii cu dezvoltarea de novo a fibrilației atriale. Cu toate că se folosește pe larg, validitatea FSP printre indivizii de diferite vârste sau apartenența la anumite grupuri rasiale – etnice altele decât cele din grupul Framingham nu au fost studiate adecvat. FSP a fost aplicat la minoritățile etnice din Marea Britanie și s-a determinat că variază între grupuri, dar corespunderea scării pentru a prezice rezultatele nu a fost testată destul de bine.

Modelele alternative de prognozare au fost dezvoltate folosind alte grupuri și utilizând diferite seturi de factori de risc. Păstrând majoritatea varietăților Framingham, un sistem alternativ de punctaj al riscului de ictus omite fumatul și medicația antihipertensivă dar adaugă „timpul de mers la 15 pași” și creatinina serică. Alt scor derivă dintr-un grup mixt de ictus și pacienți fără ictus și include în principal anamneza de ictus, statutul de căsătorie, presiunea sangvină ca o variabilă categorică, colesterolul lipoproteină de densitate înaltă (HDL), fluxul expirator dereglat, incapacitatea fizică și scorul depresiei.

Fiecare pacient ar trebui să posede o evaluare personală a riscului de ictus. Folosirea unui instrument de apreciere a riscului, cum ar fi FSP, ar trebui luat în considerare, deoarece aceste instrumente pot ajuta la identificarea indivizilor ce ar putea beneficia de pe urma intervențiilor terapeutice și care ar putea să nu fie tratați în baza unui singur factor de risc.





# Capitolul 1

## CAUZE ȘI MECANISME ALE AVC ISCHEMICE

Stroke-ul și atacul ischemic tranzitor (AIT) sunt simptomele uneia din numeroasele patologii preexistente, care trebuie identificate pentru a minimaliza lezarea creierului și a preveni recurențele. Există multe maladii care potențialmente ar putea cauza AIT sau AVC și, de obicei, acestea diferă la AVC-ul ischemic și cel hemoragic, deși unele, cum ar fi hipertensiunea arterială, le poate provoca pe ambele.

Cauza AVC-ului nu poate fi stabilită cert în mai mult de 40% cazuri, chiar după un examen clinic, de laborator și instrumental minuțios. Mai mult decât atât, mulți pacienți suferă concomitent de câteva patologii și fiecare dintre ele poate provoca AVC-ul (ex.: stenoza carotidă și fibrilația atrială la un pacient cu AVC ischemic de etiologie embolică). De aceea, în practică nu este clarificată cauza nemijlocită. Totuși care sunt cauzele mai frecvente ale AVC-ului?

### *Cauzele de bază ale AVC*

- ✓ embolizarea trombusului cardiac sau a celui care a traversat cordul (20%);
- ✓ aterotromboza sau trombembolia unei artere magistrale (45-50%);
- ✓ microateromul / lipohialinoza unei artere de calibru mic (25%);
- ✓ alte arteriopatii, cum ar fi disecțiile sau arteritele (5%);
- ✓ maladii hematologice care conduc la stabilirea unui statut pro-trombotic (<5%).

Mecanismul AVC-urilor ischemice (care reprezintă aproximativ 80 % din toate AVC-urile) constă, de obicei, din ocluzia embolică sau trombotică acută a unei artere sau, mai rar, din debitul sanguin insuficient distal de artera ocluzivă sau stenozată.

La pacienții tineri cu AVC, pentru care patologiile arteriale „degenerative” nu sunt specifice, pot fi întâlnite frecvent un șir de patologii rare, dar uneori curabile (arteritele, endocardita infecțioasă). Aceste condiții pot constitui cauza AVC-ului și la pacienții vârstnici (tab. 1.1).

**Tabelul 1.1. Cauzele AVC-ului**

Etiologia	%
Infarctul cerebral	75-80%
Aterotrombembolia arterelor de calibru mare:	50
- extracraniene (aorta, aa. carotide, aa. vertebrale);	40-45
- intracerebrale (aa. carotide interne / medii / anterioare / posterioare, aa. vertebrale, a. bazilară);	5-10
Microanevrismul / lipohialinoza arterelor de calibru mic (sindromul lacunar)	20-25
Embolia cardiacă	20
Patologia arterială nonateromatoasă (disecții, arterite)	5
Maladii hematologice (trombofilia)	< 5
<i>Hemoragia intracerebrală</i>	10-15%
Lipohialinoza și microanevrismele hipertensive	40
Diateza hemoragică (trombocitopenia, administrarea anti-tromboticelor)	20
Malformații arteriovenoase	
Angiopatia amiloidă	10
Transformarea hemoragică a infarctului cerebral	10
Aneurism	10
Tumori intracerebrale	5
Arterite	5
Utilizarea medicamentelor simpatomimetice (amfetamina, cocaina)	< 5
Disecția aortei	< 5
Tromboze venoase intracraniene	< 5
Hemoragia subarahnoidiană	< 5%
Malformații arteriovenoase	5%
Nedefinită	5

### ***Ateroscleroza - cauza AVC-ului***

*Arterioscleroza* este un termen generic ce cuprinde toate varietățile modificărilor structurale ce rezultă din indurarea și îngroșarea pereților arterelor mari și mici, elastice și musculare și arteriolelor (arterioscleroza).

#### *Ce este ateroscleroza?*

*Ateroscleroza* este una din formele arteriosclerozei, caracterizată de îmbibiția intimei, pereților arteriali indurați cu mase necrotice, proteice și grăsoase (gr. „*athere*” – „*terci*”).

### *Care este localizarea de predilecție a aterosclerozei?*

Ateroscleroza afectează mai frecvent vasele mari (arcul aortei) și medii la nivelul bifurcațiilor (bifurcarea a. carotide comune), sinuozităților (sifonul a. carotide și confluenților (a. bazilară). Acestea sunt locurile stresului hemodinamic, circulației sanguine turbulente, stagnerii sângelui și traumei endoteliului.

Este curios faptul că unele porțiuni ale arborelui arterial nu sunt afectate ateromatos, de exemplu: regiunea a. carotide interne dintre origine și sifon, arterele cerebrale principale distal de circuitul Willis.

La fiecare persoană ateromul dintr-un segment arterial cerebral, cel mai des, este asociat cu un proces ateromatos în alt segment al aceleiași artere sau în alte artere ale creierului și altor organe (cord, rinichi, extremități). Mai exact, localizarea procesului ateromatos este determinată de anatomia arterelor. Curios este faptul că la același individ, pe o parte a corpului arborele arterial poate fi afectat sever, pe când partea contralaterală poate fi intactă (probabil, din cauza unor asimetrii subtile). Se presupune că dezvoltarea ateromului este determinată de o predispoziție genetică individuală față de inițierea procesului aterogenic, fiind expus la factorii cauzali de risc, cum ar fi hipertensiunea; la fel ca și de gradul și durata expunerii la factorii cauzali vasculari de risc.

### *Care este cauza aterosclerozei?*

Deși ateroscleroza este asociată aproape inevitabil cu vârsta, cel puțin, în țările dezvoltate, aceasta nu este o boală „degenerativă”. În realitate, ateroscleroza este un proces dinamic care începe încă din copilărie, probabil drept răspuns la afectarea endoteliului. Natura leziunii endoteliului nu este clară, dar, posibil, este de origine inflamatoare. Procesul inflamator al pereților vasculari pare a juca un rol esențial în inițierea aterogenezei, la fel ca și în progresia, eroziunea și ruperea plăcii aterosclerotice. Indivizii predispuși genetic (anamneză familială de ateroscleroză) dezvoltă prematur ateromul sau fac o formă severă, extinsă când sunt expuși la factorii cauzali de risc pentru ateroscleroză (tabagism, hipertensiune arterială, nivel sporit de colesterol și diabet zaharat).

### *Cum evoluează ateroscleroza?*

Ateromul începe de la o fisurare intimală îmbibată cu substanțe grăsoase. Timp de mai mulți ani monocitele circulante derivate din macrofagi aderă la peretele arterial și-l invadează. În macrofagi, care apoi sunt descriși ca „celule spumante”, se depune colesterolul și alte grăsimi intracelular, apoi extracelular. Răspunsul inflamator este inițiat prin pro-



ducția de citochine și activarea T-limfocitelor. Celulele musculare netede proliferază și dezvoltă fibroza, formând, astfel, placa fibrolipidică. Placa ateromatoasă invadează media și, treptat, se răspândește circular și de-a lungul vasului. Lumenul arterial se îngustează și, cu timpul, vasul se dilată. Placa poate deveni din când în când „activă” sau „instabilă” și se complică cu eroziunea sau fisurarea părții fibroase, hemoragii în placă sau ruptura ei și adeziunea, activarea și agregarea plachetară consecutive cu formare de trombus.

Plăcile avansate se pot calcifica sau necroza. Vasul sanguin cu plăcile indurate calcificate și fibrozate devine rigid, alungit, sinuos și uneori ectatic. Ectazia și formarea de aneurisme ale arterei bazilare, în particular, poate compresa structurile adiacente, cum ar fi: nervii cranieni ai grupului bulbar și trunchiul cerebral (de asemenea, poate fi cauza tromboemboliei). În acest context, ruptura arterială se întâmplă foarte rar.

Spre deosebire de placa aterosclerotică stabilă care are nucleu lipidic mic și înveliș fibros trainic, plăcile rupte conțin un nucleu mare de macrofagi excentric îmbibați cu lipoproteine oxidate de densitate joasă (LDL), colesterol și un înveliș fibros subțire, fragil lipsit de miocite netede.

Se pare că lipoproteinele oxidate de densitate joasă din interiorul nucleului lipidic stimulează inflamația plăcii care deteriorează integritatea structurală a plăcii și afectează endoteliul inducând un statut proinflamator și procoagulant. Lipoproteinele oxidate de densitate joasă și alți factori proinflamatori inițiază migrarea celulelor inflamatorii spre leziune și măresc sinteza altor produse inflamatorii vasculare, cum ar fi: moleculele adezive și citochinele. Citochinele și metaloproteinazele slăbesc învelișul fibros.

Inflamația și ruptura plăcii pot fi provocate de un factor sistemic endogen sau expunerea (acută sau cronică) la un antigen exogen, așa ca microorganismele. Există o corelare importantă între arteriopatia coronariană simptomatică și majorarea moderată a markerilor inflamației (fibrinogenul, proteina C reactivă, albumina, amiloidul seric A și numărul de leucocite), în special a proteinei C reactive. Unele studii au identificat o incidență mai mare decât cea expectată a infecției cronice a dinților, plămânilor și, în special, cu *chlamidia pneumoniae*, *helicobacter pylori* și *citomegalovirus*. Deși este înaintată o ipoteză că această asociație cu infecția cronică este mai mult coincidentală decât cauzală, o evidență similară, dar mai puțin robustă, pledează pentru rolul răspunsului inflamator de sistem ca fiind o parte integrantă a patogeniei AVC-ului ischemic acut cauzat de ateroscleroză.

### *Cum se formează trombusul pe placa aterosclerotică ruptă?*

Odată ce s-a rupt placa sau s-a erodat endoteliul vascular, sângele are contact direct cu membrana bazală și matricea extracelulară. Factorul Willebrand (vWF), care reprezintă o proteină multimerică, sintetizată de endoteliu și secretată în subendoteliu, se leagă cu colagenul extracelular. Plachetele aderă la colagenul subendotelial, vWF și fibronectina care reprezintă receptori glicoproteici plachetari-membranari și sunt receptori pentru proteinele adezive. Cea mai mare glicoproteină este numită Gp I, cea mai mică - Gp IX. Când tehnicile mai moderne au permis rezoluția electroforetică a unei benzi proteice în două benzi separate. (Gp I a derivat în Ia și Ib). Cel mai des întâlnit receptor plachetar – membranar glicoproteic este receptorul din familia integrinelor, care reprezintă molecule heterodimerice compuse din subunitățile  $\alpha$  și  $\beta$ .

În condițiile stresului de durată scurtă, plachetele aderă la colagenul subendotelial prin intermediul legării cu receptorii plachetari glicoproteici Ia - IIa. În condițiile stresului îndelungat, plachetele aderă la vWF subendotelial prin intermediul receptorilor glicoproteici plachetari Ib-V-IX (Ib/IX).

Plachetele devin active când receptorii plachetari specifici se leagă cu diverși agoniști, cum ar fi: colagenul (în pereții vasculari), trombina, tromboxanul A<sub>2</sub>, adenozin difosfatul (ADP), adrenalina (epinefrina) și acidul arahidonic. În fine, după o serie de reacții intracelulare, activarea plachetară constă în lincarea receptorilor glicoproteici IIb/IIIa d suprafața plachetelor activate. Plachetele neactivate au pe suprafața lor 50000-80000 copii de receptori Gp IIb-IIIa ( $\alpha_{IIb} \beta_3$ ). Plachetele fiind activate, receptorii plachetari Gp IIb-IIIa suportă modificări de conformație care le permit să se lege cu vWF și fibrinogenul, rezultând în adezia și agregarea plachetară ireversibilă. Structura dimerică a moleculei de fibrinogen îi permite acestuia să lege cu receptorii Gp IIb-IIIa de pe două plachete separate, rezultând în unirea interplachetară, agregarea plachetară și formarea cheagului primar plachetar.

Plachetele activate, prin eliberarea de ADP și acid arahidonic, ultimul fiind metabolizat de ciclooxigenaza plachetară tromboxan A<sub>2</sub>, implică plachete adiționale în cheagul ce crește. Plachetele activate provoacă, de asemenea, alipirea factorilor de coagulare pe suprafața lor (V, X, VIII), astfel, amplificând generarea trombinei.

### *Coagularea*

Coagularea este inițiată prin expunerea sângelui la factorii tisulari localizați în nucleul necrozat al plăcii aterosclerotice rupte, în subendoteliul vaselor lezate și pe suprafața leucocitelor activate atrase spre vasele



afectate. Ipoteza originală a cascadei coagulării sângelui constă în faptul că există două căi de activare:

- calea extrinsecă sau a factorilor tisulari (TF);
- calea intrinsecă sau de contact.

Ipoteza revizuită a coagulării sanguine susține precum că este o singură cale de coagulare, provocată de leziunea vasculară și factorii tisulari. Factorul tisular se leagă de factorul VIIa și formează complexul VIIa/TF care activează factorii IX și X (cu alte cuvinte, calea intrinsecă și extrinsecă este integrată *in vivo*). Factorul IXa se alipește de suprafața plachetelor active, ca parte componentă a complexului intrinsec, care constă din factorul IXa, VIIIa și ionii de calciu. Factorul Xa eliberat pe cale extrinsecă (factorul VIIa/TF) și prin intermediul complexului intrinsec, se assemblează la suprafața plachetelor activate ca parte componentă a complexului protrombin – activator (protrombinaza), care constă din factorul Xa, Va și ionii de calciu. Asamblat pe aceasta cale, complexul protrombinază generează o „explozie” de activitate trombinică. Trombina (f. IIa) activează plachetele și factorii V și VIII și convertește fibrinogenul în fibrină, la care apoi aderă și rămâne în formă activă.

Odată ce la nivelul leziunii vasului s-a format cheagul plachetar, plasminogenul (proteină circulantă inertă) se leagă de fibrina depusă și este activat încet de activatorul plasminogenului tisular, care a fost activat, la rândul său, de calicreină, pentru a forma plasmina, ce fermentează cheagul de fibrină în scopul formării produselor degradării fibrinei. Ca rezultat, plachetele și fibrina cumulează doar limitele porțiunii lezate a vasului. Restul arborelui vascular nu conține depuneri de plachete și fibrină, deoarece în sângele circulant tendința de a activa mecanismul de coagulare este contrabalansat de factorii inhibitori ai coagulării din sânge, așa ca: antitrombina III care inactivează factorii IX, X, XI și XII.

Există trei sisteme majore de inhibiție care modulează coagularea.

- proteina C;
- calea inhibiției TF (TFPI);
- antitrombina.

Proteina C este activată de complexul trombină / trombomodulină de pe suprafața celulelor endoteliale. Când trombina se leagă cu trombomodulina (proteină membranară endotelială), aceasta suferă modificări de conformație la nivelul centrului activ, ceea ce o convertește din enzimă procoagulantă în activator potențial al proteinei C. Proteina C activată are acțiune anticoagulantă în prezența proteinei S, prin mecanismul de degradare proteolitică și inactivarea factorilor Va și VIIIa. TFPI se leagă cu factorul Xa și-l inactivează, formând complexul TFPI / f. Xa, apoi in-

activează factorul VIIa formând complexul f. VIIa / TF. Antitrombina inactivează trombina și factorul Xa, dar aceste enzime coagulante sunt protejate de inactivarea de către antitrombină când sunt legate cu fibrina și plachetele activate, respectiv.

### *Ce se întâmplă cu trombusul de pe placa aterosclerotică?*

Trombusul de pe placa aterosclerotică poate:

- fi încorporat în placa ateromatoasă cu reendotelizarea consecutivă a plăcii;
- crește și obtura lumenul arterial și apoi se poate deplasa proximal sau distal cu coloana de sânge stagnat până la următoarea bifurcație;
- fi lizat prin mecanisme naturale fibrinolitice în peretele vascular;
- emboliza parțial sau total artera distală, de obicei, la nivelul bifurcării. Astfel de emboli artero-arteriali variază ca dimensiune și formă și, de obicei, constau nu numai din agregate plachetare, dar și din detrit colesterolic (din placă ateromatoasă) și fibrină, care poate fi "proaspăt formată" și relativ fragilă sau "veche" și bine organizată. În funcție de circuitul sanguin local, dimensiunea, compoziția și consistența embolilor, aceștia pot fi lizați, fragmentați și răspândiți în patul microcirculator sau rămân să promoveze formarea trombusului local și să ocluzeze artera în cauză.

Placa aterosclerotică este o patologie dinamică (*eng.: acute – on – chronic disease*), progresând și regresând în diferite porțiuni ale arborelui arterial și variind în timp, de obicei, demonstrând straturi de trombus de vârstă diferită. Placa poate fi "statică" cu înveliș fibros gros, crescând, dar rămânând asimptomatică sau "activă" cu evoluarea trombozei și embolizării care se poate manifesta clinic sau nu, în funcție de gradul și durata ischemiei rezultante. În zilele noastre este posibilă monitorizarea ruperii embolilor (aceasta fiind indicația „instabilității” plăcii ateromatoase) din placa carotidă și alte regiuni cu deplasarea spre circuitul cerebral utilizând metoda ultrasonografiei Doppler transcranial. Nu este surprinzător faptul că semnalele embolilor de intensitate mare sunt descoperite în caz de stenoză simptomatică mai des decât în caz de stenoză asimptomatică.

Cele expuse pot explica tendința AIT-urilor de a apărea repetat sau a AVC-ului de a se dezvolta precoce după un AIT și de a afecta același teritoriu arterial, iar în cazul AVC-ului embolic artero-arterial prezumtiv – tendința de a face recurențe precoce.



arterială (sau aceasta este neînsemnată), atunci, mai mult decât probabil că ischemia focală este cauzată de embolia cardiacă sau patologia vaselor mici intracraniene.

### ***Microangiopatia vaselor intracraniene – cauza AVC-ului.***

Vasele mici intracraniene sunt arterele mici penetrante ale creierului (mai puțin de 500  $\mu\text{m}$  în diametru), așa ca: ramurile lenticulostriate ale ACM, ramurile talamoperforante ale părții proximale a arterei cerebrale posterioare (ACP) și arterele perforante ale trunchiului cerebral.

Sunt descrise patru tipuri principale de microangiopatie a vaselor intracraniene:

- *arterioscleroza* (arterioscleroza hialină sau microangiopatia „simplă”) care constă în îngroșarea hialină, circumferințială, uniformă și mineralizarea / calcificarea peretelui arterial, care se depistează frecvent post mortem la pacienții vârstnici, hipertensivi, diabetici și este asociată cu declinul cognitiv (demența vasculară), dar nu este cauza certă a infarctului lacunar;
- *ateroscleroza* (microateromul) – afectează arterele perforante mari (>300 $\mu\text{m}$  în diametru) și cercul Willis, și cauzează aproximativ 1/3 din infarctele lacunare;
- *lipohialinoza* (microangiopatia „complexă”) reprezintă o colecție subintimală, circumferințială a macrofagilor „spumantți” (xantomul intimal) care, în final, poate ocluză lumenul unei artere perforante distale mai mici decât 40-300  $\mu\text{m}$  în diametru. Aspectul este similar celui al fisurării unui vas mare îmbibate cu mase grăsoase observate în ateromul dezvoltat din copilărie. Lipohialinoza, de obicei, este asimptomatică. Lipohialinoza simptomatică, care este cauza a aproape 2/3 din cazurile de infarct lacunar, este caracterizată de o leziune distructivă – necroza fibrinoidă a vaselor. Această leziune este, de asemenea, cauza hemoragiilor intracraniene dezvoltate în ariile alimentate de arterele mici perforante (de exemplu: puntea, talamusul, putamen);
- tipuri mai rar întâlnite sunt *arteritele*, *embolii plachetari*.

Deoarece vasele mici perforante nu au o circulație colaterală bine dezvoltată, ocluzia lor cauzează des infarctarea, deși într-o arie restrânsă mică a creierului. Așa infarctele „lacunare” numără aproximativ 1/4 din AIT și AVC ischemice primare și, de obicei, cauzează sindromul lacunar. Totalitatea este joasă - 1%. Vasele mici mai rar decât trunchiul sau ramurile corticale ale ACM pot fi ocluzate de emboli, atât cardiaci cât și aterotrom-

botici extracranieni. AVC ischemic lacunar este asociat mai puțin frecvent cu detectarea ultrasonografică (Doppler transcranial) a emboliilor ACM.

### *Care este cauza microangiopatiei intracraniene?*

Deși hipertensiunea, tabagismul, diabetul și vârsta înaintată sunt descrise frecvent la pacienții cu infarct lacunar, acestea nu pot explica fiecare caz și în oricare eveniment factorii de risc, inclusiv hipertensiunea, par a fi similari cu factorii de risc la pacienții cu AVC-ul ischemic de origine aterotrombotică probabilă. Posibil, aceiași pacienți sunt susceptibili atât la aterotromboza vaselor mari și medii, cât și la patologia vaselor mici, dar una din cele două devine simptomatică înaintea alteia. Sau, posibil, conceptul despre microangiopatia distinctă care cauzează infarctul lacunar este incorect. Cert este faptul că, cel puțin, unele infarcturi mici în trunchiul cerebral și capsula internă sunt cauzate de ateromul vasului patern mare în locul emergenței vaselor penetrante.

### *Care sunt criteriile diagnostice ale AVC-ului sau AIT-ului cauzat de microangiopatia intracraniană?*

Nu există criterii diagnostice pe care să ne putem baza în stabilirea unui astfel de diagnostic. Patologia vaselor mici intracraniene este mai frecvent cauza AVC-ului sau AIT-ului în cazul:

- sindromului lacunar clinic definit;
- când CT/ RMN indică un infarct mic, situat profund în capsula internă/ ganglionii bazali, pedunculii cerebrali pontini sau imaginea nu relevă vreo patologie;
- când nu sunt evidențe clinice (suflu cervical) sau ultrasonografice / angiografice de stenoză mai mare de 50% sau ocluzie a arterei simptomatice;
- când nu sunt evidențe despre originea cardiacă a embolului;
- când factorii de risc vasculari sunt prezenți, în particular: hipertensiunea, fumatul și diabetul.

### ***Embolia cardiacă – cauza AVC-ului ischemic.***

Sursele cardiace de emboli care pot ajunge la creier sunt enumerate în tabelul 1.2.

**Tabelul 1.2.** Sursele cardiace de emboli (în ordinea anatomică a localizării)

*Șunt dreapta-stânga (emboli paradoxali din sistemul venos) prin:*

- Foramen ovale persistent
- Defectul septului interatrial
- Defectul septului interventricular
- Malformațiile arteriovenoase pulmonare

Atriu stâng (AS):

- Trombus:
  - Fibrilația atrială
  - Sindromul sinusului sinoatrial slab
  - Aneurismul atrial septal
- Mixomul și alte tumori

Valvula mitrală (VM):

- Endocardita reumatică (stenoză sau regurgitație)
- Endocardita infecțioasă
- Calcificarea inelului mitral
- Prolapsul valvei mitrale
- Endocardita non-bacteriană trombotică (marantică)
- Endocardita Libman – Facks
- Sindromul antifosfolipidic
- Proteza valvulară\*
- Fibroelastomul papilar

Ventriculul stâng (SV):

- Trombus mitral:
  - IMA (în ultimele săptămâni)\*
  - Aneurismul ventriculului stâng sau segment akinetic
  - Cardiomiopatia diabetică\*
  - Cordul mecanic „artificial”\*
  - Contuzia miocardului (trauma cutiei toracice)
- Mixomul și alte tumori\*
- Chistul hidatic
- Oxalaza primară

Valvula aortală (VA):

- Endocardita reumatoidă (stenoză sau regurgitație)
- Endocardita infecțioasă
- Lues
- Endocardita non-infecțioasă trombotică (marantică)
- Endocardita Libman – Sacks
- Sindromul antifosfolipidic
- Proteza valvulară \*
- Stenoza / scleroza, calcificarea

*Viciile cardiace congenitale (în particular, cele cu șunt dreapta – stânga)*

*Manipulații asupra cordului: cateterizarea, valvuloplastia, angioplastia, chirurgia cardiacă*

\* Risc sporit al emboliilor



*Care sunt sursele mai frecvente de embolie cardiacă?*

Cea mai frecventă sursă de embolii din cord este atriul stâng dilatat fibrilator (FA nonreumatică) ce cauzează staza sanguină în auriculul atriului stâng.

*Alte surse majore sunt:*

- trombusul cauzat de FA reumatică în AS dilatat;
- protezele valvulare, stenoza mitrală reumatică sau endocardita infecțioasă;
- trombusul ce acoperă VS akinetic sau diskinetic ca rezultat al infarctului miocardic sau cardiomiopatiei dilatative;
- tumorile intracardiace.

Prevalența acestor surse este demonstrată în tabelul 1.3.

**Tabelul 1.3.** Prevalența surselor potențiale de emboli cardiaci la pacienți cu AVC ischemic primar.

Sursa	%
FA de orice geneză	13
• cu patologie reumatică a cordului	1
• fără patologie reumatică a cordului	12
Regurgitație mitrală	6
IMA recent (< 6 săptămâni)	5
Proteze valvulare	1
Stenoza mitrală	1
Embolie paradoxală	1
Oricare din cele enumerate mai sus	20
Alte surse de importanță incertă: stenoză / scleroză aortală, inel mitral calcificat, prolaps al valvei mitrale.	11

*Care este gradul riscului emboliei cu emboli cardiaci?*

Riscul relativ al emboliei cu emboli de origine cardiacă

Riscul major de embolie se dezvoltă în caz de:

- FA (reumatică sau nonreumatică);
- endocardită infecțioasă;
- proteze valvulare;
- IMA recent;
- CMP dilatativă;
- tumori intracardiace;
- stenoza mitrală reumatică.



Risc minor de embolie apare în caz de:

- prolaps decompensat al VM;
- calcificare a inelului mitral;
- foramen ovale persistent fără evidențe de tromboză venoasă profundă;
- anevrism al septului interatrial;
- scleroză aortică.

### *Care este compoziția emboliilor cardiaci?*

Emboliile cardiace variază ca compoziție de la majoritar fibrinoși (FA) la majoritar plachetari (prolaps mitral), calcificați (calcificarea inelului mitral), tumorali (mixomul) sau cu vegetații infectate (endocardita infecțioasă).

### *Care sunt dimensiunile emboliilor veniți din cord spre creier?*

Emboliile variază ca dimensiune și, prin urmare, pot obtura arterele de calibrul mediu și cauza infarct de dimensiuni mari (ACM, a. bazilară) sau arterele de calibrul mai mic și cauza un defect mai restrâns (ramurile a. centrală a retinei, ramurile corticale ale ACM). Unii emboli, ca și alte cauze ale infarctului cerebral, posibil chiar marea majoritate, pot fi complet asimptomatici.

### *Cum FA conduce la dezvoltarea emboliilor cerebrale de origine cardiacă?*

FA predispune la staza sângelui în AS și auriculul AS, care aici se poate coagula și da naștere la emboli proaspeți – cheaguri nou formate sau mai târziu la trombus organizat.

Deși FA nu este totdeauna cauza directă a AVC-ului, deoarece:

- există alte cauze posibile ale AVC, așa ca: CPI și HTA, ateromul a. carotide, hemoragia intracerebrală, care, de asemenea, pot fi cauza FA în aproape 20% din cazurile de AVC și fibrilație;
- unii pacienți cu FA au sindrom lacunar (probabil non-embolic) cauzat de microangiopatia intracerebrală;
- doar aproximativ 13% din pacienții cu FA nonreumatică au trombus în AS detectabil la examenul EcoCG transesofageale, deși unii trombi au putut deja emboliza sau sunt prea mici pentru a fi detectați și nu este cunoscut dacă acești pacienți au un risc mai mare decât cei cu trombi detectabili;
- uneori FA este provocată de AVC.

Fibrilația atrială, de asemenea, poate însoți AVC-ul ca rezultat al endocarditei infecțioase și AVC-ului hemoragic cauzat de o anticoagulare excesivă.

Riscul absolut pentru AVC la pacienții cu FA nonreumatică care urmează tratament anticoagulant este de aproximativ 5% anual (de 6 ori mai mare decât la persoanele cu ritm sinusal normal) și 12 % anual pentru pacienții cu AIT sau AVC și FA care nu urmează tratament anticoagulant.

*Care este riscul AVC-ului asociat cu protezele valvulare cardiace?*

- Riscul emboliei este de 2% anual în caz de valve protezate (este prevăzut că pacientul cu valve mecanice urmează tratament anticoagulant).
- Valvele mecanice sporesc riscul emboliilor mai mult decât cele tisulare.
- Anumite valvule (Bjork-Shiley) se pot dezintegra și genera particule embolizante spre creier.
- Valvulele mitrale protezate conduc mai frecvent la tromboză decât valvulele aortale.
- Endocardita infecțioasă, potențial, poate însoți orice tip de proteze valvulare.

*Cum prolapsul VM cauzează embolia cardiogenă?*

Prolapsul VM cauzează embolia cardiogenă odată ce este asociat cu / sau complicat de altă patologie cardiacă, așa ca: insuficiența mitrală severă, FA, sau endocardita infecțioasă.

Prolapsul VM reprezintă un spectru de condiții patologice cu tablou clinic, ecocardiografic și patologic divers. Doar valvulele morfologic anormale conduc la un risc mai mare al complicațiilor și acești pacienți pot fi diagnosticați ecocardiografic, deoarece pot dezvolta regurgitația mitrală severă sau endocardită bacteriană. Prevalența prolapsului mitral la populație este de 2,4% și nu este mai mare la pacienții tineri cu ischemie cerebrală de etiologie nedefinită decât la pacienții din grupul de control. Oricum, examenul ecografic este necesar pentru pacienții cu murmur caracteristic sau zgomot mezodiastolic adăugător.

*Scleroza nonreumatică / valvulele mitrală și aortală calcificate – sursă de embolie cardiogenă*

Scleroza nonreumatică / valvulele mitrală și aortală calcificate pot deveni sursa emboliei cardiogene la unii pacienți, dar atâta timp cât em-



bolii calcificați nu se vizualizează la oftalmoscopie sau examen CT este complicat de a atribui etiologia AIT-ului sau infarctului ischemic la această patologie, care, de altfel, se întâlnește foarte frecvent la populația vârstnică sănătoasă.

### *Patologia sinusului sinoatrial – cauza emboliei cardiogene*

Sindromul sinusului sinoatrial slab poate fi asociat cu trombus intracardiac și embolie, în particular, dacă bradicardia alternează cu episoade de tahicardie sau dacă pacientul are FA.

### *Foramen ovale persistent (FOP) – cauza emboliei cardiogene*

Foarte rar cauza emboliei cerebrale cu emboli din sistemul venos sau arterial drept este FOP. Deși, în special la pacienții tineri, FOP este cauza aproximativ a 30% din accidentele vasculare de etiologie nedefinită (AVC criptogen).

Aproximativ la 19-36% din populație foramen ovale nu se închide după naștere și studiile ecografice arată că 25% din populație are FOP. Dimensiunile defectului variază de la 1 la 19 mm (în mediu 4,9 mm) și deseori are forma unei valve închise datorită presiunii înalte în AS. Uneori, presiunea în AD poate crește și deschide valva, sângele trecând din AD în AS și circulația arterială sistemică.

Calea paradoxală a materialului embolic venos care ajunge în circuitul arterial sistemic a fost recunoscută după ce în unele cazuri de AVC fatal la autopsie au fost găsiți trombi ce penetrau FOP. Embolia paradoxală în contextul FOP a fost documentat în AVC-ul debutat în timpul emboliei pulmonare, leziunii cerebrale prin embolie gazoasă sau grăsă ce au urmat după traumele ortopedice. Aceste situații clinice sunt asociate cu presiunea mărită în cordul drept, ceea ce predispune la embolie paradoxală. Șuntul dreapta – stânga poate apărea și în caz de presiune normală în inima dreaptă în timpul respirației normale sau manevrei Valsalva. Cauzele predispozante, posibil, sunt: dimensiunea mare, șunt mai perfect, asocierea cu anevrism al septului, existența sursei venoase de emboli și semnele clinice ce confirmă embolia paradoxală.

### ***Endocardita infecțioasă***

Factorii ce predispun la Endocardita infecțioasă (EI) sunt:

#### **Viciile cardiace**

- reumatismale (în special defectele VM);
- congenitale (în special defectele VA la vârstnici);
- prolapsul VM (sporește riscul EI de 8 ori);

- patologia degenerativă a cordului:
  - inelul VM calcificat;
  - trombus mural postinfarct.

**Factorii iatrogeni și modul de viață:**

- caria dentară preexistentă;
- administrarea i/v a drogurilor;
- protezele valvulare.

**Procedurile ce pot leza mucoasele asociate cu infectarea bacteriană:**

- căile respiratorii superioare – proceduri bucale / dentare (15-40%);
- gastrointestinale (10%);
- urologice (10-30%);
- obstetricale (<10%).

**Factorii pediatrici de risc:**

- chirurgia cardiacă;
- anomalii cardiace congenitale, în particular, cele ce implică septul;
- cateterizarea vasculară.

**Organismele care provoacă EI:**

- streptococii – 60-80%;
- stafilococii – < 30%;
- bacteriile gram negative - < 10% (salmonella, alte enterobacteriacee, pseudomonas);
- fungile (candida albicans, aspergillus) - < 4%;
- coxiella burneti (febra Q);
- chlamydia spp.;
- mycoplasma spp.;
- corynebacterium diptheriae biovar gravis non toxigenă.

Diagnosticul de EI la pacienții cu AVC este greu de stabilit, cel mai frecvent, fiind suspectat la pacienții cu AVC de etiologie inexplicabilă, în particular dacă există murmurul cardiac și alte schimbări caracteristice. Uneori și examenul ecocardiografic nu reușește să releve imaginea vegetațiilor valvulare, iar cultura sângelui este negativă.

*Cum se stabilește diagnosticul de embolie cardiogenă a creierului sau retinei?*

Nu există criterii diagnostice standard pe care să ne putem baza în stabilirea diagnosticului de AVC sau AIT cardioembolic. Diagnosticul de embolie cardiogenă este mai mult probabil în cazurile în care:

- sursa cardiogenă de embolie este identificată și la persoanele cu risc major al emboliei;
- evenimentele ischemice s-au dezvoltat în mai mult de un teritoriu arterial, în particular, când în procesul embolic sunt implicate mai mult organe;
- nu sunt evidențe clinice (suflu, palpate), ultrasonografice sau angiografice de patologie a vaselor cervicale (stenoză >50%);
- se vizualizează emboli calcinați în retină (foarte rar);
- sunt depistați emboli calcinați în creier la imaginea CT (și mai rar);
- lipsesc factori vasculari de risc;
- vârsta pacientului este mai mică de 50 de ani;
- lipsesc alte explicații ale dezvoltării AVC-ului.

*Embolia cardiogenă este mai puțin probabilă în caz de:*

- sindrom lacunar (s-mul clinic plus evidențele CT/ RMN);
- infarct / ischemie prin hipoperfuzie (sindrom clinic plus evidențele posibile CT/ RMN).

*Embolia cardiogenă nu este certă în caz de:*

- transformare hemoragică a infarctului;
- AIT în antecedente.

*Cauzele rare ale AVC-ului ischemic*

Cauzele importante, mai puțin frecvente, ale AVC / AIT ischemice sunt:

- Patologiile arteriale
  - disecții;
  - patologii vasculare inflamatorii sau infecțioase (arterite septice și aseptice);
  - sindromul emboliei colesterolice;
  - trauma;
  - displazia fibromusculară;
  - anomaliile arteriale congenitale;
  - sindromul Moya-moya;
  - embolia din anevrism arterial;
  - leucoaraoza;
  - iradierea.
- Alte surse noncardiace de embolie
- Patologii hematologice



## ***Disecția arterială***

Disecția arterială reprezintă o ruptură a intimei sau tunicii medii a arterei (ex.: *a. carotidă*, *a. vertebrală*), cu dezvoltarea hemoragiei în perețele arterial care disecționează longitudinal și circumferințial între intima și media sau media și adventiția peretelui arterial. Astfel, disecția arterială poate conduce la AIT, dacă artera disecționată este ocluzată de lumenul fals sau de trombus, sau dacă trombusul se formează pe intima sau perețele vascular și apoi embolizează distal pentru a ocluză artera intracraniană.

*Care artere sunt predispuse la disecție și care este cauza acesteia?*

Majoritatea disecțiilor apar la originea arterei carotide interne, mai sus de bifurcarea arterei carotide comune. ACM disecționează mai rar. Disecția a. vertebrale tot este un fenomen rar. Când acesta din urmă se dezvoltă, disecția are loc la nivelul vertebrei C-2 în mai mult de 80% din cazuri, posibil, reflectând susceptibilitatea crescută la torsiunea mecanică și alungirea ei în acest loc.

Arterele carotidă și vertebrală pot diseca spontan sau ca rezultat al traumei locale. Factorii care predispun la disecții sunt enumerați în tabelul 1.4.

**Tabelul 1.4.** Factorii care predispun la disecții arteriale sunt:

### *Disecții spontane:*

- Maladii congenitale ale țesutului conjunctiv (istoric familial al disecției arteriale în 5% cazuri)
- Mutații punct în una din alelele genei COL1A1 ce codează lanțul pro  $\alpha 1$  al procolagenului tip I, rezultând în substanța Alaninei cu Glicină (G13A) în aproape o jumătate din lanțurile  $\alpha 1$  (I) ale colagenului tip I
- Sindromul Morfan
- Sindromul Ehlers –Danlos tip IV și VI
- Necroza cistică medială
- Osteogeneza imperfectă
- Pseudoxantomul elastic
- Polichistoza renală
- Displazia fibromusculară
- Deficitul fibrelor reticulare
- Acumularea mucopolizaridelor
- Factorii de risc ateromatoși posibili (HTA, DZ, tabagismul, hipercolesterolemia, hipercomocisteinemia)

*Disecții traumatice*

- Sport
- Leziunea
- Manipulații cervicale
- Vopsirea tavanului
- Iatrogenia: angiografie cerebrală

Semnele clinice caracteristice ale disecției arterei carotide și vertebrale sunt enumerate în tabelul 1.5.

**Tabelul 1.5.** Semnele clinice caracteristice pentru disecția a. carotide și vertebrale

*Disecția a. carotide:*

- durere în regiunea globilor oculari sau frontală, uneori în regiunea gâtului sau generalizată (este frecventă și uneori unicul semn clinic);
- simptome de ischemie acută sau tardivă focală în teritoriul a. carotide sau de ischemie monoculară:
  - cecitate ipsilaterală;
  - deficit hemisensomotor contralateral;
  - dificultăți de vorbire;
- instalare a simptomelor ischemice, de obicei, are loc timp de câteva zile de la debutul disecției, dar poate surveni și peste câteva săptămâni, chiar luni;
- tinitus pulsatil;
- disgeuzie;
- sindrom Horner ipsilateral (implicarea trunchiului simpatic cervical pe traiectul peretelui arterei carotide);
- paralizie (mono- sau poli-) a nervilor cranieni III, IV, V, VI, VII, IX, X, XI, XII la cel puțin 10% din pacienții cu disecția ACI (nervii cranieni bulbari IX – XII sunt situați în apropierea ACI sub foramen jugulare în spațiul retrostilod și retroparotidian posterior și pot fi compresăți sau întinși de ACI disecată, dacă aceasta din urmă este mărită în volum sau anevrismală din cauza excesului de sânge în peretele său, de altfel, și nutriția nervilor cranieni poate suferi de pe urma disecției: vasele nutritive ce pleacă spre n. cranieni sunt ramuri mici ale ACI, de 200-300  $\mu\text{m}$  în diametru);
- suflu cervical.

### Disecția a. vertebrale:

- durere în regiunea gâtului și occipitală;
- simptome de ischemie focală vertebrobazilară ce implică: lobul occipital / temporal, trunchiul cerebral, cerebelul, mai frecvent medula laterală;
- deficit motor periferic al membrelor superioare: amiotrofie distală bilaterală a membrelor superioare.

Diagnosticul de AVC sau AIT ca rezultat al disecției arteriale poate fi stabilit în cazul în care:

- semnele clinice sunt compatibile cu diagnosticul (tab.1.5);
- imaginile CT/RMN relevă AVC ischemic în teritoriul unei artere cerebrale mari;
- examenul ultrasonografic (Doppler / Duplex) demonstrează debit foarte slab în artera implicată, cu semnalul „to and from” de rezistență înaltă (uneori poate fi vizualizată linia de disecție sau de lumen dublu; examenul ultrasonografic al a. vertebrale se efectuează tehnic mai dificil și nu ne putem baza pe el);
- imaginile RMN ale creierului și gâtului în regim T1 arată lumenul arterial îngustat cu semnal de intensitate mare, care reprezintă trombusul din peretele arterial; (hemoragia intramurală este aproape patognomonică pentru disecție și o diferențiază de tabloul vasospasmului din cadrul hemoragiei subarahnoidiene);
- RMN – angiografia arată ACI sau ACC stenozată sau ocluzivă, sau îngustarea conică a lumenului la nivelul disecției;
- angiografia arterială cu contrast (este standardul de aur al diagnosticării, dar nu este necesară frecvent, dacă sunt disponibile RMN și Duplex) arată ACI și ACC stenozată sau ACC cu lumen dublu, sau valvulă intimală, sau ocluzie conică. Semnul „firului întins” este rezultatul hematomului în peretele vascular care compresează lumenul până la un „fir” subțire. Uneori artera este complet ocluzată, iar lumenul „amputat” are formă conică sugestivă pentru disecție. Alte semne angiografice includ: cheagul intraluminal, valva intimală, formarea pseudoanevrismului, de obicei, la baza craniului și emboli distali care obturează arterele intracraniene de calibru mai mic.

### **Vasculita SNC**

- Vasculita SNC variază ca debut, durată și natură.
- Semnele clinice sunt determinate parțial de dimensiunile și loca-



lizarea vaselor implicate.

- Vasculita SNC, cel mai frecvent, se prezintă cu encefalopatie acută sau subacută, focală sau difuză, sau meningoencefalopatie cu cefalee, dereglări cognitive, crize convulsive, tulburări comportamentale cu semne neurologice multifocale.
- Mai puțin frecvent, pacienții prezintă un tablou asemănător cu: scleroza multiplă (disfuncție neurologică recurentă de focar cu remisiuni spontane), leziunea de volum rapid-progresivă, polineuropatia nervilor cranieni (ex.: granulomatoza Wegener) și mai rar, cu sindrom de cordon spinal sau sindrom extrapiramidal sau AVC.
- Sunt prezente simptomele afecțiunii de sistem, cum ar fi: febra, cefaleea, pierderea ponderală, artralgia, eritemul facial, livedo reticularis.

### ***Sindromul emboliei colesterolice (SEC)***

Acesta este un sindrom clinic rar, foarte asemănător cu cel descris în vasculitele sistemice și endocardita infecțioasă, caracterizat de instalarea subacută a febrei, abdomenalgiei, proteinuriei, insuficienței renale și episoadelor asemănătoare cu AVC, vertijului, confuziei, erupțiilor peteșiale, livedo reticularis, cianozei distale, VSH-ului mărit, leucocitozei neutrofile și eozinofile. Pacienții, de obicei, sunt vârstnici, cu ateroscleroză răspândită și puteau fi supuși unor intervenții instrumentale sau chirurgicale cu câteva ore sau zile înaintea evenimentului. Se presupune, că o cauză a SEC este ruptura spontană a plăcii ateromatoase sau, mai frecvent, SEC este urmarea manipulațiilor instrumentale sau chirurgicale pe arterele mari ateromatoase, așa ca: aorta sau, posibil, se dezvoltă drept urmare a tratamentului anticoagulant sau trombolitic. Fragmentele depunerilor colesterolice se desprind și embolizează spre patul microcirculator prin tot organismul spre majoritatea organelor, inclusiv creier și măduva spinării.

Diagnosticul se stabilește pe baza biopsiei, care relevă fragmente colesterolice în patul microcirculator al materialului colectat pentru examenul morfologic, de obicei, rinichi, uneori tegumente sau mușchi.

### ***Trombofiliile***

Trombofiliile reprezintă un grup de maladii hematologice, care predispun la tromboza venoasă recurentă și, posibil, la tromboza arterială (la un statut procoagulant).

Acestea includ:

- ✓ sindromul antifosfolipidic (SAFL);
- ✓ deficitul ereditar al inhibitorilor naturali ai coagulării:
  - antitrombina III (ATIII);
  - proteina C;
  - proteina S.
- ✓ mutațiile punct în moleculele factorilor de coagulare:
  - factorul V Leiden (1691 G/A) - rezistența la proteina C activată;
  - regiunea 3' netranslată a genei protrombinei (factorul II, rorio G/A);
- ✓ anomaliile ereditare ale fibrinolizei:
  - deficitul de plazminogen sau plazminogenul defectuos;
- ✓ policitemia rubra vera;
- ✓ trombocitemia esențială;
- ✓ boala celulelor în seceră;
- ✓ paraproteinemiile;
- ✓ purpura trombotică / trombocitopenică;
- ✓ trombocitopenia indusă de heparină;
- ✓ cancerul;
- ✓ sindromul nefrotic;
- ✓ sarcina și perioada puerperală.

### **Sindromul antifosfolipidic**

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este caracterizat de tromboza (venoasă sau arterială), avort spontan repetat sau ambele sindroame în asocieră cu depistarea unui anumit grup de anticorpi antifosfolipidici la testarea repetată de laborator, așa ca: *antiphospholipid protein antibody* (aPLs), *lupus anticoagulant* (LA), anticorpi *anticardiolipinici* (aCL). Ocazional poate fi depistată trombocitopenia.

Anticorpii aPLs reprezintă o familie de anticorpi specifici pentru câteva proteine plasmatică, așa ca: protrombina umană și glicoproteina  $\beta_2$  ( $\beta_2$ GI), care se pot lega de suprafața fosfolipidelor.

Anticorpii ACA și LA fac parte dintr-un alt grup de anticorpi, diferit de cel al anticorpilor antifosfolipidici, dar apar împreună la mai mult din 60% de pacienți cu SAFL, în 40% de cazuri rămase există doar un tip de anticorpi.

Anticorpii lupici sânt imunoglobuline din clasa IgG, IgM, IgA, care interferă cu unul sau mai multe teste de coagulare fosfolipid dependente *in vitro* (ex.: timpul de tromboplastină parțial activată (APTT), *dilute*



### **Deficitul proteinei C**

Proteina C este o glicoproteină plasmatică, vitamin-K dependentă, sintetizată în ficat ca zimogen (precursor al proteazei serina). Proteina C, fiind activată de trombină, în prezența ionilor de  $Ca^{2+}$  și proteinei endoteliale - trombomodulina, inhibă tromboza prin inactivarea f.Va și f.VIIIa, și promovează fibrinoliza prin inactivarea inactivatorului 1a, activatorului plasminogenului, cu participarea comună a proteinei S, aceasta din urmă fiindu-i cofactor.

Deficitul proteinei C poate fi înăscut, caracter ce se transmite pe cale autosom dominant, sau dobândită ca rezultat al: tratamentului cu warfarină, patologiei grave a ficatului (sinteza redusă), coagulării intravasculare diseminate și trombozei acute (consum sporit).

Copiii cu forme homozigote ale deficienței proteinei C nu supraviețuiesc perioada infantilă. Formele heterozigote la adulți rezultă într-un statut de hipercoagulabilitate cu risc înalt de tromboză a venelor profunde (TVP), care poate constitui aproximativ 10% din consecințele trombozei venoase.

### **Deficitul proteinei S**

Proteina S este o glicoproteină plasmatică, vitamin-K dependentă, produsă primar în ficat, celulele endoteliale și plachete. Aproximativ 40% din moleculele proteinei S se află în stare liberă în plasmă și alte 60% se leagă cu proteina ligandă C4b.

Proteina S în formă liberă acționează ca anticoagulant, servind drept cofactor pentru inhibiția factorilor Va și VIIIa, indusă de proteina C. Proteina S în formă liberă mărește afinitatea proteinei C pentru fosfolipide și potențează inactivarea factorilor Va și VIIIa de către proteina C activată.

Deficitul proteinei S poate fi ereditar, autosom dominant sau dobândit ca rezultat al: tratamentului cu warfarină, patologiei hepatice grave (sintează redusă) și sindromului nefrotic (pierdere excesivă).

În cazul deficitului proteinei S, proteina C nu poate acționa adecvat și, în consecință, crește riscul trombozei. Formele heterozigote ale deficitului proteinei S sunt asociate cu risc sporit al TVP, care poate constitui 5% și mai mult din toate cazurile de tromboze venoase.

### **Rezistența la proteina C activată (RPCA)**

Pentru prima dată rezistența înăscută la proteina C activată a fost descrisă în 1993 de echipa de savanți suedezi, care au depistat o familie cu tendința la tromboză (trombofilie), care avea răspuns anticoagulant slab la proteina C.

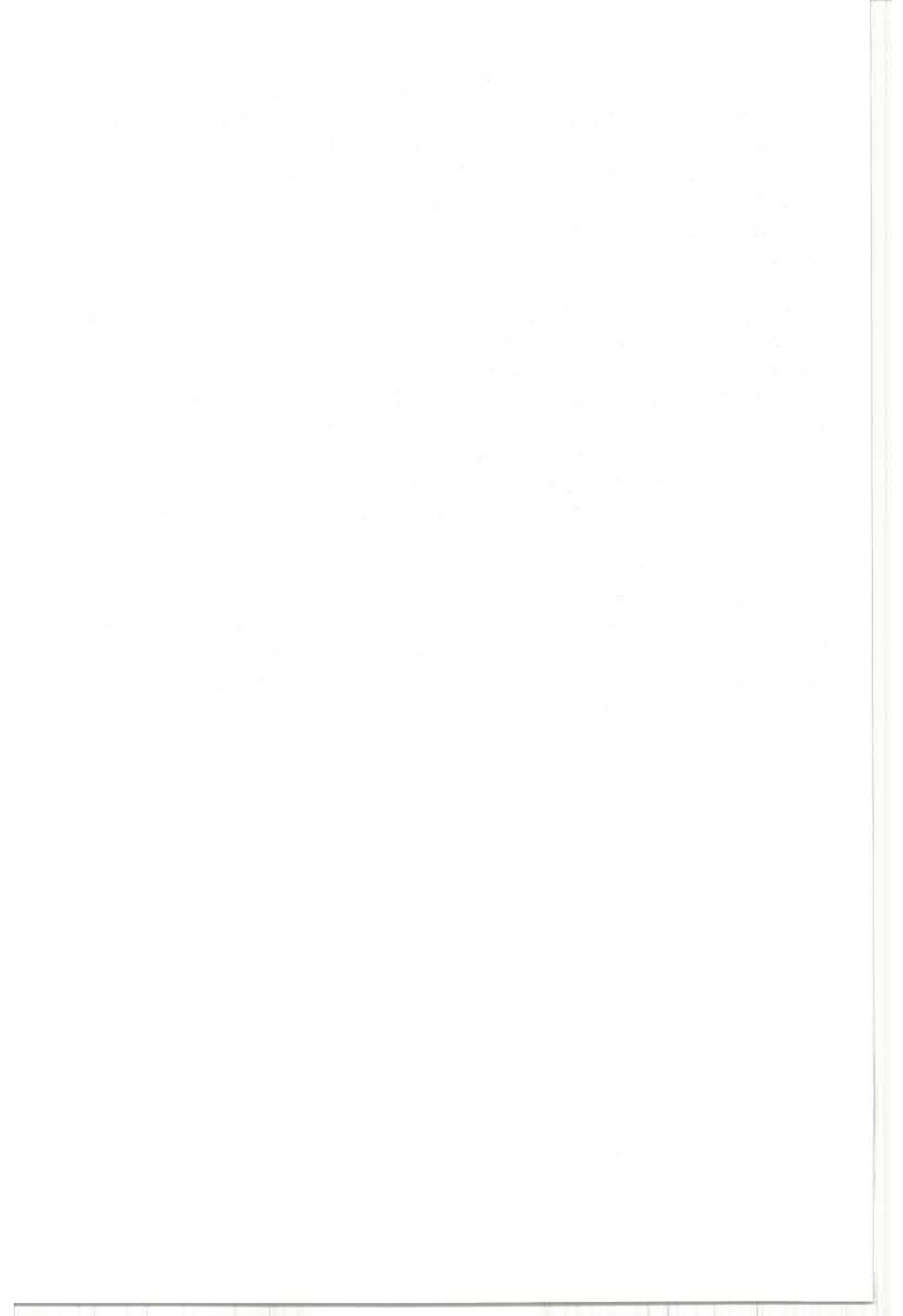


În 1994 Bertina și colaboratorii (Leiden, Olanda) au demonstrat că RPCA poate apărea ca rezultat al mutației, transmise autosom dominant, în gena factorului V (substituția glutamatului de arginină 806). Ei au numit acest fenomen mutația factorului V Leiden (f. V Leiden). La pacienții cu f. V Leiden unul din situsurile factorului Va interacționează obișnuit cu proteina C și este eliminat, iar altul nu poate fi modulat și, ca rezultat, apare tromboza inadecvată.

RPCA, ca urmare a mutației f. V Leiden, este recunoscută acum drept cea mai frecventă cauză a trombozei venoase. Acest defect este prezent la 0,45 – 7,8% din populația generală (variază în diverse studii, țări și grupuri etnice), și la 15 – 64% din pacienții cu istoric al trombozei venoase, și la mai puțin de 5% din pacienții cu tromboză arterială, așa ca: AVC ischemic (adică nu mai frecvent decât la populația generală). Deși rolul RPCA în trombozele venoase cerebrale este stabilit, rolul acesteia în ocluziile arteriale cerebrale nu este clar.

*Când stabilim diagnosticul de AVC ca urmare a statutului procoagulant?*

Stabilirea diagnosticului etiologic de AVC ca rezultat al patologiei hematologice (trombofiliei) poate fi foarte dificilă dacă pacientul are altă patologie care ar putea servi drept cauză a AVC-ului, patologia hematologică mai frecvent fiind unul din câțiva factori ce predispun la formarea trombusului, așa ca: rezistența la proteina C activată cu aterotromboză coexistentă, trauma sau dehidratarea.



## Capitolul 2

### FACTORII DE RISC AI AVC

Factorii de risc sunt niște criterii ale unui individ sau ale unei populații, care sunt asociate cu un risc mai mare al AVC în comparație cu indivizii sau populația care nu posedă aceste caracteristici (tab.2.1).

Factorii de risc sau markerii de risc pentru în ictus primar au fost clasificați în conformitate cu potențialul lor pentru modificare (nemodificabili, modificabili sau potențial modificabili) și puterea de evidență (bine documentați, mai puțin documentați). Cu toate că acest sistem de clasificare este subiectiv, factorii de risc bine documentați și modificabili (tab. 2.1) au fost considerați cei cu evidență clară, cu suport epidemiologic împreună cu evidența pentru reducerea riscului cu modificări după cum a fost documentat de către studiile randomizate. Factorii de risc mai puțin documentați sau potențial modificabili cu evidență logică sau fără evidență din studii randomizate ce demonstrează o reducere a riscului de ictus fără modificări.

**Tabelul 2.1.** Factorii de risc modificabili și bine documentați

Factorul	Prevalența, %	Risc atribuit populației, %	RR	Reducerea riscului prin tratament
<b>Boli cardiovasculare</b>				
<b>Boli cardiace coronariene</b>				
Bărbați	8.4	5.8	1.73 (1.68-1.78)	Suprapunerea factorilor de risc pentru ictusul primar, vezi alte părți relevante ale acestui articol.
Femei	5.6	3.9	1.55 (1.17-2.07)	
<b>Insuficiență cardiacă</b>				
Bărbați	2.6	1.4		
Femei	2.1	1.1		
Boala arterială periferică	4.9	3.0		
<b>Hipertensiunea</b>				
Vârsta 50 ani	20	40	4.0	38%; vezi tabelul 6
Vârsta 60 ani	30	35	3.0	
Vârsta 70 ani	40	30	2.0	
Vârsta 80 ani	55	20	1.4	
Vârsta 90 ani	60	0	1.0	
Fumatul	25	12-18	1.8	50% în primul an; de bază după 5 ani



Diabet	7.3	5-27	1.8-6	Reducerea riscului de ictus la pacienții diabetici hipertensivi sub controlul presiunii sangvine. Nici un beneficiu demonstrat în reducerea ictusului sub controlul glicemiei; dar reducerea în alte complicații are loc (vezi textul). Reducerea ictusului cu statine (vezi textul)
Stenoza carotidei asimptomatică	2-8	2-7	2.0	~50% reducere cu endarterectomie (vezi textul). Management agresiv al altor factori de risc vasculari identificați (vezi textul).
Fibrilație atrială (nonvalvulară)				
Vârsta 50-59 ani	0.5	1.5	4.0	Warfarina cu doza ajustată vs control: 62% (CI 48% la 72%), 6 studii; 2900 pacienți. Aspirină vs placebo: 22% (CI 2% la 38%); 6 studii, 3119 pacienți. Warfarina cu doza ajustată vs Aspirină: 45% (CI 29% la 57%); 6 studii, 4025 pacienți.
Vârsta 60-69 ani	1.8	2.8	2.6	
Vârsta 70-79 ani	4.8	9.9	3.3	
Vârsta 80-89 ani	8.8	23.5	4.5	
Anemia falciformă	0.25 (Afro-americiani)	...	200.400	91% cu terapie de transfuzie (vezi textul)
Dislipidemia				
Colesterolul total maxim	25	15	2.0 bărbați și femei <55 ani	27% până la 32% cu statine la pacienții cu risc înalt cu boala cardiacă coronariană, hipertensiune sau diabet; 25% reducere cu doze mari vs doze mici de statine (vezi textul)
Colesterolul scăzut HDL	25	10	1.5-2.5 bărbați	
Factorii dietetici				
Administrarea de Na > 2300mg	75-90	Necunoscut	Necunoscut	Notă: Studiile observaționale arată o reducere de 8% în mortalitatea de ictus de la o micșorare cu 3mm Hg în presiunea sangvină sistolică. Reducerea în continuare a presiunii sistolice prin reducerea Na și creșterea administrării K poate mări 3mm Hg conform nivelelor de administrare de bază și alți factori.
Administrarea K < 4700mg	90-99		Necunoscut	Necunoscut
Obezitate	17.9	12-20	1.75-2.37	Necunoscut
Inactivitate fizică	25	30	2.7	Necunoscut
Terapie hormonală postmenopauză	20 (femei 50-74 ani)	7	1.4	Nici una (și poate crește riscul)

## Factorii de risc nemodificabili

Cu toate că acești factori nu sunt modificabili, ei identifică pe cei care sunt la cel mai mare risc pentru ictus și care ar putea beneficia de pe urma prevenției riguroase sau tratamentului sau factorilor de risc modificabili. (tab. 2.2).

**Tabelul 2.2.** Factorii de risc nemodificabili

Factor	Prevalența (la 100 000)				RR
Vârsta	Dublarea ratei ictusului la fiecare 10 ani după de 55 ani. Incidența:				...
	Albi		Negri		
	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	
45-54	1.4	0.8	2.1	2.5	
55-64	2.6	1.6	4.9	4.6	
65-74	6.7	4.2	10.4	9.8	
75-84	11.8	11.3	23.3	13.5	
≥85	16.8	16.5	24.7	21.8	
Rasă					...
Negri			233		
Ispanici			196		
Albi			93		
Sex					...
Bărbați			174		
Femei			122		
Total			145		
Greutate mică la naștere			...		~2 pentru greutatea la naștere <2500 vs ≥4000g
Anamneză familială de ictus / AIT			...		RR anamneza paternă 2.4 (95% CI 0.96-6.03); RR maternă 1.4 (95% CI 0.60-3.25)

### Vârsta

Vârsta este cel mai puternic factor de risc pentru AVC-ul ischemic, hemoragia intracerebrală netraumatică și hemoragia subarahnoidiană și aproape sigur pentru subtipurile AVC ischemic (infarctul lacunar). AVC este de 25 ori mai frecvent la populația de 75 – 84 ani decât la populația de 45 – 54 ani. Astfel, riscul "AVC"-ului se dublează cu fiecare decadă după vârsta de 55 ani (National Stroke Association, 1993). Efectele cumulative ale vârstei asupra sistemului cardiovascular și natura progresivă a factorilor de risc ai ictusului pe parcursul unei perioade prelungite de timp măresc substanțial riscul de ictus.

## **Sexul**

Ictusul este mai frecvent la bărbați decât la femei. Bărbații, de asemenea, au o rată mai mare a incidenței ictusului în funcție de vârstă decât femeile (în baza ratelor specifice de vârstă calculate după straturi și definite de rasă/etnie). Excepțiile sunt de la 35 până la 44 de ani și la cei >85 de ani – grupuri în care femeile au o ușoară creștere a incidenței ictusului în funcție de vârstă față de bărbați. Astfel de factorii cum ar fi folosirea contraceptivelor orale (CO) și graviditatea contribuie la creșterea riscului de ictus la femeile tinere și la decesele timpurii legate de cord la bărbați cu boli cardiovasculare pot contribui la un risc relativ mai înalt al ictusului la femeile în etate. Femeile reprezintă 61,5% din decesele din cauza ictusului în SUA în 2002 (100 500 decese printre femei au fost atribuite ictusului versus 62 662 printre bărbați). În total, 1 din 6 femei decedează din cauza ictusului în comparație cu 1 din 25 care decedează de cancerul glandei mamare. În 2002, ratele de mortalitate ale ictusului ajustate cu vârsta au constituit 53.4/100 000 printre femeile albe și 71.8/100 000 printre femeile de culoare, versus ratele de 54.2 și 81.7/100 000 printre bărbații albi și de culoare, respectiv.

Este curios faptul că predominarea sexului masculin este cu mult mai mică în alte două manifestări clinice ale aterosclerozei, infarctul acut de miocard și patologia vaselor periferice.

## **Greutatea mică la naștere**

Rata mortalității de ictus printre adulți în Anglia și Țara Galilor au fost mai înalte printre persoanele care au avut o greutate mică la naștere. Un studiu similar a comparat un grup de la Organizația de Binefacere din Carolina de Sud <50 de ani care au avut ictus față de populația de control. Incidența ictusului au fost mai mult decât dublă la cei cu greutatea la naștere <2500g în comparație cu cei care au cântărit ≥4000g (cu o curbă semnificativ liniară la cei cu greutatea la naștere intermediară). Diferențele regionale în greutatea la naștere ar putea să corespundă parțial cu diferențele geografice în mortalitatea din cauza ictusului. Și totuși motivul acestei relații rămâne imprecis, iar asociațiile statistice nu confirmă cauza.

## **Rasa–Etnia**

Efectele rasiale și etnice asupra riscului acestei boli este dificil de a le lua în considerare separat. Americanii africani și unii americani ispanici au o incidență a ictusului și o rată a mortalității mai mare în comparație



cu Americanii Europeni. În Studiul Riscului Aterosclerozei în Comunități (ARIC) negrii au avut o incidență a ictusului cu 38% mai înaltă decât albi. Cauzele posibile pentru incidența și rata mortalității din cauza ictusului mai înaltă la negri include o prevalență mai înaltă a hipertensiunii, obezității și diabetului la populația de negri. Și totuși o incidență mai înaltă a acestor factori de risc nu explică toate riscurile de exces. Studiile epidemiologice au arătat o creștere în incidența ictusului printre populația rasial-etnică ce se identifică a fi ispanici. Ratele de incidență sunt, de asemenea, relativ mai înalte printre unele grupuri de Asiatci.

### ***Factorii genetici***

Atât existența ictusului în anamneza maternă, cât și paternă a fost asociate cu un risc sporit al ictusului. Acest risc sporit ar putea fi mediat printr-o varietate de mecanisme, inclusiv (1) ereditatea genetică a factorilor de risc pentru ictus, (2) moștenirea susceptibilității pentru efectele față de astfel de factori de risc, (3) prezența familială a factorilor de viață culturali / de mediu înconjurător și (4) interacțiunea între factorii genetici și cei din mediul înconjurător. Studiile prin metoda gemenelor aduc date convingătoare care sugerează moștenirea familială a riscului de ictus. Rata concordanței pentru ictus este evidențiată la gemenii monoziگوٹی față de cei bizigoți, cu o creștere de aproape 5 ori în prevalența ictusului printre monoziگوٹی în comparație cu gemenii bizigoți.

Influența genetică a riscului pentru ictus poate fi considerată în baza factorilor de risc individuali, genetica tipurilor comune de ictus și tipurile deosebite de ictus sau familiare, ce se manifestă mai rar. Mulți dintre factorii de risc stabiliți și care influențează sunt descriși în secțiunile care urmează, cum ar fi hipertensiunea, diabetul și hiperlipidemia, ele au componente atât genetici, cât și de mediu înconjurător și de comportament. În unele cazuri, creșterile de homocisteină în sânge sunt din cauza unei sau mai multor mutații în gena metilentetrahidrofolat reduc-tazei. Multe coagulopatii sunt moștenite ca gene autosomal dominante. Aceste tulburări, inclusiv deficitul de proteina C și S, mutațiile factorului V Leiden și diferitele alte deficiențe ale factorilor, pot conduce la o creștere a riscului de tromboză venoasă. Și totuși, după cum s-a discutat anterior, s-au determinat asociații puternice între unele dintre aceste tulburări și evenimentele arteriale, cum ar fi infarctul miocardic acut (IMA) și ictusul. Unele coagulopatii aparent moștenite, cum ar fi existența lupusului anticoagulant sau anticorpii anticardiolipin, pot fi familiale în ~10% din cazuri. Tulburările moștenite ale diferiților factori de coagulare (factorii V,

VII, X, XI, XIII) sunt linii autosomal recisive și pot conduce la hemoragie cerebrală în copilărie sau în perioada neonatală. Disecțiile arteriale, sindromul Moya Moya și displasia fibromusculară au un component familial și genetic în 10% până la 20% din cazuri.

Grupul de geneticieni DeCode (Islanda) a raportat lincaj genetic al fosfodiesterazei 4D (cromozomul 5q12) și proteina activatoare a 5-lipoxigenazei (cromozomul 13q12-13) cu formele obișnuite ale ictusului ischemic. În ambele cazuri, se pare că este o asociere între câteva haplotipuri genetice specifice și ictus, cu toate că nu au fost identificate mutații patogene.

### *Câteva tulburări genetice rare au fost asociate cu ictusul.*

Arteriopatia cerebrală autosomal dominantă cu infarctul subcortical și leucoencefalopatie (CADASIL) se caracterizează prin infarctele subcorticale, demență și dureri de cap sub formă de migrenă. CADASIL poate fi cauzat de oricare dintr-o serie de mutații în gena Notch3. Acetazolamida poate reduce durerile de migrenă la pacienții cu CADASIL. Sindromul Marfan (datorită mutațiilor în gena fibrilinei) și neurofibromatoza tipul I și II sunt asociate cu o creștere a riscului de ictus ischemic. Terapia de transfer a genelor a încercat să corecteze defectul genetic. Boala Fabry este o tulburare rar moștenită care poate conduce la ictus ischemic. Ea este cauzată de către deficiența galactozidazei A lizozomale, care cauzează o acumulare progresivă a globotriaosilceramidei și glicosfingolipidelor asociate. Depozitarea afectează, în special, vasele mici în creier și în alte organe, cu toate că implicarea vaselor mai mari a fost raportată. Două studii randomizate cu perspective folosind galactozidaza A lizozomală uman recombinată a determinat o reducere semnificativă în depozitele microvasculare la fel ca și reducerea nivelurilor plasmatice ale globotriaosilceramidei. Aceste studii au avut perioade de urmărire scurte și nu s-au determinat efecte asupra ratei ictusului. Terapia de înlocuire a enzimelor, de asemenea, se pare că îmbunătățește funcționarea vaselor cerebrale.

## **Factorii de risc modificabili și bine documentați**

Există câțiva factori de risc bine documentați pentru ictusul ischemic primar cu date precise care arată o reducere a riscului de ictus în urma tratamentului. Un factor de risc important pentru un ictus primar care nu este reflectat adecvat în schema organizațională folosită în acest îndrumar este existența bolii vasculare aterosclerotice în alt pat vascular. Acei cu o anamneză de boală cardiovasculară (boala cardiacă coronari-



ană, insuficiență cardiacă sau boala arterială periferică simptomatică) au o creștere semnificativă a riscului pentru ictusul primar în comparație cu cei fără o astfel de anamneză, după ajustarea față de alți factori de risc (riscul relativ [RR]=1.73, 95% intervalul de încredere [CI] 1.68 până la 1.78 pentru bărbați; RR=1.55, 95% CI 1.17 până la 2.07 pentru femei; ajustat cu vârsta, tensiunea sangvină, hipertrofia VS, fumatul țigărilor, fibrilația atrială și diabetul). Tratamentul folosit în managementul acestor condiții (cum ar fi antiagreganții plachetari) ar putea, de asemenea, reduce riscul de ictus. Factorii de risc pentru ictusul primar și factorii de risc pentru bolile cardiovasculare se interpun. Impactul managementului acestor factori de risc uzuali este revizuită în contextul impactului specific asupra ictusului și ar trebui, de asemenea, să fie luat în considerare în contextul reducerii globale a bolii vasculare.

Persoanele cu evidență de boală vasculară aterosclerotică noncerebrovasculară (boala cardiacă coronariană, insuficiența cardiacă sau boala arterială periferică simptomatică) se dădeau unui risc sporit de ictus primar. Tratamentele folosite în managementul acestor condiții (cum ar fi antiagreganții plachetari) și, după cum se recomandă în alte secțiuni, pot reduce riscul ictusului.

### ***Hipertensiunea arterială***

Hipertensiunea afectează, cel puțin, 65 milioane de persoane în SUA și este un factor de risc major atât pentru infarctul cerebral, cât și pentru hemoragia intracerebrală.

Relația dintre presiunea sangvină și riscul cardiovascular este „continuă, consistentă și independentă de alți factori de risc”. HTA predispune de 4–6 ori mai mult la AVC atât ischemice, cât și hemoragice, inclusiv hemoragii subarahnoidiene.

Cu cât este mai înaltă presiunea sangvină, cu atât e mai mare riscul ictusului. Presiunea sangvină, în special presiunea sangvină sistolică, se mărește odată cu vârsta. Studiul Framingham a determinat că indivizii care sunt normotensivi la 55 de ani au un risc de 90% de a dezvolta hipertensiune pe parcursul vieții. Mai mult de două treimi dintre persoanele > 65 de ani sunt hipertensivi.

### ***Hipertensiunea și Stroke-ul***

Hipertensiunea este cel mai important factor de risc, care poate fi supus cu certitudine controlului. Actualmente, sunt dovedite relațiile interdependente, biologic plauzibile evidente între HTA și AVC. Majoritatea



AVC-ului este legat de HTA moderată. Aproximativ 66% din totalul de AVC poate apărea la persoane cu TA normală, care posedă un număr considerabil de factori de risc potențiali care cresc incidența AVC-lui.

Cu fiecare creștere a câte 7,5 mm Hg a TA diastolice la populația vest-europeană și cu fiecare 5,0 mm Hg la populația japoneză și chineză riscul AVC se dublează. Scăderea TA diastolice cu 5–6 mmHg reduce riscul AVC cu 42%, iar scăderea TA sistolice cu 7,5 mm Hg reduce riscul AVC cu 46%.

Majoritatea studiilor au demonstrat că nivelul ridicat al TA în faza acută a AVC-ului este asociat cu un pronostic nefavorabil. Se presupune că fenomenul dat este cauzat de rata înaltă de recurențe, transformare hemoragică sau de apariția edemului cerebral. Nivelul TA se reduce spontan pe parcursul primei săptămâni după AVC și revine la nivelul premorbid la 2/3 din pacienți.

Relațiile dintre riscul apariției complicațiilor vasculare cerebrale, cardiace și renale și valorile presiunii arteriale este continuă începând de la valoarea de 115 mm Hg, dublându-se cu fiecare creștere a tensiunii arteriale sistolice cu 20 mm Hg și presiunii arteriale diastolice cu 10 mm. Tensiunea arterială sporită (de ex., până la 200 mm Hg sistolică sau 110 mm Hg diastolică) poate fi tolerată fără intervenție în faza acută a Stroke-ului ischemic.

### *Managementul HTA în Stroke*

Există argumente certe de mai mult de 30 de ani, conform cărora controlul presiunii sangvine contribuie la prevenția ictusului la fel ca și la prevenția reducerii distrucțiilor altor organe-țintă, inclusiv insuficiența cardiacă congestivă și insuficiența renală. O metaanaliză a 18 triale randomizate pe termen lung a demonstrat că atât terapia cu  $\beta$ -blocatori (RR=0.71; 95% CI 0.59 până la 0.86), cât și tratamentul cu diuretice (RR=0.49; 95% CI 0.39 până la 0.62) au fost eficiente în prevenirea ictusului. În general terapia antihipertensivă este asociată cu o reducere de la 35% până la 44% a incidenței ictusului.

Câteva categorii de agenți antihipertensivi, inclusiv diureticele tiazidice, inhibitorilor enzimei de conversiune a angiotenzinei (IECA), blocatorii receptorilor angiotenzinei (ARB), blocanții receptorilor  $\beta$ -adrenergici și blocatorii canalelor de calciu reduc riscul cardiovascular, inclusiv riscul de ictus, la pacienții cu hipertensiune. Controlul presiunii sangvine poate fi atins la majoritatea pacienților, dar cei mai mulți necesită o terapie combinată cu  $\geq 2$  agenți antihipertensivi. Comparațiile între diferite tipuri de antihipertensive sunt limitate. Cel puțin, un studiu a comparat efectele

blocanților receptorilor tip 1 ai angiotenzinei II cu un blocator al receptorilor  $\beta$ -adrenergici la 9193 de persoane cu hipertensiune esențială (160 sau 200/95 până la 115 mm Hg) și au determinat electrocardiografic o hipertrofie a VS peste 4 ani. Reducerile presiunii sanguine au fost similare pentru fiecare grup. A fost înregistrată o reducere mică (RR=0.87; 95% CI 0.77 până la 0.98) în IM, deces de ictus printre pacienții tratați cu ARB în comparație cu cei care au primit un blocator al receptorilor  $\beta$ -adrenergici, care a inclus o reducere de 25% (RR=0.75; 95% CI 0.63 până la 0.89) a ictusului fatal sau nonfatal. Rămâne incert dacă unele clase specifice de agenți antihipertensivi oferă o protecție socială împotriva ictusului împreună cu efectele lor de reducere a presiunii sanguine.

Studiul PROGRESS, finalizat în 2001, a adus în atenție beneficiul profilaxiei secundare a AVC Ischemic și hemoragic prin administrare de Perindopril 4 mg asociat cu indapamida. Riscul AVC s-a redus cu 28%, rata recidivei de AVC ischemic a fost de 2,7%, nu a fost menționată nici o recidivă de AVC hemoragic, iar riscul pentru alte evenimente cardiovasculare s-a diminuat cu 26%.

Efectele terapeutice ale inhibitorilor enzimei de conversiune (IECA) și antagoniștilor canalelor de Ca (ACCA) confirmă o protecție cardiovasculară similară, dar acțiunea ACCA a contribuit la o mai mare reducere a incidenței AVC-ului 13,5% (P=0,03) și o rată mai mică a infarctului miocardic.

Tratamentul cu Captopril s-a dovedit a fi eficient în prevenția IMA și altor incidente vasculare și ineficient în prevenția Stroke-ului și a complicațiilor fatale ce au fost mai înalte pe fondalul de tratament (189 vs 148).

Trialul LIFE a demonstrat reducerea cu 25% a ratei AVC-ului la pacienții care au utilizat Losartan vs Atenolol și reducerea cu 13% a ratei complicațiilor vasculare precoce (AVC, IMA, moarte din cauze vasculare).

În trialul SCOPE (Study on Cognition Prognosis in the Elderly) pacienților li s-a administrat doza de 8 mg candesartan cilexetil vs placebo. S-a demonstrat o reducere cu 11% a AVC-lui nonfatal în grupul care a primit Candesartan.

Controlul izolat al hipertensiunii sistolice (presiunea sangvină sistolică >160 mm Hg și presiunea sangvină diastolică <90 mm Hg) la bătrâni este, de asemenea, importantă. Studiul european al hipertensiunii sistolice (Syst-Eur) a randomizat 46 de pacienți cu hipertensiune sistolică izolată pentru un tratament activ cu blocatorii canalelor de calciu sau placebo și a demonstrat o reducere a riscului cu 42% la grupul tratat activ. Programul de Studiu al Hipertensiunii Sistolice la Bătrâni (SHEP) a găsit o reducere cu 36% a incidenței ictusului la tratamentul cu diuretice tiazidice cu sau fără  $\beta$ -blocatori.



Cu toată eficiența terapiei antihipertensive și îmbunătățirea diagnosticii și monitorizării, o parte semnificativă a populației nu a fost diagnosticată sau a fost tratată incorect de hipertensiune. Doar 70% din americanii cu hipertensiune sunt conștienți de condiția pe care o posedă; 60% sunt tratați și 34% sunt controlați (<140/90 mm Hg). Insuficiența de diagnosticare și tratamentul inadecvat sunt evidente, în special, între populațiile minorităților naționale și la bătrâni. Deoarece riscul de ictus sporește progresiv cu creșterea presiunii sangvine și deoarece un număr substanțial de indivizi au un nivel al presiunii sangvine sub nivelul curent ale tratamentului medicamentos, nici un medicament sau abordare a modului de viață nu sunt recomandabile ca surse de reducere a riscului de ictus la indivizii ne hipertensivi.

Raportul al Șaptelea al Comitetului Național Unit de Prevenire, Detectare, Evaluare și Tratament al Presiunii Sangvine Înalte (JNC 7) propune o abordare în baza evidențelor pentru a înțelege clasificarea și tratamentul hipertensiunii. Cu toate că este puțin controversată, această revizuire recentă clasifică presiunea sangvină în 4 subgrupe (tab. 2.3). Recomandările pentru tratament sunt bazate pe această schemă revizuită de clasificare (tab. 2.3).

**Tabelul 2.3.** Clasificarea și Tratamentul Presiunii Sangvine (JNC 7)

Presiunea sangvină sistolică, mm Hg		Presiunea sangvină diastolică, mm Hg	Fără indicații riguroase	Cu indicații riguroase
<120	și	<80	Fără medicație antihipertensivă	Fără medicație antihipertensivă
120-139	sau	80-90	Fără medicație antihipertensivă	Medicație conform indicațiilor riguroase
140-159	sau	90-99	Pentru majoritatea diuretice de tip tiazidice. Se pot considera și ACEI, ARB, β-blocanți, blocanții canalelor de calciu sau combinații	Medicație conform indicațiilor riguroase. Alte medicamente (diuretice, ACEI, ARB, β-blocanți, blocanții canalelor de calciu) după necesitate.
≥160	sau	≥100	Combinații din două medicamente pentru majoritatea (de obicei, diuretice tip tiazidic și IECAsau ARB sau β-blocanți sau blocanții canalelor de calciu)	Medicație conform indicațiilor riguroase. Alte medicamente (diuretice, ACEI, ARB, β-blocanți, blocanții canalelor de calciu) după necesitate.



Verificarea sistematică a hipertensiunii (cel puțin, la fiecare 2 ani la majoritatea adulților și mult mai frecvent la populațiile minoritare și la bătrâni) și un management de rigoare, inclusiv modificările de alimentație, modificarea modului de viață și terapia farmacologică după cum s-a decis la JNC 7, sunt recomandate (tab. 2.3).

### ***Tabagismul și AVC-ul***

Aproape fiecare studiu multivariabil al factorilor de risc ai ictusului (Framingham, Studiul Sănătății Cardiovasculare și Studiul Cardiac din Honolulu) au determinat că țigărilor este un factor de risc potențial pentru ictusul ischemic (tab. 2.1), asociat cu aproximativ o dublare a riscului de ictus ischemic (după ce s-a efectuat ajustarea față de ceilalți factori de risc). În plus, fumatul a fost asociat evident cu o creștere de 2-4 ori a ictusului hemoragic. Riscul relativ total al AVC ischemic pentru fumători este de 1,92, în timp ce riscul hemoragiei subarahnoidiene constituie 2,93.

Riscul crește dozodependent și constant pentru toate subtipurile de AVC și este mai puternic pentru hemoragia subarahnoidală și AVC-ul ischemic cortical datorat aterotromboembolismului arterial.

O metaanaliză a 32 de studii au determinat un RR pentru ictusul ischemic la nivelul 1.9 (95% CI 1.7 până la 2.2) pentru fumători față de nefumători și un RR pentru hemoragia subarahnoidiană de 2.9 (95% CI 2.5 până la 3.5). Numărul anual de decese de ictus atribuite fumatului în Statele Unite a fost estimat între 21 400 (fără ajustare la potențiali factori adăugători) și 17 800 (cu ajustare), ceea ce sugerează contribuția fumatului de la 12% până la 14% din toate decesele de ictus. În 1989, acestea și alte studii au condus chirurgul principal al SUA să confirme definitiv existența unei relații între fumat și atât ictusul ischemic, cât și cel hemoragic, în special la vârstele tinere.

Riscul relativ este la fel de mare pentru femeile și bărbații fumători și este maximal la vârstă medie, scăzând odată cu vârsta.

Fumatul ar putea accentua, de asemenea, efectele altor factori de risc ai ictusului. De exemplu, există un efect sinergistic între folosirea CO și fumat asupra riscului de infarct cerebral.

Având ca grup de referință femeile nefumătoare, ce nu folosesc CO, nivelul de infarct cerebral a fost de 1,3 mai mare (95% CI 0,7 până la 2,1) la femeile care fumau, dar nu foloseau CO, de 2,1 mai mare (95% CI 1.0 până la 4.5) la nefumătoarele ce foloseau CO, dar de 7,2 ori mai mare (95% CI 3,2 până la 16,1) la fumătoarele ce foloseau CO (de notat că rația nivelului așteptat (OR) în absența interacțiunilor pentru fumătoa-

rele ce folosesc CO ar fi de ~2,7). A avut loc, de asemenea, un impact sinergistic asupra fumatului și utilizării CO asupra riscului de ictus hemoragic. Având ca grup de referință femeile nefumătoare ce nu foloseau CO, nivelul de ictus hemoragic a fost de 1,6 ori mai mare (95% CI 1,2 până la 2,0) pentru femeile care fumau, dar nu foloseau CO, de 1,5 ori mai mare (95% CI 1,1 până la 2,1) pentru nefumătoarele ce foloseau CO, dar de 3,7 ori mai mare (95% CI 2,4 până la 5,7) pentru fumătoarele ce foloseau CO (de notat că OR așteptat în absența interacțiunilor pentru fumătoarele ce foloseau CO ar fi fost de ~2,4).

Se afirmă că fumul de țigară din mediul înconjurător (fumatul pasiv) este un factor de risc pentru boala cardiacă. Câteva studii sugerează că fumul de țigară din mediul înconjurător este, de asemenea, un factor de risc substanțial pentru ictus, riscul dublându-se față de cel găsit la fumătorii activi. Deoarece doza expunerii la fumul de țigară din mediu este substanțial mai scăzută decât pentru fumătorii activi, gradul riscului asociat cu fumul de țigară din mediu devine surprinzător.

Foarte probabil că fumatul contribuie la creșterea riscului de ictus printr-un mecanism multifactorial. Sunt dovedite efectele de scurtă durată asupra riscului generației de trombi în arterele tulburate, cum ar fi sporierea nivelului de fibrinogen și agregării plachetare, creșterea hematocritului și viscozității sângelui, reducerea fluxului sanguin cerebral ca rezultat al vasoconstricției, precum și efecte cronice prin mecanismul primar aterogenic, ireversibil și cumulativ - progresia aterosclerozei carotidiene.

Fumatul, chiar a unei singure țigări sporește rata cardiacă, presiunea sangvină medie și indicele cardiac și reduce, totodată, distensibilitatea arterială. Plus la efectele imediate ale fumatului, atât activ, cât și pasiv sunt asociate cu o dezvoltare a aterosclerozei. În afară față de expunerea indivizilor la un risc sporit pentru ictusul trombotic și embolic, fumatul țigărilor aproximativ triplează riscul ictusului criptogen printre indivizii cu sarcini aterosclerotice scăzute și nu sunt evidente sursele cardiace ale emboliilor.

Cu toate că cele mai eficiente măsuri de prevenire constau în renunțarea definitivă la fumat și minimalizarea expunerii la fumul de țigară din mediu, riscul este redus odată cu sistarea fumatului. Sistarea fumatului este asociată cu o reducere rapidă a riscului de ictus și alte evenimente cardiovasculare la un nivel care se apropie, dar nu ajunge la nivelul persoanelor care nu au fumat niciodată.

Renunțarea la fumat este greu de realizat. Și totuși, acum există un comportament eficient și tratamente farmacologice pentru anihilarea dependenței de nicotină. O combinație între terapia de înlocuire a nicoti-



nei, suportul social și antrenarea capacităților aduce o abordare eficientă pentru stopare.

Astfel se recomandă abținerea de la fumatul țigărilor (pentru fumătorii curenți) și renunțarea la fumat. Datele din studiile de grup și epidemiologice sunt consistente și imense. Ar trebui, de asemenea, de luat în considerare evitarea fumului de țigară din mediu pentru prevenirea ictusului. Folosirea consultațiilor, înlocuirea nicotinei și medicamentele orale de sistare a fumatului s-au dovedit a fi eficiente pentru fumători și ar trebui luate în considerare.

### ***Diabetul zaharat***

Persoanele cu diabet tip 2 au atât o susceptibilitate sporită pentru ateroscleroză, cât și o prevalență sporită a factorilor de risc aterogenici, în special hipertensiunea, obezitatea și nivelul dereglat al lipidelor sanguine. Din 1990, prevalența celor diagnosticați cu diabet a crescut cu 61%, cu o creștere de 8,2% din 2000 până în 2001. În 2001 11,1% americani au fost diagnosticați de către terapeuți cu diabet și se estimează în plus că 5,1 milioane au avut boala nediagnosticată.

Studiile de control asupra cazului pacienților cu ictus și studiile epidemiologice de perspectivă au confirmat un efect independent al diabetului asupra ictusului ischemic, cu o creștere a RR la persoanele cu diabet ce variază de la 1,8 ori până la 6 ori (tab. 2.2). Printre bărbații japonezi din Hawaii în Programul Cardiac din Honolulu, cei cu diabet au avut un risc dublu de ictus tromboembolic în comparație cu cei care nu aveau diabet – o creștere a riscului care a fost independentă de alți factori. În Studiul Cardiac Framingham, cu toate că impactul diabetului a fost cel mai mare asupra bolii arteriale periferice cu claudicație intermitentă, unde RR sporise de 4 ori, teritoriile arterei cerebrale și coronariene au fost, de asemenea, afectate. Impactul diabetului a fost mai mare la femei decât la bărbați, devenind semnificativ ca contribuție independentă la femeile în etate. În 2000, 1,1 milioane de persoane  $\geq 35$  de ani cu diabet au raportat că au fost diagnosticate cu ictus.

Riscul de ictus poate fi redus la pacienții cu diabet. Un microstudiu randomizat al intervențiilor intense multifactoriale la pacienții cu diabet tip 2 și microalbuminurie a avut ca scop hiperglicemia, hipertensiunea, dislipidemia și microalbuminuria cu intervenții ce au inclus modificarea factorului de risc comportamental și utilizarea statinelor, ACEI, ARB sau un medicament antiplachetar după necesitate. După media de 7,8 ani, evenimentele de risc cardiovascular au fost reduse cu aproape 50% (ajustat



rației de risc [HR]=0,47; 95% CI 0,22 până la 0,74; P=0.01) cu tratament intensiv contra terapiei convenționale. Primele evenimente au inclus 3 ictusuri nefatale, 3 IMA nefatale și decese cardiovasculare la 80 de pacienți din grupul celor intensivi față de 11 ictusuri nefatale, 8 IMA nefatale și 1 deces cardiovascular la 80 de pacienți din grupul de control.

Combinarea hiperglicemiei cu hipertensiunea s-a considerat de mult timp o creștere frecvenței complicațiilor diabetice, inclusiv ictusul. Câteva studii au comparat efectele asupra ictusului și alte probleme cardiovasculare a controlului riguros al glucozei sangvine și presiunii sangvine la pacienții diabetici tip 2 contra unui management mai puțin stringent. Spre exemplu, Grupul de Studiu al Diabetului în Perspectivă din MB a determinat că atât ictusul fatal și nefatal, controlul riguros al presiunii arteriale (în medie presiunea s-a păstrat 144/82 mm Hg) a rezultat cu o reducere de 44% a RR în comparație cu un control mult mai liber (presiunea sangvină medie s-a păstrat 154/87 mm Hg). A fost, de asemenea, o reducere de  $\geq 20\%$  a riscului cu tratament antihipertensiv la subiecții cu diabet din Programul de Hipertensiune Sistolică la Bătrâni. Cu toate că un control riguros al hipertensiunii la indivizii cu diabet reduce semnificativ incidența ictusului, controlul îmbunătățit al glicemiei nu a produs o reducere semnificativă a ictusului timp de 9 ani de urmărire (cu toate că folosirea medicamentelor hipoglicemice, posibil active prin alte mecanisme, ar putea reduce riscul de ictus). Și totuși terapia intensivă de a atinge controlul riguros al hiperglicemiei la pacienții cu apariția recentă a diabetului insulin dependent (tip 1) a arătat că reduce complicațiile microvasculare ale bolii, cum ar fi neuropatia, retinopatia și neuropatia periferică.

Studiul de Evaluare a Prevenției Tulburărilor Cardiace (HOPE) a comparat adăugarea unui IECAla regimul medical curent la pacienții cu risc înalt. Substudiul asupra 3577 de pacienții diabetici (dintr-o populație totală de 9541 de participanți în studiul HOPE) a arătat o reducere a dereglărilor primare combinare ale IMA, ictusului și deceselor cardiovasculare cu 25% (95% CI 12 până la 36; P= 0,0004) și a ictusului cu 33% (95% CI 10 până la 50; P= 0,0074) printre pacienții diabetici cu un eveniment cardiovascular anterior sau un factor de risc cardiovascular adăugător. Și totuși un subiect al dezbaterilor a fost că beneficiile a avut un efect specific al IECAsau un efect al micșorării presiunii sangvine. Complicațiile diabetice (nefropatia, dializa sau necesitatea pentru terapie cu laser) au fost de asemenea reduse. Studiul de Intervenție cu Losartan pentru Reducerea Finală a Hipertensiunii (LIFE) a comparat efectele unui blocator al receptorilor tip 1 ai angiotenzinei II cu un blocator al receptorilor  $\beta$ -adrenergici la 9193 de persoane cu hipertensiune esențială (160

până la 200/95 până la 115 mm Hg) și au determinat electrocardiografic hipertrofia VS peste 4 ani. Reducere presiunii sangvine a fost similară pentru fiecare grup. Au fost comparate 2 regimuri în subgrupul din 1195 de persoane care, de asemenea, aveau diabet la o analiză prespecificată. S-a determinat o reducere de 24% (RR=0,76; 95% CI 0,58 până la 0,98) a evenimentelor vasculare majore și o reducere nesemnificativă de 21% (RR=0,79; 95% CI 0,55 până la 1,14) a ictusului printre cei tratați cu ARB.

Cu toate că analiza subgrupelor secundare ale unor studii nu a determinat un beneficiu al statinelor la subiecții cu diabet, Studiul de Protecție a Cordului al Consiliului Medical de Cercetare / Fundația Britanică Cardiacă (HPS) a determinat că adăugarea statinelor la tratamentul existent la pacienții cu risc înalt rezultă cu o reducere de 24% (95% CI 19% până la 28%) în rata evenimentelor vasculare majore (fără a lua în considerare prezența binecunoscutei boli cardiace coronariene sau a nivelului de colesterol) și o reducere de 24% (95% CI 6% până la 39%; P=0,01) în ictusurile ce au avut loc printre 5963 de indivizi cu diabet tratați cu statine împreună cu cea mai bună îngrijire medicală. Studiul pe Diabet de Colaborare cu Atorvastatin (CARDS) a raportat că la subiecții cu diabet tip 2 cu, cel puțin, 1 factor de risc adăugător (retinopatia, albuminuria, fumatul curent sau hipertensiunea) și cu nivelul colesterolului lipoproteină de densitate joasă (LDL) <160 mg/dL dar fără o anamneză primară de boală cardiovasculară, tratamentul cu o statină a determinat o reducere cu 48% a ictusului (95% CI 11% până la 69%).

La pacienții cu diabet tip 1 sau tip 2 se recomandă ca hipertensiunea să fie controlată riguros (recomandația JNC 7 pentru TA<130/80 mm Hg la pacienții cu diabet este aprobată) ca o parte a programului de învățământ de reducere a riscului (tab. 2.3). Se recomandă tratamentul adulților cu diabet, în special cei cu factori de risc adăugători, cu o statină pentru a reduce riscul unui ictus primar.

### ***Fibrilația atrială***

Fibrilația atrială (FA) este asociată cu un risc crescut al tromboembolismului sistemic și AVC-ului. Circa 15% din persoanele care fac infarct cerebral suferă de FA (National Stroke Association, 2000). Aproximativ 5% pe an din indivizii ce suferă de FA, dezvoltă anual AVC acut, ceea ce este de 5-6 ori mai mult decât la populația cu ritm sinusal.

Relația dintre FA și AVC este cert plauzibilă, deoarece FA induce staza sanguină și formarea de trombi în atriul stâng. Deși relația dintre



AVC și FA este mai frecvent incidentală decât cauzală: fibrilația atrială este cauzată adesea de boala coronariană a cordului sau hipertensiune, ambele fiind factori de risc cauzali pentru AVC, de altfel infarctul cerebral este provocat mai des de alte mecanisme și nu de embolii din atriu stâng aritmice. Acestea includ: embolismul din ventriculul stâng akinetic sau plăci aterosclerotice carotidiene, sau angiopatia hipertensivă a vaselor mici intracerebrale care cauzează infarctul lacunar sau hemoragiile intracerebrale netraumatice. De asemenea, fibrilația atrială poate fi mai curând o consecință a AVC-ului decât cauza lui. Mai mult ca atât, nici faptul că tratamentul anticoagulant la pacienții cu FA reduce marcat riscul pentru primul AVC sau infarctul recurent nu este suficient pentru a confirma cauzalitatea.

Proporția AVC-urilor atribuite la fibrilația atrială este mai mare la persoanele în etate, deoarece incidența acesteia crește de la 2% la populația generală până la 5% la populația care a depășit vârsta de 65 ani și 10% la populația ce a depășit vârsta de 75 ani. Estimările riscului atribuit arată că aproape o pătrime din ictusuri la cei foarte bătrâni ( $\geq 80$  de ani) sunt datorită fibrilației atriale. FA există la 20% din toți pacienții cu infarct cerebral și unii dintre ei, după cum a fost menționat mai sus, suferă de alte condiții care pot servi drept cauză a AVC-ului, așa ca embolismul din ventriculul stâng, stenoza carotidă sau microangiopatia intracraniană.

Fibrilația atrială poate apărea episodic (un singur episod în viață), paroxismal (o serie de episoade) sau permanent (FA cronică), dar datele clinice și epidemiologice sunt insuficiente pentru a atribui atât debutul, precum și caracterul cronic al fibrilației atriale dezvoltării AVC-ului embolic. Nu este clar nici faptul dacă FA paroxismală, în particular, predispune mai mult sau mai puțin la AVC. Deși aceasta pare a fi mai mult intuitiv (dacă înțelegem corect toate mecanismele și procesele patofiziologice), paroxismele frecvente și îndelungate de FA predispun mai des la tromboza atriului stâng decât paroxismele rare și scurte.

Totuși apare întrebarea: care dintre persoanele ce suferă de FA sunt mai predispuse la AVC? Riscul dezvoltării AVC variază la pacienții cu FA. Unii au un risc destul de mic ( $< 1\%$  pe an), așa ca indivizii cu FA, fără alte patologii cardiace, pe când alte persoane au un risc foarte mare ( $> 6\%$  pe an). Aceștia din urmă includ persoanele vârstnice ( $> 75$  ani), persoanele ce suferă de hipertensiune, diabet zaharat, cei cu antecedente ischemice cerebrale (AIT sau infarct cerebral) sau sistemice și cei cu evidențe ecocardiografice ale disfuncției ventriculare stângi, atriu stâng lărgit și ecodensitate spontană / contrast ("smoke"), care, posibil, este indicatorul stazei sanguine.



Factorii de risc sunt cumulativi: pentru persoanele netratate, mai tinere de 65 de ani, fără factori de risc – riscul anual pentru a dezvolta un AVC este de 1%, pe când cu unul sau mai mulți factori de risc – este de aproximativ 5%. Pentru persoanele în vârstă de 65-75 de ani fără factori de risc – riscul anual constituie 4% și cu unul sau mai mulți factori de risc, acesta este de aproape 6% anual. Pentru persoanele mai în vârstă de 75 de ani, fără factori de risc, riscul pentru AVC constituie 3-4%, pe când cu unul sau mai mulți factori de risc – aproximativ 8% (tab. 2.4).

**Tabelul 2.4.** Riscul AVC la pacienții cu fibrilație atrială

<p><i>Risc înalt (6-12% anual)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Vârsta &gt;65 de ani și hipertensiune sau DZ</li> <li>◆ Antecedente ischemice (AIT sau infarct cerebral)</li> <li>◆ Valvulopatie cardiacă</li> <li>◆ Insuficiență cardiacă</li> <li>◆ IMA recent</li> <li>◆ Tulburarea funcției ventriculare stângi ecocardiografic</li> <li>◆ Afecțiuni ale glandei tiroide</li> <li>◆ Trombus al atriului stâng sau ecodensitate spontană / contrast (“smoke”) (ecocardiografie transesofagiană efectuată în baza datelor clinice suspecte)</li> </ul>
<p><i>Risc moderat (3-5% anual)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Vârsta &lt;65 de ani și hipertensiune sau DZ</li> <li>◆ Vârsta &gt;65 de ani (cazurile care nu se includ în grupul de risc major)</li> </ul>
<p><i>Risc minor (&lt;1% anual)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Vârsta &lt;65 de ani fără hipertensiune sau DZ, AIT sau AVC în antecedente sau alți factori de risc clinici</li> </ul>

Studiile clinice randomizate au stabilit definitiv valoarea terapiei antitrombotice pentru reducerea riscului de ictus la pacienții cu fibrilație atrială. Riscul este redus cu ~60% la ajustarea dozei de warfarină și cu ~20% cu Aspirină. Doza ajustată de warfarină reduce ictusul cu ~45% în comparație cu aspirina. Studiile randomizate, de asemenea, au fost conduse la compararea unui inhibitor trombinic direct cu ajustarea dozei de warfarină la nivel înalt la persoanele cu fibrilație atrială, dar Administrația de Medicamente și Alimente din SUA nu a aprobat utilizarea lui.

Riscul absolut al ictusului variază de 20 de ori printre pacienții cu

fibrilație atrială, conform vârstei și bolilor vasculare asociate. Au fost dezvoltate câteva scheme de stratificare a riscului de ictus și au fost validate. Îndrumarul din 2001 al Colegiului American de Cardiologie (AmCC)/ AHA / Societatea Europeană a Cardiologilor (ESC) recomandă anticoagulanți pentru pacienții cu fibrilație atrială care au vârsta >60 de ani și au în anamneză hipertensiune, diabet, boala arterei coronariene (CAD), funcționarea insuficientă sistolică a VS, insuficiență cardiacă sau tromboembolism primar, și pentru toți cei cu fibrilație atrială care au vârsta >75 de ani. Și totuși această schemă de stratificare nu a fost validată pentru perspectivă (cu toate că factorii individuali au fost validați). De la publicația din 2001 a îndrumarului ACC/AHA/ESC, așa-numita schemă de stratificare CHAD a fost propusă și validată (CHADS<sub>2</sub> este un acronim pentru insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiune, vârsta >75 de ani, diabet și ictus primar sau AIT). Scorul CHADS<sub>2</sub> a fost derivat de la prezicătorii independenți ai riscului de ictus la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară. Scorul aduce 1 punct pentru fiecare insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârsta ≥75 de ani și diabet și 2 puncte pentru ictusul primar sau AIT. Scorul a fost validat la un studiu asupra unei populații mari și în studiile clinice. Pacienții cu fibrilație atrială cu riscul de ictus scăzut (≈1%/an, CHADS<sub>2</sub> scor=0 până la 1, aproape jumătate din pacienți), moderat (2,5%/an, CHADS<sub>2</sub> scor=2, ≈25% pacienți) și înalt (<5%/an, CHADS<sub>2</sub> scor ≥3, ≈25% pacienți) au fost prezise corect. O limitare aparentă a schemei CHADS<sub>2</sub> care se aplică prevenției secundare include pacienții cu ictus primar sau AIT și nici un alt factor de risc. Acești pacienți rari au scorul 2 pe scara CHADS<sub>2</sub> (risc moderat), dar în studiul de validare a scorului CHADS<sub>2</sub>, pacienții cu ictus primar sau AIT au avut în medie 10,8 ictusuri la 100 pacienți-ani. Într-un studiu de analiză a Aspirinei în Fibrilația Atrială în Prevenția Ictusului 2012 (SPAF), puținii pacienți cu ictus primar sau AIT fără alți factori de risc (care au inclus factorii de risc CHADS<sub>2</sub> cu excepția insuficienței cardiace) au avut o rată a ictusului de 5,9%/an (95% CI 2 până al 18). De aceea pacienții cu ictus primar sau AIT în cazul atitudinii față de fibrilația atrială fără alți factori de risc adăugători ar trebui luați în considerare pentru un risc înalt al recurenței și ar trebui să fie tratați cu warfarină, cu excepția dacă este contraindicat. Pentru pacienții cu date ecocardiografice, schema SPAF III a fost de asemenea validată.



**Tabelul 2.5.** Stratificarea riscului pentru fibrilația atrială nevalvulară și recomandările de tratament: stratificarea riscului după schema CHADS<sub>2</sub>

Scorul CHADS <sub>2</sub>	Nivelul de Risc	Rata Ictusului	Recomandările de tratament bazate pe stratificarea riscului
0	Scăzut	1.0% / an	Aspirină (75-325 mg/zi)
1	Moderat-scăzut	1.5% / an	Warfarină INR 2-3 sau Aspirină (75-325 mg/zi)
2	Moderat	2.5% / an	Warfarină INR 2-3
3	Înalt	5.0% / an	Warfarină INR 2-3
≥4	Foarte înalt	>7% / an	

Pragul riscului absolut al ictusului ce permite anticoagularea este influențat destul de considerabil de către riscul estimat al hemoragiei dacă este anticoagulat, preferințele pacientului și accesul la monitorizarea de nivel înalt a anticoagulării. Stratificarea riscului este primul pas în procesul de decizie. Majoritatea pacienților cu fibrilație atrială care au vârsta <75 de ani fără ictus primar sau AIT au un risc relativ scăzut de ictus (1% până la 2% pe an), dacă se administrează Aspirină și nu beneficiază suficient de anticoagulare pentru a permite utilizarea ei și prevenirea ictusului primar. În general, este acceptat ca pacienții cu fibrilație atrială, al căror risc pentru ictus este estimat la 4% pe an, ar trebui să fie anticoagulați în cazul absenței contraindicațiilor.

Câteva studii au determinat că doar aproape o jumătate din pacienții cu fibrilație atrială sunt candidați pentru primirea anticoagulării cu warfarină. Anticoagulanții sunt folosiți insuficient, în special, la pacienții bătrâni cu fibrilație atrială. Cu toate că riscul atribuit ictusului asociat cu fibrilația atrială se mărește cu vârsta, pacienții bătrâni (≥75 de ani) cu fibrilație atrială au un risc aproape dublu pentru complicațiile hemoragice grave în timpul anticoagulării în comparație cu pacienții tineri. Și totuși anticoagularea continuă să fie permisă dacă riscul unui ictus ischemic fără warfarină este mai mare decât riscul pentru hemoragie. Adăugător cu vârsta, hipertensiunea controlată slab și aspirina concomitentă sau folosirea antiinflamatoarelor nesteroidiene oferă un risc mai mare pentru hemoragie în timpul anticoagulării. De aceea vârsta ca atare nu este o contraindicație pentru anticoagulare la pacienții cu fibrilație atrială cu risc înalt.

Rația internațională normalizată a scopului optimal pentru prevenția primară a ictusului la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară se pare că



este de la 2,0 până la 2,5. Această variație este prea slabă pentru utilizarea practică, în general se recomandă o variație de la 2 până la 3 pentru majoritatea pacienților cu fibrilație atrială. Pentru prevenția primară la cei mai bătrâni (pentru care cea mai scăzută intensitate a anticoagularii este, în special, importantă pentru minimalizarea hemoragiei), scopul INR de 2 (variația scopului 1,6 până la 2,5) este recomandată de către unii experți, cu toate că alții pledează pentru o variație a scopului de la 2 până la 3 pentru pacienții cu fibrilație atrială de toate vârstele.

Importanța tratării hipertensiunii este discutată în secțiunile anterioare. Hipertensiunea este, de asemenea, un factor de risc independent pentru ictus la pacienții cu fibrilație atrială (în special, la cei cu presiunea sangvină sistolică >160 mm Hg). Nu este clar, dacă un control de susținere a hipertensiunii la pacienții cu fibrilație atrială reduce embolisul cardiogen. Și totuși hemoragia intracerebrală, cea mai devastatoare complicație a anticoagulanților la bătrâni, este, în special, sensibilă la controlul presiunii sangvine. Controlul hipertensiunii la pacienții cu fibrilație atrială este, astfel, de o importanță critică, micșorând atât riscul de ictus ischemic, cât și riscul hemoragiei intracerebrale ce complică terapia antitrombotică.

Astfel la pacienții cu fibrilație atrială care au boala cardiacă valvulară (în special, cei cu valve cardiace mecanice este recomandată folosirea anticoagulanților. Se recomandă terapia antitrombotică (warfarină sau Aspirină) pentru prevenirea ictusului la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară conform atitudinii față de riscul absolut de ictus, riscul estimat al hemoragiei, preferințele pacientului și accesul la monitorizarea anticoagularii de nivel înalt (tab.2.5). Warfarina (INR 2,0 până la 3,0) este recomandată pentru pacienții cu risc înalt (>4% riscul anual de ictus) (și la majoritatea pacienților cu risc moderat conform unei evaluări a riscului de hemoragie) cu fibrilație atrială care nu au contraindicații clinice semnificative față de anticoagulanții orali.

### ***Atacul ischemic tranzitor***

Atacul ischemic tranzitor cerebral sau ocular este un factor de risc pentru dezvoltarea AVC-ului ischemic. Acest risc constituie 10% în primul an după accident la toți indivizii ce au avut experiența unui AIT. Apoi acest risc scade până la 5% anual și rămâne la acest nivel pentru, cel puțin, încă 5 ani. Pacienții cu AIT al retinei au riscul pentru AVC în jumătate din riscul pacienților cu AIT cerebral sau alte evenimente vasculare serioase în antecedente.

*Când riscul AVC este mai mare după experiența atacului ischemic tranzitor?*

Riscul AVC-ului este mai mare, precoce după AIT, în primele zile, săptămâni, în special la pacienții cu stenoză carotidă și cei cu sindromul circulației anterioare parțiale mai mult decât la pacienții cu sindrom AIT lacunar.

*Care pacienți după experiența atacului ischemic tranzitor au un risc mai mare pentru a dezvolta infarctul cerebral precoce după eveniment și de ce?*

Cota mai mare a riscului după experiența AIT este, probabil, la acei pacienți al căror AIT a fost cauzat de embolismul trombusului provenit din placa aterosclerotică ruptă (pacienți în etate, cu cardiopatie ischemică sau arteriopatie periferică și cei cu stenoză carotidă). Riscul pacienților cu AIT este atât de mare, precoce după evenimentul inițial probabil, deoarece placa ateroscleroasă n-a fost încă "inactivată" prin repararea endotelială sau colateralele încă nu s-au dezvoltat suficient pentru a restabili circuitul sanguin necesar zonelor lezate.

Care n-ar fi explicația, tratamentul preventiv (endarteriectomia carotidă, tratamentul antiplachetar) trebuie inițiat cât se poate de precoce pentru a evita o recurență majoră, dacă nu fatală.

### **Stenoza carotidiană**

În Studiul Sănătății Cardiovasculare, a fost determinată o stenoză carotidiană >50% la 7% din bărbați și 5% din femei >65 de ani, cu 1.2% și 1.1% aveau 75% până la 99% de stenoză respectiv. Similar stenoză ≥50% s-a detectat la 9% din bărbați și 7% din femei în grupul Framingham cu vârsta de la 66 până la 93 de ani; 2% din bărbați și 0.7% din femei aveau stenoză între 81% și 100%. Studiul după vârstă din Berlin, un studiu asupra populației ce a inclus voluntari funcțional sănătoși cu vârsta de la 70 până la 100 de ani, a determinat o prevalență de 4% a stenozei carotidiene ≥75% atât printre bărbați, cât și femei. De aceea se pare că între 5% și 10% din bărbați și femei >65 de ani au stenoză carotidă >50%, cu ~1% care au stenoză >80%.

Studiile anamnestice obișnuite reflectă un risc anual între ~1% și 3,4% printre persoanele cu stenoză arterei carotide asimptomatice între 50% și 99%. Majoritatea acestor studii s-au orientat la o supraveghere pe o perioadă scurtă de timp (de la 2 până la 3 ani) și 15 ani (16,6%; 95% CI 1% până la 32%; 1,1%/ an).



Câteva studii au încercat să identifice subgrupele de pacienți cu stenoza arterei carotide asimptomatică care, în special, ar putea fi la un nivel ridicat al riscului de ictus. Studiul Sunetelor Cervicale Asimptomatice din Toronto a urmărit un grup din 500 de pacienți în medie 23 de luni. În total evenimentele ischemice cerebrale (AIT sau ictus) au fost mai frecvente la pacienții cu stenoza arterei carotide severă (puțin peste >75%), stenoza arterei carotide progresive sau boli cardiace și la bărbați. În total, 8 pacienți (1,6%) au avut un ictus cu un fost prevestit; și totuși doar 2 (0,4%) au ipsilaterale cu o stenoză a arterei carotide extracraniene de grad înalt după cum a demonstrat Doppler ultrasonografia. Într-un alt studiu, 38 de pacienți asimptomatici cu o stenoză >90% a arterei carotide interne au fost supravegheați în medie timp de 48 de luni. În fiecare an, 1,7% din pacienți au avut un ictus ipsilateral ce nu a fost prevestit. Studiul Nord-American asupra Endarterectomiei Carotidei au investigat retrospectiv datele sale asupra riscului de ictus în teritoriul unei stenoze a arterei carotide asimptomatice contralaterale cu partea vasului simptomatic. Riscul anual de ictus a fost de 3,2% (peste 5 ani) la pacienții cu o stenoză asimptomatică de la 60% până la 99%. Riscul anual mediu de ictus ipsilateral a crescut de la 3,0% pentru cei cu 60% până la 74% de stenoză până la 3,7% pentru cei cu o stenoză de la 75% până la 94% și s-a micșorat până la 2,9% pentru cei cu stenoză între 95% și 99%, cu o rata de 1,9% pentru cei cu ocluzie completă. În total, 45% din ictusuri ipsilaterale la pacienții cu stenoză asimptomatică contralaterală până la stenoză simptomatică ar putea fi atribuite unor lacune sau cardioemboli, micșorând scorul necesității de evaluare completă a pacienților cu stenoză carotidei asimptomatică pentru alte cauze tratabile ale ictusului.

Privite împreună, acestea și alte studii observaționale sugerează că rata unui ictus ipsilateral fără aură față de stenoză arterei carotide extracraniene hemodinamic semnificativă este ~1% până la 2% anual, cu unele date care sugerează că rata ictusului ar putea fi mai înaltă la acei pacienți cu stenoză progresivă și la acei cu stenoză mult mai severă. Și totuși ar trebui de notat că majoritatea din aceste studii au fost efectuate înainte de întrebuințarea pe larg a inhibitorilor reductazei HMG-CoA (statinele), care pot fi asociate cu o stabilizare sau reducere în cadrul bolii carotide aterosclerotice, și corespunderea cu alte strategii preventive, după cum a fost revizuit în acest îndrumar, nu sunt cunoscute. Ca și în cazul sunetului carotidian asimptomatic, o stenoză asimptomatică a arterei carotide este un indicator important al bolii cardiace ischemice concomitente.



S-au publicat 2 studii mici și 3 mai mari controlate randomizate cu scopul de a desemna beneficiul endarterectomiei carotidei la pacienții cu stenoza asimptomatică a arterei carotide. Studiul Clinicii Mayo față de Endarterectomia Carotidei Asimptomice (MACE) a inclus 71 de pacienți randomizați și 87 nerandomizați. Pacienții tratați chirurgical nu au primit Aspirină. Nu s-au determinat ictusuri majore sau decese în nici un grup. Și totuși studiul a fost oprit, deoarece a apărut o IMA la 26% din cei din grupul chirurgical (fără Aspirină) în comparație cu 9% față de cei din grupul tratați cu Aspirină ( $P=0,002$ ), reflectând incidența înaltă a CAD concomitent la pacienții cu stenoza arterei carotide asimptomatice.

Din studiile mai mari, Studiul Cooperativ VA al endarterectomiei carotidei la pacienții cu stenoza asimptomatică a arterei carotide a inclus 444 de bărbați supravegheați în medie timp de 48 de luni. 211 pacienți au beneficiat de cea mai bună terapie medicală plus endarterectomia carotidei și 233 au beneficiat doar de terapie medicală. Pacienții aveau >50% stenoză a arterei carotide extracraniene demonstrată prin angiografie. Riscul combinat perioperator și angiografic a fost de 4,7%. S-a determinat o reducere a riscului cu 38% pentru datele finale pentru AIT ipsilateral, orbirea monoculară tranzitorie și ictus în combinație, pe parcursul a 2 ani ( $P<0.001$ ). Cu toate că rata ictusurilor fatale și nonfatale a fost redusă în grupul chirurgical (4,7% versus 9,4%, sau 1,2% / an versus 2,4% / an), diferența nu a fost semnificativă ( $P=0,08$ ). Și totuși studiul nu a fost împuțernicit pentru detectarea diferențelor în rezultatele subgrupelor.

Studiul Aterosclerozei Carotidei Asimptomice (ACAS) a fost un trial randomizat ce a investigat eficiența endarterectomiei carotidei la pacienții cu stenoza arterei carotide asimptomatică de grad înalt (>60% diametrul de reducere). Pacienții ( $n=1662$ ) au fost randomizați pentru intervenție chirurgicală plus terapie medicală ( $n=828$ ) sau pentru terapie medicală fără endarterectomia carotidei ( $n=834$ ). S-a determinat un risc de 1,2% a complicațiilor legate cu angiografia printre 414 pacienți ce au urmat angiografie după randomizare și un risc de ictus de 1.5% timp de 30 de zile sau deces printre cei care au efectuat endarterectomia (în total rata de 2,7% de ictusuri sau decese perioperatorii). Studiul a fost oprit după o supraveghere medie de 2,7 ani. Rata medie a ictusului ipsilateral, orice ictus perioperator sau deces la pacienții tratați chirurgical a fost estimată la 5% peste 5 ani; la pacienții tratați medical rata corespunzătoare a fost de 11% (53% reducerea riscului, aproximativ 2%/an rata evenimentului redus până la 1%/an;  $P=0,004$ ). Beneficiul a început să fie observat de la 1 până la 2 ani. Ca și în cazul studiului VA, studiul nu a fost împuțernicit pentru detectarea diferențelor printre pacienții din

subgrupe. Și totuși nu s-a determinat nici o interrelație între beneficiu și gradul stenozei arterei carotide și se pare că femeile beneficiază mai puțin decât bărbații (17% reducere nesemnificativă a riscului la femei, 95% CI -4% până la 65%, față de o reducere a riscului de 66% la bărbați, 95% CI 36% până la 82%), o diferență de, cel puțin, parțial atribuită unei rate mai înalte a complicațiilor perioperatorii la femei (3,6% față de 1,7%). Cu toate că sunt diferențe din punctele de vedere estimate, o diferență evidentă între bărbați și femei nu poate fi decisivă din cauza intervalelor prea mari de confidență și natura post hoc a analizelor. Cu toate că un studiu asupra unei populații mari nu a determinat o diferență totală semnificativă în ratele complicațiilor endarterectomiei la femei în comparație cu bărbații, pacienții asimptomatici nu au fost analizați separat. Împreună cu observația ACAS, un studiu retrospectiv, de asemenea, a notat o creștere a riscului pentru complicațiile perioperatorii după endarterectomie la femeile asimptomatice în comparație cu bărbații.

Început înainte de încheierea studiului ACAS, Studiul Consiliului de Investigații Medicale pentru Chirurgia Asimptomatică (ACST) este cel mai mare studiu randomizat care a comparat o strategie de endarterectomie a carotidei imediată față de un plan la persoanele cu stenoză asimptomatică. Între anii 1933 și 2003, ACST a studiat 3120 de pacienți fără simptome relevante în primele 6 luni care au avut o reducere de, cel puțin, 60% a diametrului stenozei carotidiene conform ultrasunetului (câțiva au avut angiografie cerebrală). S-a determinat un risc al ictusului de 3,1% (95% CI 2,3% până la 4,1%) sau deces timp de 30 de zile de la operație. Ar trebui de notat că în pofida unei rate totale a complicațiilor periprocedurale similare cu cea de la ACAS, nivelul estimării al ratei complicațiilor chirurgicale al ACST a fost aproximativ dublu față de cel al studiului ACAS (ACAS: 1,2% arteriografie + 1,5% chirurgical = 2,7%; ACST: 3,1% chirurgical). Riscul total de 5 ani al oricărui ictus sau deces perioperator a fost de 11,8% cu intervenție chirurgicală planificată față de 6,4% cu endarterectomie imediată ( $P < 0,0001$ ; 2,4%/an redus până la 0,7%/an). Beneficiul a început să fie văzut după  $\approx 2$  ani. Cu toate că analiza subgrupelor necesită din nou a fi interpretată cu atenție, ca și la ACAS, se pare că nu au fost diferențe în beneficiile bazate pe gradul de stenoză a carotidei (70% față de 80% sau 90% de stenoză). Cu toate că nu diferă semnificativ, femeile au un beneficiu relativ mai mic față de bărbați după o endarterectomie de succes (4,1% [95% CI 0,7% până la 7,4%] beneficiu absolute de 5 ani la femei față de 8,2% [95% CI 5,6 până la 10,8%] la bărbați) dar au avut o rată ceva mai înaltă (dar nesemnificativă) a complicațiilor perioperatorii (3,8% față de 2,7%). Calculat după



datele prezentate în ACAS și ACST, beneficiul chirurgical (orice ictus sau deces perioperator) este mai mare la bărbați decât la femei (bărbați: interacțiunea relativă  $P=0,01$ , OR 0,49, 95% CI 0,36 până la 0,60; femei: OR 0,96, 95% CI 0,63 până la 1,45). De aceea rămâne a fi neclar dacă există beneficii la femei.

Datele prezentate în publicația ACST permit, de asemenea, calcularea ratei comparative a oricărui ictus sau deces și oricărui ictus major sau deces. La fel ca ACAS, rata sumară a oricărui ictus sau deces a fost de 31,2% pentru endarterectomia diferențiată față de 28,9% pentru endarterectomia imediată (reducerea RR [RRR]=7%, 95% CI -3% până la 17%;  $P=0,172$ ). Pentru orice ictus major sau deces, rata respectivă ACST a fost de 25,5% versus 25,3% (RRR=7%; 95% CI -5% până la 18%;  $P=0,242$ ). Aceste date nesemnificative trebuie luate în considerare când această procedură este aleasă.

Este necesar de notat că beneficiile endarterectomiei în abordarea stenozei arterei carotide asimptomatice depind de riscul chirurgical, iar beneficiul devine clar prin rata complicațiilor periprocedurale prin excesul ratei de 2,7% până la 3,1% observată în ACAS și ACST. Chiar și după măsurarea și modificarea performanței largi în comunitate, riscul total pentru ictus sau deces după efectuarea unei endarterectomii pentru stenoza asimptomatică în 10 state din SUA a fost de 3,8% (inclusiv 1% mortalitatea). Și totuși majoritatea medicilor nu sunt conștienți de rata complicațiilor acestei proceduri la care ei continuă să trimită pacienții pentru operație.

Este important, de asemenea, de a recunoaște că intervenția chirurgicală este doar unul din mai multe tratamente potențiale care pot fi utilizate pentru a reduce riscul unui ictus la pacienții cu stenoza asimptomatică a arterei carotide. Terapia medicală a fost diferită la timpul când ACAS a fost efectuată în comparație cu practica curentă. Efectuat mai târziu decât ACAS, raportul ACST indică faptul că la randomizare a existat o „împărțire largă a utilizării antiplachetarelor și medicamentelor antihipertensive” ( $\approx 80\%$  și  $60\%$  până la  $75\%$  respectiv) și o folosire sporită a medicamentelor de micșorare a lipidelor (17% printre cei randomizați în perioada dintre 1993 și 1996, 58% în perioada 2002 până la 2003), cu  $>90\%$  în terapia antiplachetară, 81% la antihipertensive și 70% la terapia de micșorare a lipidelor, la ultima vizită de supraveghere.

Cu toate că pacienții selectați la nivel înalt pot beneficia, screening-ul populației generale pentru stenoza asimptomatică a carotidei este foarte puțin probabil de a fi eficientă față de cost. Eficiența costului la, cel puțin, un screening de o singură dată ar fi extrem de dependentă de



abilitatea pentru identificare a unui grup de persoane cu cerințe pretențioase înalte de a avea o boală asimptomatică de grad înalt, valabilitatea unui test screening cu o sensibilitate și specificitatea foarte înaltă, când este folosită în baza unei scări largi și ratei complicațiilor perioperatorii foarte joase.

Angioplastia carotidei cu stenting a fost valabilă timp de câțiva ani, dar studiile clinice care arată echivalența sau superioritatea față de endarterectomia carotidei sunt limitate. Studiul de Stenting și Angioplastie împreună cu Studiul de Protecție a Pacienților cu Risc Înalt pentru Endarterectomie (SAPPHIRE) au determinat că această procedură nu este inferioară (cu 3%,  $P=0,004$ ) față de endarterectomia carotidei (în baza ictusului, decesului sau IMA timp de 30 de zile sau deces din cauze neurologice sau ictus ipsilateral între 31 zile și 1 an) la un grup de pacienți considerați la un risc înalt pentru operație. Aproximativ 70% din pacienții înrolați aveau stenoză asimptomatică cu rata ictusului, IMA sau deces de 5,4% pentru stenting versus 10,2% pentru endarterectomie la 30 de zile ( $P=0,20$ ) și 9,9% versus 21,5% la 1 an respectiv ( $P=0,02$ ). Deoarece aceste rate includ IMA (inclusiv cele definite prin creșterea enzimelor cardiace în absența modificărilor electrocardiografice), rezultatele îndirect comparabile cu ACAS sau ACST. Și totuși chiar și în grupul cu stenting, punctul ratei cumulative la sfârșitul 1 an a fost de 9,9% fiind înaltă în comparație cu riscul de ictus asociat cu stenoza asimptomatică a arterei carotide (1% până 2% / an). Nu s-au determinat în nici un subgrup privința la superioritatea stentingului carotidei față de endarterectomie pentru prevenția ictusului ca punct final. Deoarece studiul nu a inclus verificări tratate medical, noi nu putem fi siguri, cum acești pacienți asimptomatici cu risc chirurgical înalt s-a fi comportat fără nici o procedură.

Se recomandă ca pacienții cu stenoza arterei carotide asimptomatice să fie investigați pentru alte cauze tratabile de ictus și că terapia intensivă a tuturor factorilor de risc pentru ictus identificați să fie continuată. Utilizarea aspirinei este recomandată cu excepție, când este contraindicată, deoarece Aspirina a fost folosită în toate studiile citate ca un medicament antiplachetar cu excepția unui grup chirurgical al unui studiu, în care a fost o rată mai înaltă a IMA la cei care nu au primit Aspirină. Endarterectomia carotidei profilactice este recomandată la pacienții selectați riguros cu efectuarea operației la stenoza carotidei asimptomatice de grad înalt a chirurgilor cu o rată a morbidității/mortalității <3%. Selecția pacienților ar trebuie efectuată printr-o studiere a condițiilor de comorbiditate și așteptările de viață, la fel ca și alți factori individuali, ar trebui ba-

lansată de o înțelegere a impactului total al procedurii dacă toate cazurile de mortalitate sunt considerate ca o parte a punctului final și ar trebui să includă o examinare deschisă a riscurilor și beneficiilor acestei proceduri cu înțelegerea preferințelor pacientului. Angioplastia cu stenting a carotidei ar putea fi o alternativă rezonabilă pentru endarterectomie la pacienții asimptomatici cu risc înalt pentru proceduri chirurgicale; și totuși în urma raportului periprocedural și rata evenimentelor timp de 1 an în total, rămâne incert dacă acest grup de pacienți ar trebui să primească una din aceste proceduri.

### ***Suflul cervical***

Suflul ce poate fi auscultat pe proiecția arterelor carotidă și supraclaviculară nu este nici suficient de specific, nici senzitiv pentru a stabili diagnosticul de stenoză al arterei respective. Dar și absența acestuia nu exclude existența unei stenoze carotidiene grave. Suflul carotidian poate fi depistat:

- ◆ la adulții tineri în normă;
- ◆ ca rezultat al stenozei arterei carotide externe;
- ◆ în caz de valvulopatie aortală sau mitrală, existența ductului arterial sau coarctăție de aortă;
- ◆ ca o parte componentă a unui suflu cervical difuz în caz de tireotoxicoză sau circulație hiperdinamică asociată la sarcină, anemie, febră, hemodializă.

Totuși există o corelație între suflul cervical și severitatea stenozei carotidiene, de aceea nu este surprinzător faptul că suflul cervical rezultat din stenoza carotidă este factor de risc pentru dezvoltarea AVC. Atât suflul cervical, cât și stenoza carotidei prevalează odată cu vârsta și aproximativ 5% din indivizii sănătoși în etate au stenoză carotidiană severă. 23

### ***Cardiopatia ischemică și insuficiența cardiacă***

Cardiopatia ischemică (CPI) (IM în antecedente, bypass coronarian sau angina pectorală) poate fi depistată la 20% pacienți cu AIT sau AVC. Timp de 6 ani după atacul de cord 8% bărbați și 11% femei vor face AVC.

AVC se poate dezvolta la mai mult de 5% din pacienții cu IMA recent din cauza:

- ◆ embolismului trombului mural al ventriculului stâng;



- ◆ hipotensiunii sistemice;
- ◆ hemoragiei intracerebrale secundare trombolizei, tratamentului anticoagulant sau cu Aspirină;
- ◆ în timpul angioplastiei coronariene;
- ◆ cauze noncardiace (CPI este marcherul aterosclerozei carotide și arterei vertebrale).

După perioada acută a ischemiei miocardice, riscul AVC-ului este cu mult mai redus – aproximativ 1% în primul an, probabil mai mare dacă persistă trombusul ventriculului stâng. Aneurismul cronic al ventriculului stâng după IMA conține frecvent trombi, dar embolizarea are loc foarte rar. În afară de CPI, insuficiența cardiacă și tulburările electrocardiografice ce reflectă hipertensiunea arterială (hipertrofia ventriculului stâng) sunt asociate cu AVC-ul.

### ***Patologia vaselor periferice***

Ca și cardiopatia ischemică, patologia vaselor periferice este un marcher sigur al aterosclerozei multifocale. Indivizii ce suferă de claudicație intermitentă și vasculopatie periferică asimptomatică au un risc mai mare pentru dezvoltarea AVC și IMA, posibil reflectând asociația atero-matozei în diferite regiuni ale circulației la aceiași pacienți.

### ***Hipercolesterolemia***

Deși corelația dintre nivelul total al colesterolului seric și patologia coronariană este bine stabilită, corelația lui cu AVC-ul este mai puțin clară. Studiul unei cohorte ce includea 500.000 indivizi, care au fost supra-vegheați pe parcursul a mai multor ani și printre care s-au înregistrat 13.500 evenimente vasculare cerebrale, n-a sugerat o corelație dintre nivelul plasmatic înalt al colesterolului și toate tipurile de AVC. Metaanaliza recentă n-a găsit relații dintre nivelul colesterolului seric și toate tipurile (fatal și non-fatal) de AVC. Oricum, studiile au relevat faptul că concentrația sporită de colesterol poate fi un factor de risc slab pentru AVC-ul ischemic și concentrația scăzută a acestuia – un factor de risc slab pentru AVC-ul hemoragic, deși datele mai recente sugerează că concentrația scăzută de colesterol poate și să nu fie un factor de risc pentru AVC-ul hemoragic.

Studiile epidemiologice nu au găsit inițial nici o asociere importantă între nivelurile de colesterol și rata generală a ictusului, dar foarte probabil că s-au confruntat cu includerea ictusului hemoragic la fel ca și cel ische-



mic. Trei studii de perspectivă la bărbați au arătat consecutiv creșteri în rata ictusului ischemic la niveluri înalte față de colesterolul total, în special pentru nivelurile peste 240 până la 270 mg/dL. Colaborarea Studiilor pe Grupuri Pacifico-Asiatice, care au inclus 352 033 indivizi, au găsit o creștere a ratei ictusului ischemic pentru fiecare 1-mmol/L (38.7-mg/dL) de creștere în colesterolul total. Proiectul Euroictus (22 183 subiecți, 34% femei) a determinat doar o curbă spre creșterea riscului cu 6% mai multe cazuri de infarct cerebral pentru fiecare 1-mmol/L - creștere în colesterolul total. Proiectul de Coordonare al Femeilor din SUA (24.343 femei cu risc) a determinat o creștere a riscului cu 25% a ictusului ischemic fatal pentru fiecare creștere cu 1-mmol/L a colesterolului total la femeile de la 30 până la 54 de ani. De aceea nu pare să fie clară relația între dislipidemie și riscul ictusului ischemic atât la femei, cât și la bărbați .

Doar câteva studii au analizat interrelația între colesterolul LDL (componentul major al colesterolului total) și ictusul ischemic. Nu s-a determinat o asocierie importantă, cu toate că numărul total de subiecți cu risc în aceste studii a fost limitat.

Relația între colesterolul HDL și ictusul ischemic este mai bine determinată din studiile de perspectivă, deoarece inflamația tisulară și deficitul caloric pot reduce nivelurile HDL după un ictus. Studiul Cardiac al Cordului din Copenhaga, care a inclus ambele sexe, a determinat o reducere cu 47% a evenimentelor de ictus ischemic pentru fiecare creștere cu 1-mmol/L a colesterolului HDL. În 3 studii de perspectivă bazate pe populație, bărbații au avut o creștere semnificativă a ratei ictusului ischemic la niveluri scăzute de colesterol HDL, în special nivelurile <30 până la 35 mg/dL. Proiectul Euroictus a determinat mai puține ictusuri ischemice la bărbații cu HDL scăzut (direcția nesemnificativă), dar mai multe ictusuri ischemice la femei cu HDL scăzut (marginal semnificativ). Studiile din Japonia și SUA au determinat direcții spre o creștere a ratei de ictus ischemic la femeile cu HDL scăzut. De aceea, se pare că HDL scăzut este un factor de risc pentru ictusul ischemic la bărbați, dar sunt necesare mai multe date pentru a verifica efectul său asupra femeilor.

Nivelul trigliceridelor variază considerabil, determinând o evaluare dificilă a nivelurilor ridicate ca factor de risc pentru ictus. Trigliceridele sporite sunt o componentă a sindromului metabolic. Au fost raportate direcții de creștere a nivelurilor trigliceridelor la pacienții care au avut experiență de ictus ischemic. Într-un studiu asupra 11 117 subiecți cu CAD, evenimentele cerebrovasculare ischemice au fost asociate semnificativ cu nivelurile înalte de trigliceride și colesterol HDL scăzut.

Grosimea medie a intimei carotidei, măsurate cu ultrasunetul mod-B, este un marker al bolii aterosclerotice. Nivelurile de lipoproteină au fost corelate cu grosimea medie a intimei carotidei. În studiile clinice, terapia combinată colestropol-niacin, monoterapia cu statine și terapia combinată niacin-statine fiecare a micșorat progresia aterosclerozei carotidei asimptomatice de către grosimea medie a intimei carotidei.

Inhibitorii reductazei HMG-CoA (statinele) au beneficiat de o permisiune regulată pentru prevenția ictusului ischemic la pacienții cu CAD; aprobarea a fost bazată pe beneficiile consistente din studiile largi randomizate ce au folosit acești agenți. Studiile adăugătoare au inclus Studiul Anglo-Scandinav al Dereglărilor Cardiace (ASCOT), care a inclus subiecții hipertensivi cu risc înalt și Studiul Protecției Cardiace, care a inclus subiecții cu risc înalt în majoritate cu evenimente coronariene precedente. În aceste studii, rata ictusului a fost redusă de la 27% până la 32% printre subiecții care au primit statine în comparație cu placebo. Alt studiu cu statine a inclus persoane în vârstă ( $\geq 70$  de ani) nu a determinat nici un efect asupra ratei totale a ictusului, dar a determinat o reducere cu 25% a AIT-urilor. Și totuși intervalele de confidențialitate în aceste studii au fost largi, astfel un efect benefic asupra ictusului nu poate fi exclus. Printre-un număr comparabil de oameni în vârstă din Studiul Protecției Cardiace, terapia cu statine a redus rata ictusului primar cu 29%. La o analiză combinată a 9 studii, tratamentul cu statine a fost estimat să prevină 9 ictusuri la 1000 boli cardiace coronariene sau pacienții cu risc înalt tratați timp de 5 ani. Studiul de Tratament pentru Scopuri Noi (TNT) a randomizat 10 001 persoane cu boală cardiacă coronariană stabilă și cu nivelul colesterolului LDL  $< 130$  mg/dL cu doze înalte și scăzute de statine, atingând nivelul mediu al colesterolului LDL la 101 și 77 mg/dL, respectiv. Acei din grupul cu doză înaltă au avut câteva evenimente vasculare majore (10,9% versus 8,7%; HR= 0,78; 95% CI 0,69 până la 0,89;  $P < 0,0001$ ), inclusiv mai puține ictusuri fatale și nonfatale (3,1% versus 2,3%; HR= 0,75; 95% CI 0,59 până la 0,96;  $P = 0,02$ ).

Tratamentul hipercolesterolemiei moderate cu Pravastatin, administrat bărbaților asimptomatici, a produs o reducere importantă - cu 31% a incidenței IMA sau morții în urma PCC (Shepherd 1995), dar n-a fost observată o diferență mare în incidența AVC-ului între grupul placebo și cel tratat. Alte studii clinice ( $n = 16$ ) au arătat că reducerea concentrației colesterolului la 39.000 de pacienți cu risc minor al AVC-ului (pacienți cu coronarocardiopatie) scade rata AVC-ului cu 25% (95% interval confi-



dent, CI 14-41%) și riscul anual absolut cu 0,17% (1,7 pacienți tratați din 1000/an).

Terapia de modificare a lipidelor nonstatin ar putea, de asemenea, oferi protecție contra ictusului, cu toate că datele ce susțin sunt mai puțin sigure. Tratamentul cu niacină a fost asociat cu o reducere de 24% a evenimentelor cerebrovasculare cunoscute sau suspectate (inclusiv AIT) în cadrul Proiectului Medicamentos Coronarian. Efectul niacinei asupra ratei ictusului a fost similar, dar nu semnificativ. Studiul Veteranilor de Intervenție asupra Administrării HDL (VA-HIT) a evaluat efectul gemfibrozilului asupra bărbaților cu boală cardiacă coronariană și nivelurile scăzute de colesterol HDL ( $\leq 40$  mg/dL). S-a determinat o tendință de spre reducere a ictusurilor în grupul celor tratați (6,0% versus 4,6%; HR=0,75; 95% CI 0,53 până la 1,06; P=0,10). HDL colesterolul poate fi crescut de la 25% până la 40% când sunt folosite multiple modalități, în special când este inclusă niacina.

La pacienții cu nivelul bazal al colesterolului seric mai redus n-a fost observată o reducere semnificativă a ratei AVC-ului, n-a fost observată nici reducerea AVC-ului fatal. Încă nu este argumentată din punct de vedere științific utilizarea statinelor sintetice sau a altor agenți hipolipemianți pentru prevenirea AVC-ului. Nu este clar totuși efectul statinelor asupra AVC-ului hemoragic și cel fatal, rezultatele sunt așteptate de la studii în curs de desfășurare, în cadrul cărora statinele sunt folosite pentru a reduce concentrația colesterolului la pacienții care au suportat un AIT sau AVC. Există speranța că reducerea nivelului de colesterol va preveni infarctul recurent (la fel ca și evenimentele coronariene ischemice) și nu va spori riscul AVC-ului hemoragic.

Actualmente sunt destul de controversate îndrumările Programului al III-lea de Educație Națională despre Colesterol pentru managementul pacienților care nu au avut un eveniment cerebrovascular și care au colesterolul total ridicat sau colesterolul non-HDL ridicat în prezența hipertriglicemidemie (tab. 2.6). Se recomandă ca pacienții cu CAD cunoscut și pacienții cu hipertensiune de risc înalt chiar și cu nivelurile de colesterol LDL normale, să fie tratați cu măsuri de modificare a stilului de viață și cu statine. Utilizarea terapiei de micșorare a lipidelor la pacienții cu diabet este, în special, adresată secțiunii respective a acestui îndrumar. Tratamentele sugerate pentru pacienții cu CAD cunoscut și colesterolul HDL includ pierderea greutatei, activitatea fizică sporită, încetarea fumatului și, posibil, niacina sau gemfibrozilul.

**Tabelul 2.6.** Dislipidemia: îndrumar de management al recomandărilor

Factor	Scop	Recomandări
<b>LDL-C</b>		
0-1 CHD factor de risc	LDL-C < 160 mg/dL	Dietă, supravegherea greutateii, activitate fizică. E recomandată terapia medicamentoasă dacă LDL-C rămâne $\geq 190$ mg/dL. Terapia medicamentoasă e opțională pentru LDL-C 160-189 mg/dL.
$\geq 2$ CHD factori de risc și 10 ani CHD risc < 20%	LDL-C < 130 mg/dL	Dietă, supravegherea greutateii, activitate fizică. E recomandată terapia medicamentoasă dacă LDL-C rămâne $\geq 160$ mg/dL.
$\geq 2$ CHD factori de risc și 10 ani CHD risc 10% - 20%	LDL-C < 130 mg/dL sau opțional LDL-C < 100 mg/dL	Dietă, supravegherea greutateii, activitate fizică. E recomandată terapia medicamentoasă dacă LDL-C rămâne $\geq 130$ mg/dL. (opțional $\geq 100$ mg/dL)
CHD sau CHD risc echivalent (10 ani risc > 20%)	LDL-C < 100 mg/dL sau opțional LDL-C < 70 mg/dL	Dietă, supravegherea greutateii, activitate fizică. E recomandată terapia medicamentoasă dacă LDL-C rămâne $\geq 130$ mg/dL. Terapia medicamentoasă e opțională pentru LDL-C 70-129 mg/dL.
Non-HDL-C la persoanele cu trigliceridele $\geq 200$ mg/dL	Scopul este 30 mg/dL mai înalt decât scopul LDL-C	Ca și la LDL-C cu scopul 30 mg/dL mai înalt
HDL-C scăzut	Nici un scop	Supravegherea greutateii, activitate fizică. Aveți în vedere niacina (acid nicotinic) sau un fibrat la pacienții cu risc înalt cu HDL-C < 40 mg/dL
Lp(a)	Nici un scop	Tratați alți factori de risc aterosclerotici la subiecții cu La (a). Luați în considerare niacina (formula emisă imediată sau extinsă) până la 2000 mg/zi pentru reducerea nivelurilor de Lp (a), optimal împreună cu un control glicemic și controlul LDL.

### ***Sindromul metabolic***

The National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III [ATP III]) a definit sindromul metabolic ca prezența a mai mult de 3 factori din următorii:

1. Obezitate abdominală determinată prin circumferința taliei >102 cm la bărbați și >88 cm la femei.



2. Nivelul trigliceridelor  $\geq 150$  mg/Dl.
3. Nivelul HDL colesterol  $<40$  mg/dL la bărbați și  $<50$  mg/dL la femei.
4. Presiunea arterială  $\geq 130/\geq 85$  mm Hg.
5. Glicemia  $\geq 110$  mg/dL.

Organizația Mondială a Sănătății a modificat definiția dată cu adăugarea hiperinsulinemiei. Obezitatea și modul sedentar de viață în cu-plu cu dieta și alți factori, posibil, sunt responsabili de dezvoltarea sindro-mului metabolic.

Obezitatea, discutată separat, este un component esențial al sin-dromului metabolic și este asociată cu alți factori de risc majori (diabetul, hipertensiunea, hipercolesterolemia), starea precară a sănătății și redu-cerea duratei vieții. Obezitatea viscerală caracteristică pentru sindromul metabolic este asociată cu insulinorezistența, inflamația, diabetul și alte probleme metabolice și cardiovasculare. Adipocitii viscerali provoacă in-sulinorezistența prin promovarea lipolizei și eliberarea acizilor grași. Ei stimulează, de asemenea, inflamația prin eliberarea citochinelor și, posi-bil, joacă un anumit rol în dislipidemie, hipertensiune, dereglarea trombo-lizei și disfuncției renale.

Hiperinsulinemia / insulinorezistența este un marker important a sindromului metabolic. O varietate de studii suportă sau respinge relațiile dintre intoleranța la glucoză și riscul de AVC. Și totuși nivelurile insulinei pe nemâncate sunt asociate cu riscul AVC-lui la indivizii non-diabetici, hiperinsulinemia este asociată cu indicatorii aterosclerozei carotidiene, nivelurile sporite ale proinsulinei pot prezice primul AVC la indivizii non-diabetici. Analiza a 5 studii prospective și 4 studii controlate s demon-strat că insulinorezistența poate fi un factor de risc prevalent pentru AVC. Relația dintre alte componente ale sindromului metabolic și AVC sunt descrise în alte capitole.

Prevalența sindromului metabolic este foarte înaltă în SUA. Este estimat că 47 mln. de americani au sindrom metabolic, cu o prevalență ajustată la vârstă 23,7% (1988-1994). Mexicanii americani au cea mai mare prevalență ajustată la vârstă (31,9%), printre afroamericani femeile au o prevalență de 57% mai mare în comparare cu bărbații.

Sindromul metabolic este un factor esențial pentru maladiile coro-nariene, maladiile cardiovasculare (inclusiv maladiile coronariene și AVC) și mortalitatea de toate cauzele. Totuși nu există date concludente ce ar privi riscul pentru AVC. Pronosticurile făcute pentru AVC sunt combinate cu altele (maladiile cardiovasculare).

The National Cholesterol Education Program ATP III și JNC 7 re-comandă tratarea componentelor individuale ale sindromului metabolic,

inclusiv schimbarea modului de viață și farmacoterapia. Schimbarea stilului de viață va include exerciții, reducerea ponderii corporale și dieta. Farmacoterapia poate include tratamentul antihipertensiv, tratamentul hipelipidemiei, controlul glicemiei, tratamentul microalbuminuriei și proteiuriei, tratamentul antiplachetar. Nu sunt date ce ar confirma că medicamentele ce reduc insulino rezistența reduc riscul dezvoltării unui AVC.

### ***Hiperlipoproteinemia***

Lipoproteinele (Lp), complexul lipido-proteic cu proprietăți proaterogene și protrombotice s-au dovedit a fi un factor de risc pentru maladiile coronariene. Lp sunt asemănătoare cu particulele LDL în care apolipoproteina B-100 este legată printr-o legătură unică disulfurică de apolipoproteină (apo). El provoacă depunerea colesterolului pe pereții arteriali, promovând aterogeneza. Mai mult, apo este omologul plasminogenului, majorând, astfel, riscul trombozei prin inhibiția activatorului plasminogenului prin acțiunea asupra unui complex, triplu compus din activatorul tisular al plasminogenului, plasminogen și fibrină. Concentrarea plasmatică a Lp și activitatea fibrinolitice sunt dependente de mărimea izoformei apo. Metaanaliza a 27 de studii prospective cu o perioadă de observare de 10 ani /pacienți a descoperit că pacienții cu un nivel crescut de Lp au un risc aproape de 60% majorat pentru dezvoltarea unei maladii coronariene în comparație cu cei cu un nivel redus de Lp (RR =1,6; 95% CI de la 1,4 la 1,8;  $P < 0,00001$ ).

Datele cumulate sugerează că nivelurile majore ale Lp promovează dezvoltarea ictusului ischemic. Împreună cu alți factori protrombotici, nivelul crescut al Lp este asociat cu rarele episoade de AVC ischemic în copilărie. Un studiu a identificat 166 AIT primare consecutive sau AVC la pacienții cu stenoză intracraniană detectată prin DTC, demonstrând că pacienții cu niveluri sporite de Lp au o probabilitate de  $\geq 3$  ori mai mare de a avea stenoză intracraniană avansată (OR=3,43; 95% CI de la 1,04 la 11,33;  $P < 0,04$ ) în comparație cu cei ce au niveluri reduse. Modelele logistice au identificat diabetul și nivelul sporit al Lp ca marcheri independenți pentru maladii intracraniene stenozante. Un studiu prospectiv Cardiovasculat Health Study efectuat pe 5888 adulți  $> 65$  ani a dovedit că pacienții cu niveluri înalte ale Lp au un RR pentru AVC de 2,92 (95% CI de la 1,53 la 5,57;  $P = 0,003$ ). Majorarea RR a fost observată la bărbați, dar nu și la femei în vârstă. Niveluri crescute ale Lp pot fi reduse cu 25% administrând niacină. Alte medicamente hipolipemiante nu afectează nivelurile Lp, dar pot reduce riscul total asociat de lipoproteine.



Deși actualmente nu sunt efectuate studii care ar demonstra beneficii de la modificarea nivelului Lp, tratamentul cu niacină (eliberare extinsă sau imediată în doză zilnică de 2000 mg) poate fi utilizat, deoarece reduce nivelul Lp cu 25%. Pentru a elabora alte recomandări, este necesar de obținut rezultatele studiilor cu utilizarea niacinei sau statinelor la pacienții cu concentrații sporite ale Lp și isoformelor subtipurilor apo.

### ***Majorarea nivelurilor phospholipazei A2 lipoprotein-asociate***

Phospholipaza A<sub>2</sub> lipoprotein-asociată (Lp-PLA<sub>2</sub>) este o lipază serină-calcium-independentă ce este asociată cu LDL în plasma umană. Nivelurile ridicate ale Lp-PLA<sub>2</sub> au fost asociate cu un risc crescut al evenimentelor cardiovasculare, independent de alți factori de risc. Într-un studiu populațional, cei ce au avut niveluri sporite în comparație cu cei ce au avut niveluri joase ale Lp-PLA<sub>2</sub> aveau un risc dublu de a face un ictus ischemic (HR=1,97, 95% CI de la 1,03 până la 3,79) chiar după ajustarea după vârstă, sex, BMI, presiunea sistolică, nivelele colesterolului non-HDL, nivelurile colesterolului HDL, diabet, tabagism, medicație hipolipemiantă, proteina C reactivă, numărul leucocitelor și consumul de alcool. Nivelurile Lp-PLA<sub>2</sub> ar putea fi reduse de statine, fenofibrați și β-blocatori. Nu există studii care ar demonstra că reducerea Lp-PLA<sub>2</sub> va reduce riscul AVC-lui ischemic.

Deoarece până în prezent nu sunt efectuate studii care ar demonstra efectul benefic al reducerii nivelurilor Lp-PLA<sub>2</sub>.

### ***Activarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron***

Publicarea rezultatelor studiului multicentric Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) sugerează că activarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron este un factor de risc independent pentru AVC-ul recurent și alte evenimente vasculare serioase la pacienții cu istoricul infarctului cerebral cauzat de aterotromboembolism. Unui număr de 9297 pacienți cu antecedente aterotrombotice a arterelor cerebrale, cardiace sau periferice, sau diabet zaharat asociat cu alt factor de risc vascular li s-a administrat 10 mg/zi Ramipril sau placebo (adițional la tratamentul medicamentos de care avea nevoie fiecare în parte). În grupul tratat cu Ramipril s-a observat o reducere a cotei AVC, IMA sau morții de altă cauză vasculară (13,9% în comparație cu 17,5% în grupul de control). Acesta reprezintă reducerea riscului relativ cu 22% (intervalul confidențial 95%, IC 14-30%) și reducerea riscului absolut cu 3,6% timp de 5 ani de la evaluare.

Reducerea incidenței evenimentelor vasculare a fost cu 60% mai importantă decât cea care putea fi așteptată numai de la reducerea TA (3 mmHg cea sistolică și 1 mmHg cea diastolică). Acest fapt susține ipoteza că inhibiția sistemului renin-angiotensin-aldosteron este eficientă nu numai prin reducerea TA, dar și prin alte mecanisme, acționând, posibil, într-un fel sau altul asupra pereților vasculari.

### ***Hiperhomocysteinemia***

În 1969, Kilmer McCully a efectuat primele observații clinice asupra corelării Hiperhomocysteinemiei (HHCy) și patologiei vasculare, iar în 1975 el a propus teoria homocysteinică a aterosclerozei. Hcy este un aminoacid tiolic ce provine din demetilarea methioninei și este metabolizată prin căile de remetilare sau transsulfurare. Hcy condensează cu serina prin cystationin  $\beta$  syntetază, formând cystationina, subsecvent hidrolizată în cisteină. Cystathione  $\beta$  syntetaza (CBS) acționează cu piridoxina (vit. B<sub>6</sub>) ca un cofactor adăugător pentru transsulfurarea și eliminarea Hcy prin urină.

Termenul de Hcy plasmatică totală (tHcy) include: Hcy, Hcy thiolacton, Hcy liberă, Hcy legată cu proteinele plasmaticice; tHcy se determină prin cromatografie lichidiană înalt calificată.

Concentrațiile de referință ale tHcy plasmaticice - 5-15  $\mu\text{mol/l}$  pe nemâncate (valorile medii pentru femei - 10  $\mu\text{mol/l}$ , pentru bărbați - 13  $\mu\text{mol/l}$ ). Vârsta și sexul sunt determinante majore ale concentrației tHcy plasmaticice, în perioada vârstei după 70 de ani nivelul Hcy crește.

#### ***Clasificarea hiperhomocysteinemiei după Kang:***

- ✓ 15-30  $\mu\text{mol/L}$  - majorare moderată;
- ✓ >30-100  $\mu\text{mol/L}$  - concentrație intermediară;
- ✓ >100  $\mu\text{mol/L}$  - majorare severă.

Deficiențele în enzimele principale ale metabolismului Hcy predispun la concentrații plasmaticice elevate ale Hcy. Deficiența severă a Cystathione  $\beta$  syntetazei este cea mai frecventă cauză a formei clasice severe de homocisteinurie. La pacienții cu homocisteinurie au fost descrise, cel puțin, 17 mutații ale genei Cystathione  $\beta$  syntetazei, dintre care cele mai frecvente sunt C919A și T833C.



### *Factorii genetici (MTHFR)*

Gena methylenetetrahydrofolatreductaza (MTHFR) se află pe cromozomul 1, locusul 1p36.3. Importanță practică prezintă 2 alele – alela termolabilă C677T și alela A1298C (C1298A). Alela C677T este rezultatul mutației punctiforme în nucleotida 677, cauzând substituția Alaninei cu Valina, ceea ce conduce la micșorarea activității enzimei cu 50 %. Genotipul normal al MTHFR este marcat ca CC (variante normale ale genei), heterozigot ca CT și genotipul homozigot după gena mutantă - TT.

Frost și col. au sugerat primii, că polimorfismul genei MTHFR C677T poate fi un potențial factor de risc pentru dezvoltarea patologiilor vasculare. Studiul McIlroy indică că posesia polimorfismului alelei MTHFR C677T semnificativ sporește riscul dezvoltării demenței vasculare, iar studiul condus de Madonna a apreciat că genotipul MTHFR TT este asociat cu nivelurile ușor crescute de Hcy.

În China, Li Sun și col. au demonstrat că polimorfismul MTHFR C677T a fost asociat cu nivelul crescut de Hcy, AVC-ul global și diminuarea acidului folic.

Concentrațiile reduse de vitamine - cofactori pentru enzimele - cheie implicate în procesele de remetilare (folat și vit. B<sub>12</sub>) și de transulfurare (vit. B6) în metabolismul Hcy pot cauza hiperhomocisteinemie.

Concentrația plasmatică a Hcy sporește odată cu vârsta, este ușor mai ridicată la bărbați decât la femei și este mai mare în postmenopauză comparativ cu premenopauza.

Tabagismul este un factor major determinant al HHcy posibil prin reducerea concentrației vitaminei B<sub>6</sub>. Dozele mari de cofeină induc HHcy prin alterarea funcției renale. Cantitățile mari de alcool contribuie la HHcy, pe când cantitățile moderate de alcool pot scădea nivelul tHcy. Patologia somatică (hipotiroidismul, diabetul zaharat, leucemia) pot favoriza creșterea concentrației plasmatice de tHcy.

Cercetările experimentale sugerează că dezvoltarea în progresie a plăcilor ateromatoase asociate cu hiperhomocysteinemia sunt datorate disfuncției și leziunii endoteliale, urmate de activare plachetară substanțială și formare de trombi în zonele de leziune endotelială.

Hcy alterează fenotipul antitrombotic normal al endoteliului, implicând factorul XII (Hageman), factorul V și inhibă activarea proteinei C.

Hcy inhibă trombomodulina, induce expresia factorului tisular și supresează expresia heparansulfatului de către endoteliu. Toate aceste efecte facilitează, în final, formarea de trombină și creează un mediu favorabil protrombotic.

Stamler și col. au demonstrat, că celulele endoteliale normale de-

toxifică Hcy prin eliberarea de NO, ce se combină cu Hcy în prezența O<sub>2</sub> formând un compus S-nitrosohomocysteină. Acest efect protectiv al NO este compromis la o acțiune lezională prelungită a HHcy asupra endoteliului.

Afectarea endotelială a producerii de NO sporește vulnerabilitatea față de leziunea oxidativă mediată de Hcy. Welch și col. au demonstrat că Hcy sporește producerea NO în celulele musculare netede ale vaselor prin activarea factorului de transcripție HF-kB, ce contribuie la efectul mitogenic al Hcy.

Hcy cauzează toxicitate asupra proliferării celulelor endoteliale în culturi tisulare prin inducerea peroxidării lipidice. Ea este rapid auto-oxidată în plasmă, formând homocystine, disulfide mixte, homocysteine thio-lactone și radicali liberi, în special superoxide și peroxide de hidrogen, ce sunt implicați în efectele de toxicitate vasculară a HHcy. La formarea radicalului hydroxil superoxid-dependent se inițiază procesele de peroxidare lipidică la nivelul membranei endoteliale plasmatică, se formează oxysterolul înalt aterogenic și sporește oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă.

Hcy in vitro cauzează leziuni excitotoxice similare acumulării excesive de glutamat, iar metabolitul Hcy - acidul homocysteic are efect excitotoxic asupra receptorilor glutamatergici N-methyl D-aspartat (NMDA). Acest efect este mai pronunțat decât al glutamatului și cauzează majorarea Ca<sup>2+</sup> intracelular, activarea proteinelor proapoptotice și moartea celulară.

Ulterior, are loc afectarea celulelor endoteliale ale vaselor de calibru mare (ex. a. carotidă) sau a arteriolelor de calibru mic (ex. arterele cerebrale penetrante), ceea ce conduce la tromboza locală și ischemie cerebrală.

### *Hiperhomocisteinemia ca factor de risc posibil în Stroke*

Numeroase studii clinice susțin ipoteza că sporirea concentrației plasmatică de Hcy poate cauza ateroscleroza vaselor sau AVC. Boers și col. au evaluat 75 de pacienți cu ateroscleroză prematură a vaselor și au determinat, că aproximativ 1/3 din toți pacienții cu AVC și ateroscleroza vaselor periferice au HHcy. Alte studii au demonstrat că 42% din pacienți cu BCV, 28% cu ateroscleroză și 30% cu boala vaselor coronariene au HHcy. Framingham Heart Study efectuat pe 1041 vârstnici s-a determinat o asociere strânsă a concentrațiilor majorate de Hcy cu maladia ocluzivă a vaselor. Riscul stenozei arterei carotide a sporit la concentrația de 11,4-14,3 μmol/L. Concentrația sporită de Hcy plasmatică este un factor



de risc independent pentru maladia vasculară și majorează riscul de AVC la fumători și la pacienții cu HTA.

Nivelul crescut al Hcy plasmatică transmite un risc independent pentru formarea trombului atriului stâng la pacienții cu AVC cauzat de FA nonvalvulară. Această descoperire susține rolul trombogenic al HHCy în condițiile asociate cu staza venoasă.

În studiul efectuat de Tan et al s-au determinat niveluri sporite de Hcy la pacienții cu AVC în vârstă de până la 50 ani, produs prin afectarea vaselor cerebrale de calibru mic. Nivelurile majorate ale tHcy sunt asociate cu grosimea avansată a plăcilor ateromatoase carotide. Această asociere poate servi drept un factor predictiv în patogenia aterosclerozei arterei carotide și a riscului de dezvoltare a AVC-ului.

Există o posibilitate de a micșora nivelul Hcy cu aproximativ 25% (95%, CI 23-28%) prin administrarea zilnică a câte 0,5 – 5 mg acid folic și cu 7% (95%, CI 3-10%) prin administrarea zilnică a câte 0,02 – 1 mg Vit. B<sub>12</sub>. Administrarea concomitentă a Vit. B<sub>6</sub> și acidului folic conduce, de asemenea, la scăderea concentrației homocysteinei.

Trialurile controlate randomizate au arătat că scăderea nivelului Hcy, administrând acid folic, Vit. B<sub>12</sub>, Vit. B<sub>6</sub>, ameliorează marcherii patologiilor cardiovasculare, dar dacă scăderea nivelului de Hcy previne evenimentele vasculare "grave" rămâne neclarificată. În prezent există mai multe studii în curs de desfășurare care presupun investigarea efectului scăderii nivelului de Hcy prin administrarea multivitaminelor asupra AVC-ului, IM și morții din altă cauză vasculară la pacienții cu risc sporit al patologiei vasculare. Două dintre ele studiază pacienții cu AVC și AIT: Vitamins in Stroke Prevention (VISP) Trial (Bowman Gray School of Medicine, USA) și VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) Study (Royal Perth Hospital, University of Westwrn Australia).

### ***Fibrinogenul plasmatic***

Nivelul sporit al fibrinogenului plasmatic este asociat cu riscul mai mare pentru AVC. Din punct de vedere patofiziologic, acest fapt este clar, deoarece nivelul sporit de fibrinogen poate provoca dezvoltarea unui AVC prin sporirea viscozității plasmei sau formare de trombi. După cum s-a menționat, este posibil ca efectul vascular advers al fumatului să fie mediat, cel puțin, parțial, de sporirea nivelului fibrinogenului, conducând, astfel, la generarea trombozei. Totuși puterea acestei asociații este atenuată de unele variabile, inclusiv tabagismul, infecțiile și chiar clasa socială.

## ***Alte variabile hemostatice***

Hematocritul (Ht) influențează puternic circulația cerebrală, dar asocierea Ht cu riscul AVC-ului sau unui tip aparte de AVC este slabă și se contopește cu efectul fumatului, tensiunii arteriale și fibrinogenului plasmatic.

Activitatea înaltă a F. VII de coagulare, nivelul înalt al antigenului activatorului plasminogenului tisular, activitatea fibrinolică redusă a sângelui și nivelul sporit al factorului von Willebrand sunt factori de risc pentru patologia coronară a cordului și pot fi, de asemenea, factori de risc pentru AVC.<sup>32</sup> Dar acest fapt nu este dovedit de studii largi.

## ***Anemia Falciformă***

Anemia Falciformă (AF) este moștenită ca o tulburare autosomal dominantă în care produsul genei anormale este lanț alterat al hemoglobinei. Cu toate că manifestările clinice sunt diferite, AF tipic se manifestă la vârstă timpurie ca o anemie hemolitică severă cu episoade dureroase ce includ extremitățile și oasele („crize vasoocluzive”), infecții bacteriene și infarcte de organe, inclusiv ictus. Alte efecte sistemice includ creșterea dereglată și, posibil, retardul dezvoltării cognitive.

Prevenția ictusului este foarte importantă pentru pacienții cu boala AF homozigotă, deoarece majoritatea ictusurilor sunt asociate cu AF care apar la acești pacienți. Prevalența ictusului până la 20 de ani este, cel puțin, de 11%, și un număr substanțial au ictusuri „mute” la imaginile rezonanței magnetice cerebrale (RMN). Rata cea mai înaltă a ictusului apare în copilăria timpurie. Ultrasunetul cu Doppler transcranian (DTC) a făcut o identificare a celor cu riscul cel mai înalt de ictus posibil și a permis decizii raționale în privința tratamentului pentru prevenția primară a ictusului. Riscul pentru ictus în timpul copilăriei la cei cu AF este de 1% pe an, dar pacienții cu evidență la DTC a vitezei înalte a fluxului sanguin cerebral (viteza medie față de timp >200 cm/s) au o rată a ictusului în exces de 10% pe an. Un studiu randomizat (Studiul de Prevenție a Ictusului în Anemia Falciformă [STOP]) a comparat transfuzia periodică a sângelui cu îngrijirea standard la 130 de copii cu AF cu variația de vârstă de la 2 până la 16 ani (în mediul 8 ani). Transfuziile sangvine au fost efectuate în medie de 14 ori pe an timp de >2 ani în grupul de tratament cu o țintă a reducerii hemoglobinei S de la linia de bază de >90% până la <30%. Riscul unui ictus a fost redus de la 10% pe an până la <1%.

Frecvența unei verificări ce ar necesita detectarea majorității cazurilor de risc nu a fost determinată. Cu toate că studiul STOP a folosit



mediile de timp ale vitezei maxime, viteza sistolică maximă ar putea să fie, de asemenea, folosită, cu un scop al transfuziei profilactice plasat la nivelul de 250 cm/s. În general, copiii mai tineri și cei cu viteze relativ înalte ale fluxului sângelui cerebral ar trebui monitorizați mai frecvent din cauza unui risc de conversiune la anormal la pacienții mai tineri și la cei cu vitezele DTC apropiate de nivelul de 200 cm/s. În practică, studiile ar necesita să fie repetate pe parcursul câtorva zile sau săptămâni în cazuri la nivelul sau aproape de nivelul scopului pentru tratament sau pot fi efectuate anual pentru cazurile în care riscul de conversiune la anormal este scăzut.

Până când sunt folosite metodele de schimbare în care sângele este înlăturat de la pacient cu fiecare transfuzie, transfuzia de termen lung este asociată cu toxicitatea fierului care trebuie tratată cu atenție. În studiul STOP, nu a fost depistată infecție legată de transfuzie, dar supra-dozarea cu fier și aloimunizarea rămâne un risc important al transfuziei. Pentru a studia aceste riscuri, a fost efectuat un studiu controlat randomizat de extragere de la transfuzie. Acest studiu (STOP II) a testat dacă transfuziile cronice pentru prevenția ictusului primar ar putea fi sistate fără probleme după, cel puțin, 30 de luni (variind între 31 și 91 de luni) la copiii care nu au avut ictus pe parcurs și care au avut o inversare spre riscul redus al vitezei DTC cu terapia de transfuzie cronică. Viteza DTC cu riscul redus a fost definită la nivelul <170 cm/s media totală de la maximum. Punctele finale ale studiului au fost primele apariții de inversare a DTC la anormal, confirmate prin  $\geq 2$  DTC-uri cu viteza medie de 200 cm/s sau mai înaltă, sau ictus. Studiul a fost oprit după ce 79 din cei 100 de copii planificați au fost randomizați din cauza că analizele interimare au demonstrat lipsa beneficiului în grupa în care terapia transfuzională a fost suspendată. Opt copii (20%) au suportat sistarea terapiei transfuzionale cronice fără apariția reacțiilor adverse. Totodată, datele studiului STOP II nu recomandă sistarea terapiei transfuzionale după 30 de luni, din cauza reapariției schimbărilor pe TCD și riscului mic al AVC-lui.

Pentru determinarea copiilor cu AF ce riscă să dezvolte un AVC a fost folosit și examenul RMN. Datele Cooperative Study of Sickle Cell Disease a determinat că 8,1% din copiii cu leziuni asimptomatice pe RMN în comparație cu 0,5% cu tabloul RMN normală au dezvoltat un AVC timp de 5 ani. Se studiază și rolul altor terapii diferite de cea transfuzională, cum ar fi transplantarea măduvei sau hydroxyurea, ce reduce numărul crizelor algice, dar are un efect nedovedit asupra schimbărilor organice (inclusiv AVC).

Nu sunt disponibile datele sistematizate asupra prevenției AVC-lui la adulții cu AF. Este recomandat ca copiii cu AF să fie monitorizați prin TCD de la vârsta de 2 ani. Se recomandă administrarea terapiei transfuzionale la cei predispuși unui AVC. E rezonabil de continuat tratamentul transfuzional chiar și în cazul datelor normale la TCD. Eficiența examinării prin RMN și angioRMN ca metodă de selectare a pacienților pentru profilaxie primară nu a fost stabilită și metodele date nu pot substitui TCD. Adulții cu AF trebuie evaluați pentru factorii de risc a AVC-lui și tratați conform standardului elaborat.

### ***Hipercoagulabilitatea***

Majoritatea stărilor dobândite și ereditare (trombofilia) însoțite de hipercoagulabilitate sunt asociate cu tromboza venoasă, însă nu cu infarctul cerebral. Trombozele arteriale sunt asociate mai frecvent cu prezența anticorpilor antifosfolipidici (aPLs). Pentru detectarea aPL se folosește mai frecvent testarea cu anticorpii anticardiolipinici (mai prevalenți, mai puțin specific) sau anticoagulantul lupic (mai puțin prevalent, însă mai specific). Unele studii retrospective au sugerat o asociere dintre existența anticorpilor anticardiolipinici (aCL) și AVC, Studiul Antiphospholipid Antibody and Stroke (APASS) nu a determinat nici o asociere dintre aPL și AVC-ul ischemic. Similar, alte 2 studii efectuate pe populația vârstnică nu a găsit nici o asociere dintre titrul crescut la aCL și recurența AVC-lui. Studiul Framingham Offspring Cohort nu a determinat o asociere la femei dintre titrul crescut la aCL și AVC-ul ischemic sau AIT. Chiar în caz de existența a titrelor crescute la aCL la pacienții cu AVC, APASS nu a determinat nici o diferență dintre administrarea aspirinei sau warfarinei pentru prevenția recurențelor. În concluzie, deși titrele crescute ale aCL sunt depistate la pacienți cu AVC-ul ischemic, relația dintre titrele crescute ale aCL și etiologia AVC-lui rămâne dubioasă.

Există date că pacientele tinere ce au suportat un AVC ischemic au o prevalență mai mare a aPL. Astfel, pacientele ce au suportat un AVC care au în anamneză evenimente trombotice și datele de laborator confirmă prezența aPL, ar putea beneficia de administrarea warfarinei (INR 2,0-3,0) sau alt preparat antitrombotic.

Majoritatea studiilor clinice nu a determinat o asociere dintre alte stări hipercoagulante ereditare, cum ar fi factorul V Leiden, mutația 20210 a protrombinei sau deficiența proteinei C, proteinei S sau antitrombinei III cu AVC. Un studiu a sugerat că stările hipercoagulante pot fi mai frec-



vente la pacienții cu AVC și foramen ovale persistent în comparație cu cei fără FOP. Studiul dat nu a determinat nici o diferență în prevalența factorului V Leiden sau mutație 20210 a protrombinei la pacienții cu AVC-ul criptogen vs grupei de control. Și totuși prevalența numai a mutației 20210 a protrombinei (OR 10,09; 95% CI de la 1,09 la 109) a fost mai înaltă la cei cu AVC-ul criptogen și FOP în comparație cu cei fără FOP.

Actualmente, nu sunt colectate date suficiente pentru a susține unele recomandări specifice pentru profilaxia primară la pacienții cu trombofilia ereditară.

### ***Estrogenii***

Există evidențe indirecte, precum că estrogenii ar fi factori de risc pentru AVC:

- ◆ bărbații cu coronarocardiopatii au niveluri sporite de estrogeni;
- ◆ dozele mari de estrogeni exogeni administrate bărbaților în vârstă cu cancer de prostată sporesc riscul pentru moartea vasculară;
- ◆ contraceptivele orale sporesc riscul pentru AVC ischemice.

Deci incidența mai mică a infarctului cerebral și a altor evenimente vasculare ischemice la femei, în comparație cu bărbații, nu se datorează efectului "protector" al estrogenilor.

### ***Contraceptivele orale***

Administrarea contraceptivelor orale prezintă un factor de risc pentru dezvoltarea AVC ischemice și infarctului secundar sinus-trombozei. Conceptul că contraceptivele orale majorează riscul AVC-lui sunt bazate pe primele studii cu administrarea CO de prima generație cu un conținut mare de estrogeni ( $\geq 50\mu\text{g}$  estradiol).

Folosirea contraceptivelor orale moderne, care conțin numai progesteroni sau doze mici de estrogeni sporesc riscul AVC ischemic de aproape trei ori (risc relativ 2,75, 95%, CI 2,24-3,38). Dozele mai mici de estrogeni sunt asociate cu un risc relativ mai mic. Majoritatea studiilor cu administrarea CO de ultima generație nu a determinat creșterea riscului dat. Și totuși cel puțin un studiu a determinat creșterea riscului AVC-lui la femeile ce utilizează CO de prima sau de al treia generație. Rezultatele metaanalizei, de asemenea, sunt contradictorii. Sunt mai puține dovezi că utilizarea CO este asociată cu AVC-ul hemoragic. Doar 10% din AVC la femeile tinere pot fi consecința administrării contraceptivelor orale. Așadar, deoarece riscul AVC la femeile tinere este minor, în comparație

cu beneficiile potențiale ale contraceptivelor orale, acestea nu sunt contraindicate.<sup>39</sup> Femeia normotensivă, nefumătoare care întrebunțează contraceptive orale minipile are un risc de 4.1 AVC ischemice / 100.000 /anual, sau 1 AVC / an / 24.000. Contrar concepțiilor anterioare, rezultatele sumare ale metaanalizelor tuturor studiilor, riscul relativ la femeile fumătoare sau care suferă de migrenă sau HTA, care utilizează contraceptive orale, nu diferă de riscul celor nefumătoare care nu suferă de patologii enumerate. Riscul absolut pentru AVC la administrarea dozelor mici CO este mic. Incidența AVC-lui ischemic la femeile tinere variază de la 0,9 până la ~ 10 la 100000. Și totuși dacă vom presupune că riscul de AVC crește cu 30% (3 la 100000), numărul dat exagerat rămâne cu câteva trepte mai jos decât rata de mortalitate din cauza sarcinii în SUA (9 la 100000 nașteri vii).

Desigur, femeile ce folosesc contraceptivele orale purtătoare de mutații ce rezultă cu trombofilii au un risc mai mare pentru tromboza venoasă intracraniană și vor fi sfătuite să ia în considerare alte metode de contracepție.<sup>41</sup> Utilizarea în trecut a contraceptivelor orale nu conduce la exces de risc pentru AVC.

Riscul AVC-lui asociat cu utilizarea CO de ultima generație de către femeile fără factori de risc adiționali este jos. E de sugerat de a nu indica CO la femeile cu factori de risc adăugători (fumători sau evenimente trombotice în antecedente). Pentru cei ce își asumă riscurile date, trebuie de tratat agresiv alți factori de risc.

### ***Terapia de substituție postmenopauzală cu estrogeni***

Deși datele de laborator și cele clinice sugerează un efect benefic al terapiei hormonale postmenopauzale în prevenția bolilor cardiovasculare și severității AVC-lui, studiile randomizate sugerează inversul. Actualmente, sunt finisate trei studii prospective.

The Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) a avut ca scop să determine efectele terapiei hormonale asupra incidenței evenimentelor vasculare după AVC. Studiul a demonstrat că profilaxia secundară cu estradiol nu reduce riscul de AVC recurent sau deces. Astfel, în primele 6 luni, riscul AVC-lui era mai mare în grupul ce a primit estradiol (RR 2,3; 95% CI 1,1 până la 5). Adițional, cei care au AVC recurent și au fost randomizați pentru terapia hormonală aveau șanse mai mici pentru recuperare.

The Heart and Estrogen /Progesterone Replacement Study (HERS) Trial a examinat rolul terapiei hormonale (estrogen și progestin medro-



xyprogesterone) pentru profilaxia secundară la pacientele postmenopauzale ce au suportat un IMA. Rezultatele studiului au fost negative fără un efect benefic cert asupra riscului de AVC.

Scopul studiului Women's Health Initiative (WHI) a fost de a cerceta rolul terapiei hormonale în profilaxia primară a maladiilor cardiovasculare în populația postmenopauzală. Primele rezultate au fost raportate la grupul de femei cu uterul intact la care a fost administrată terapia combinată (estrogenul conjugat și medroxyprogesterone). Studiul a fost stopat din cauza creșterii numărului de evenimente vasculare inclusiv 8 AVC-uri la 10 000 persoane/ani. Un studiu paralel a inclus femei cu histerectomie în antecedente tratate cu estrogen conjugat. Riscul AVC-lui a fost crescut în grupa ce a primit tratament (RR 1,39; 95% CI 1,0 până la 1,77).

Moleculele selective ale receptorilor estrogenului au structuri terțiare ce permit legătura cu receptorii estrogenului. Analiza exploratorie a studiului utilizând moleculele selective ale receptorilor estrogenului pentru tratamentul osteoporozei sugerează că medicamentul dat ar putea reduce riscul cardiovascular și cerebrovascular la femeile cu risc vascular crescut.

Astfel se recomandă ca terapia hormonală postmenopauzală (estrogen cu sau fără progestin) să nu fie utilizată pentru profilaxia primară a AVC-lui.

În caz de administrare a terapiei hormonale cu alte indicații trebuie de ținut cont de riscurile complicațiilor vasculare. Actualmente, nu sunt date suficiente pentru a recomanda administrarea altor forme terapeutice cum ar fi moleculele selective ale receptorilor estrogenului.

### ***Sarcina și perioada puerperală***

Riscul relativ la femeile însărcinate de aceeași vârstă este de 13 ori mai mare decât la cele neînsărcinate, dar riscul absolut în ultimul trimestru al sarcinii și puerperium nu este mai mare de 30 / 100.000 lăuze (aproximativ 1 din fiecare 3000). Aproximativ ¾ din AVC sunt cauzate de ocluzii arteriale și doar ¼ de ocluzii venoase. Cauzele AVC-ului în perioada sarcinii și puerperium sunt enumerate în tabelul 2.7.

**Tabelul. 2.7.** Cauzele AVC în perioada sarcinii și puerperium

***Cauze frecvente***

- ◆ Embolismul paradoxal din sistemul venos pelvian sau al membrilor inferioare
- ◆ Valvulopatiile cardiace
- ◆ Cardiomiopatia gravidei
- ◆ Disecțiile arteriale din timpul travaliului
- ◆ Patologiile hematologice

***Cauze mai puțin frecvente***

- ◆ Embolismul cu lichid amniotic
- ◆ Embolismul aerian sau grăsos
- ◆ Coriocarcinomul metastatic

***Consumul de alcool***

Asocierea dintre consumul de alcool și AVC este neclară. Mai mult ca atât, efectul alcoolului pare a fi diferit la populația Caucazului și Japoniei. În Honolulu Heart Bagrau consumatorii gravi de alcool au arătat un risc de 3 ori mai mare pentru AVC-ul hemoragic (HSA sau hemoragia intracerebrală) decât neconsumatorii. Un studiu recent controlat efectuat la populație multiethnică a sugerat că consumul moderat de alcool (până la 2 porții de lichior, 2 halbe de bere sau 2 cupe de vin, care reprezintă aproximativ 20-30g de alcool etilic pe zi) a fost asociată cu scăderea riscului AVC ischemic, pe când consumul alcoolului în cantități mari a fost asociat cu riscul sporit al AVC-ului hemoragic. Majoritatea studiilor sugerează o relație sub forma de J dintre consumul de alcool și riscul AVC-lui ischemic, cu un efect protector al consumului ușor sau moderat și un risc major în caz de abuz. Consumul de alcool ușor / moderat ( $\leq 1$  băuturi / zi pentru femei,  $\leq 2$  băuturi / zi pentru bărbați) poate crește nivelul HDL colesterolului, reduce agregarea trombocitelor și reduce concentrația fibrinogenului plasmatic. Consumul abuziv de alcool poate duce la hipertensiune, hipercoagulabilitate, reducerea circulației cerebrale și probabilitatea dezvoltării fibrilației atriale. Metaanaliza a 35 de studii observaționale a calificat consumul de alcool ca abținere,  $<1$ ,  $1-2$ ,  $>2 - \leq 5$  sau  $>5$  serviri pe zi (1 servire e definită ca 12 g de alcool). În comparație cu neconsumatorii băuturilor alcoolice, cei ce consumă  $>5$  serviri pe zi au un risc de 69% mai mare de a dezvolta un AVC (RR = 1,69; 95% CI 1,34



la 2,15). Consumul de <1 băuturi pe zi, dar nu abținerea este asociată cu reducerea riscului (RR=0,80; 95% CI 0,67 la 0,96), ca și consumul a 1 sau 2 serviri pe zi (RR=0,72; 95% CI 0,52 la 0,91).

Cantitatea și tipul băuturii consumate influențează riscul. În Copenhagen City Heart Study, consumul a 3-5 pahare de vin pe zi, dar nu bere sau spirt, au fost asociate cu reducerea mortalității legate cu AVC. Alte studii au determinat că consumul ușor / moderat al vinului reduce riscul primului AVC. Metaanaliza a 13 studii au determinat că consumul ușor / moderat al vinului și mai mic al berii sunt asociate cu reducerea riscului vascular.

Rolul protector al cantităților moderate sau mici de alcool este dovedit prin reducerea riscului AVC ischemice cu 23%. Mortalitatea prin patologia cardiovasculară, inclusiv "AVC", a fost redusă cu 30-40% la cei ce au întrebuintat, cel puțin, o "porție" de alcool pe zi în comparație cu neconsumătorii.

Pentru a obține o varietate a beneficiilor medicale, este recomandată reducerea cantităților consumate la consumatorii abuzivi de băuturi spirtoase. Pentru consumatorii băuturilor alcoolice este recomandată o doză ≤1 băuturi / zi pentru femeile neînsărcinate și ≤2 băuturi /zi pentru bărbați.

### ***Abuzul de droguri***

Dependența de droguri este o problemă asociată cu mai multe probleme sociale și de sănătate. Abuzul de droguri, inclusiv cocaină, amfetamină și heroină, este asociată cu riscul crescut de AVC. Substanțele date pot cauza modificări bruște ale tensiunii, schimbări de tip vasculită, embolizări ce pot cauza endocardite infecțioase, induce anomalii hemostatice și hematologice care la rândul lor, rezultă în creșterea viscozității și agregarea trombocitelor. Studiile epidemiologice efectuate s-au focusat asupra populației urbane, au determinat creșterea riscului pentru AVC-ul ischemic și hemoragic. Într-un studiu se menționează că abuzul de droguri majorează riscul AVC-lui de 6,5 ori (95% CI 3,1 la 13,6) în toate grupele de vârstă. În tratamentul abuzului de droguri un rol important îl au strategiile medicale și psihologice, precum și programele sociale.

Unica posibilitate de a trata abuzul de droguri este identificarea persoanelor dependente și managementul corect. Când o persoană este identificată că are probleme cu drogurile, ea necesită o îndreptare la o consultare competentă.

## **Factorii de risc alimentari (dieta)**

Studiile ce relatează diverși constituenți alimentari drept factori de risc pentru AVC și alte patologii vasculare sunt caracterizate de numeroase dificultăți metodologice, deoarece nu numai că este complicat de a alcătui un chestionar alimentar, dar și dietele se schimbă cu timpul și diferă la diverse popoare. Mai mult decât atât, anumite constituente alimentare sunt asociate adesea cu altele (ex. cafea și lapte), deci este aproape imposibil de a evidenția care factor este relevant (dacă este vreunul).

Deficitul alimentar al produselor enumerate mai jos este asociat cu riscul AVC:

- potasiu;
- calciu;
- legume și fructe proaspete;
- pește;
- antioxidanți (vit. C, vit. E,  $\beta$ -carotenul și flavinoizii).

În studiile observaționale câteva aspecte nutriționale au fost asociate cu riscul AVC-lui. Potrivit relațiilor lui Bazzano, confirmate de unele publicații recente, dieta bogată în fructe și legume reduce riscul AVC-lui. De exemplu, analiza Nurses Health study și Health Professionals Follow-Up study, RR incidenței AVC-lui era 0,69 (95% CI 0,52 până la 0,92) pentru persoanele care consumă fructe major versus celor cu consum minor. Consumul mediu pentru quintile de sus a fost 10,2 serviri de fructe și legume pentru bărbați și 9,2 pentru femei. Pentru fiecare adaos de fructe/legume pe zi, reducerea AVC-lui era de 6%. Însă după datele cercetărilor naționale consumul zilnic de fructe și legume rămâne insuficient, numai 4,9 serviri în 1994-1996 și 4,7 - în 1999-2000.

Efectele potențiale ale sodiului și potasiului asupra AVC-lui sunt mediate prin presiunea arterială. În studiile clinice relațiile dintre consumul de sodiu și presiunea arterială erau directe și progresive. În alte studii, sporirea consumului de potasiu rezultă în reducerea presiunii arteriale, minimalizând acțiunea presorie a sodiului. Dietele bogate în fructe și legume, inclusiv dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (bogată în fructe, legume, cu un conținut redus de grăsimi), reduceau presiunea arterială. Toate aceste date au o bază biologică și unele evidențe empirice din studiile animale sugerează că efectele sodiului și potasiului asupra riscului de AVC, de asemenea, sunt mediate prin mecanisme independente de tensiunea arterială. Conform raportului de la Institute of Medicine, în SUA consumul de sodiu rămâne majorat, iar cel de potasiu - redus.



Efectul protector al potasiului a fost observat în special la bărbații hipertensivi. Nivelul scăzut de kaliu este asociat cu mortalitatea sporită prin "AVC". Deși trialurile randomizate ale intervenirii suplimentului unora dintre factorii enumerați mai sus au eșuat, efectul protector asupra dezvoltării "AVC"-ului fructelor și legumelor, prin mecanisme antioxidante și ca sursă bogată de potasiu a fost dovedit la bărbați în studiul efectuat de Gillman și col. (1995). Nivelul redus de vitamine este asociat, posibil, cu o frecvență mai mare a AVC, dar nu s-a dovedit reducerea "AVC"-ului ca rezultat al administrării de  $\beta$  caroten.

Reviul studiilor randomizate, controlate care au analizat modificarea conținutului lipidelor în rațiunea alimentară la adulții tineri și sănătoși timp de mai mult de 6 luni, a arătat că modificarea calitativă sau reducerea cantității de grăsimi ingerate rezultă într-o reducere mică (16%) a riscului cardiovascular, dar numai în investigațiile ce au durat, cel puțin, 2 ani. Mortalitatea redusă prin patologia coronarocardiacă la eskimoși, ce întrebunțează peștele în alimentație în cantități mai mari decât alte popoare, a contribuit la înaintarea ipotezei că acizii grași omega-3 din uleiul de pește ar avea efect protector în patologii vasculare.

N-a fost evidențiată o relație între consumul de cafea și AVC sau altă maladie vasculară, deși cafeaua are un efect hiperlipidemic mic. Sarea de bucătărie conduce la creșterea tensiunii arteriale și, probabil, prin acest mecanism sporește riscul AVC-ului.

Consumul redus de sodiu și un consum sporit de potasiu sunt recomandate pentru a reduce presiunea arterială, ce ar putea reduce riscul AVC-lui. Doza recomandată de potasiu e de  $\geq 4,7$  g/l (120 mmol/d), și de sodiu  $\leq 2,3$  g/d (100 mmol/d). Dieta the DASH, cu un conținut crescut de fructe, legume și conținut scăzut de grăsimi reduce presiunea arterială. Dieta bogată în fructe și legume poate reduce riscul AVC-lui.

## **Obezitatea**

Tradițional, clasificarea statutului ponderal este definit de indicele masei corporale (BMI: ponderea (kg) divizată în pătratul din înălțime (în metri). Persoanele cu BMI de la 25 la 29 kg/m<sup>2</sup> sunt considerate supraponderale, iar cele cu BMI 30 kg/m<sup>2</sup> sunt considerate obeze. Obezitatea abdominală, de obicei, este măsurată prin raportul talie-șold sau circumferința taliei. Clinic, obezitatea abdominală este definită când circumferința taliei e mai mare de 102 cm la bărbați și 88 cm la femei. Prevalența supraponderii a crescut în Statele Unite afectând atât copiii, cât și adulții. Supraponderea e obișnuită la copiii afroamericani și hispanici. Conform datelor sondajului

național din anul 2001, prevalența supraponderii și obezității e extraordinară: 65,7 % din adulți sunt supraponderali și 30,4% obezi.

Datele obținute din studii prospective confirmă că supraponderarea se află într-o relație directă cu riscul AVC-lui. Studiile ce au studiat efectele obezității (BMI) și ale obezității abdominale au relatat că obezitatea abdominală este un factor mai predispozant către AVC.

În analiza multivariată care a inclus și alți factori de risc pentru bolile cardiovasculare (tensiunea arterială, lipidograma, diabetul / insulinoresistența), relația directă dintre AVC și BMI persistă frecvent. Și totuși importanța asocierii date este subapreciată din cauza ipotezelor că supraponderarea cauzează AVC prin alte mecanisme. Stroke-ul este întâlnit mai des la indivizii obezi, dar există unele dubii în ceea ce privește faptul că riscul evenimentelor coronariene este mai mare la persoanele obeze. Obezitatea este un factor de risc relativ pentru dezvoltarea AVC ischemice. Riscul relativ asociat cu excesul de greutate scade odată cu vârsta. Corelarea dintre AVC și obezitate este însă adesea mascată de corelarea obezității cu hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, nivelul seric înalt de colesterol și alte maladii.

Schimbarea regimului alimentar și dieta săracă în colesterol, acizii grași saturați și sarea de bucătărie vor controla greutatea și vor menține un nivel normal de colesterol, reducând riscul dezvoltării "AVC"-ului.

Studiile epidemiologice demonstrează că creșterea ponderii corporale și obezitatea abdominală sporește riscul unui AVC. Însă nu sunt organizate studii clinice ce ar testa efectele reducerii ponderii corporale asupra pronosticului AVC. Reducerea ponderii corporale este asociată cu reducerea presiunii arteriale, contribuind, astfel, la reducerea riscului de AVC.

### ***Activitatea fizică***

Activitatea fizică regulată are un efect benefic bine determinat. Efectul dat este confirmat și pentru AVC. Studiile Framingham Heart Study, Honolulu Heart Program și Oslo Study au demonstrat un efect benefic al activității fizice la bărbați. Pentru populația feminină Nurses Health Study and Copenhagen City Heart Study au demonstrat un efect advers dintre relația activitate fizică/incidența AVC-lui. Activitatea fizică pare a fi invers proporțională cu riscul AVC-ului, deși această dependență n-a fost studiată atât de larg ca relația dintre activitatea fizică și patologia coronarocardiacă. Un studiu recent care includea bărbații (Physician Health Study) a relevat că exercițiile fizice destul de intense au fost asociate cu descreș-



terea riscului AVC-ului, predominant la populația de rasă albă și mai mult la adulții tineri decât la cei în etate. În studiul NHANES I efectele benefice ale activității fizice au fost observate numai printre femeile albe.

Datele studiilor care au cercetat efectul unui efort viguros și activității fizice ușoare sunt limitate. În Northern Manhattan Stroke Study activitatea fizică intensă a avut un efect benefic mai pronunțat decât activitatea moderată sau ușoară. O protecție adăugătoare a fost obținută odată cu creșterea duratei exercițiilor, însă prevalența unei asemenea activități la vârstnici este joasă. Efectul protector al activității fizice ar putea fi parțial mediat prin reducerea presiunii arteriale, precum și controlul altor factori de risc cardiovasculari, diabetului și supraponderiei. Alte mecanisme biologice, de asemenea, sunt asociate cu activitatea fizică, inclusiv reducerea fibrinogenului plasmatic și activității trombocitare, creșterii activității activatorului plasminogenului tisular și conținutului de HDL.

Datele obținute recent confirmă beneficiul activității fizice. Ghidurile Centrelor de Medicină preventivă și ale Institutului Național de Sănătate recomandă ca americanii să facă exerciții moderate  $\geq 30$  min. în fiecare zi a săptămânii. Pentru AVC, beneficiile sunt rezultatele activității ușoare sau moderate, cum ar fi plimbarea.

Conform celor expuse activitatea fizică este recomandată, deoarece reduce riscul AVC-ului. Centrul de Medicină Preventivă și Institutul Național de Sănătate recomandă că americanii să facă exerciții moderate  $\geq 30$  min. în fiecare zi.

### ***Dereglări de respirație în timpul somnului***

Studiile epidemiologice indică că sforăitul habitual este un factor de risc pentru AVC-ul ischemic și este un factor independent de hipertensiune arterială, boala ischemică a cordului, obezitatea și vârsta. Un studiu clinic pe 181 pacienți a determinat că somnolența excesivă de zi asociată de apneea obstructivă de somn este asociată cu riscul AVC-lui (OR=3,07, 95% CI 1,65 la 6,08). Un studiu observațional de 10 ani efectuat pe 1651 bărbați a descoperit că apneea / hipopneea severă obstructivă de somn (indexul apneea / hipopneea  $>30$ /ore de somn) sporește riscurile evenimentelor cardiovasculare ( IMA, insuficiență coronariană acută, AVC) fatale (OR=2,87, 95% CI 1,17 la 7,51) și nefatale (OR=3,17, 95% CI 1,12 la 7,52) în comparație cu participanții sănătoși. Pronosticul la cei tratați prin presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) nu a fost diferit de grupa de control. Persoanele cu apneea obstructivă în somn tratați prin CPAP nu s-au deosebit în privința evenimentelor cardio-

vasculare fatale (OR=1,05, 95% CI 0,39 la 2,21) și non-fatale (OR=1,42, 95% CI 0,52 la 3,40) de populația sănătoasă. Indicii pentru AVC nu au fost relațiați separat.

Sforăitul poate fi considerat un indice al dereglării respirației în timpul somnului (SDB), ce ar putea spori riscul AVC-lui prin hipertensiune, maladii cardiace și, posibil, prin reducerea fluxului cerebral, alterării auto-reglării cerebrale, dereglarea funcției endoteliale, aterogenezei accelerate, hipercoagulabilității, inflamației și embolismului paradoxal la pacienții cu PFO. De exemplu, Sleep Heart Health Study a determinat o corelare dozodependentă dintre SDB și hipertensiune. Un alt studiu a descoperit o asocieră similară. Fiecare episod de apnee adițional pe oră de somn sporește riscul hipertensiunii cu 1% și fiecare 10% de descreștere în saturarea nocturnă cu oxigen nocturnă sporește riscul dat cu 13%. Asocieră SDB cu hipertensiune supusă insuficient tratamentului este foarte înaltă la pacienții cu SDB avansat, aritmiile cardiace, blocul atroventricular, fibrilațiile atriale apa când saturarea oxihemoglobinei scade mai jos de 65%. Apneea legată cu faza de mișcări rapide ale ochilor cu desaturarea cu oxigen poate deveni evidentă în caz de obezitate avansată.

Tratamentul SDB trebuie să fie individualizat și trebuie să includă ventilare CPAP, presiune pozitivă a căilor respiratorii bi-liniare și controlul automat al presiunii în căile aeriene. Sunt disponibile o serie de proceduri chirurgicale și dispozitive orale. Un tratament efektiv al SDB poate reduce presiunea arterială.

Interogarea partenerilor de pat și a pacienților, în particular, a celor cu obezitate abdominală și hipertensiune despre semnele SDB și referirea lor la un specialist în domeniul patologiei somnului, poate avea rezultate benefice, în special, la cei cu hipertensiunea medicală rezistentă.

## **Migrena**

Migrena este o maladie asociată cel mai frecvent cu AVC la femeile tinere. Majoritatea studiilor nu a determinat nici o legătură dintre migrenă și AVC la persoanele peste 60 ani. Probabilitatea pentru migrenă la paciențele cu AVC a variat de la 1,48 (95% CI 1,0 la 2,2) pentru adulți până la 6,2 (95% CI 2,1 la 18,0) la femeile tinere ce suferă de migrenă cu aură. Metaanaliza a 6 studii focusate asupra migrenei și AVC a demonstrat o probabilitate sumară de 2,08 (95% CI 1,68 la 2,58). În baza OR de ~2,0, riscul populațional pentru migrenă este estimat la 17% pentru femeile între vârsta de 20 și 44 ani. Estimările date nu iau în considerare factorii de risc adiționali.



Majoritatea studiilor nu a luat în considerare astfel de particularități ale migrenei, cum ar fi frecvența sau severitatea acceselor. Studiul populațional din Olanda a indicat asupra relațiilor dintre infarctul silențios vizualizat prin RMN și caracteristica cefaleei. Deși nu au existat diferențe semnificative dintre cele 2 grupe, pacienții cu migrenă au o probabilitate de 7 ori mai mare pentru dezvoltarea infarctului cerebral silențios în circuitul posterior. Faptul dat corelează, de asemenea, pozitiv cu frecvența crizelor. Factorii de risc, cum ar fi hipertensiunea, tabagismul și utilizarea CO, nu modifică efectul migrenei asupra leziunilor în substanța albă la femei. Nu este clar dacă aceasta reprezintă un risc pentru AVC-ul clinic manifestat, de asemenea nu există evidențe că prevenirea crizelor migrenoase reduce riscul dezvoltării infarctului cerebral silențios.

Câteva mecanisme patofiziologice ale migrenei cu aură au fost legate cu dezvoltarea AVC-ului, inclusiv reducerea fluxului sanguin, volumului sanguin, oligemiei, în special, în fluxul sanguin. Un alt mecanism ce leagă migrena cu AVC la pacienții tineri este embolismul paradoxal prin Persistent Foramen Ovale. PFO se întâlnește la pacienții tineri cu AVC criptogen și la cei cu migrenă, în special, în migrena cu aură. Unele teorii leagă PFO și migrena prin microembolii ce pătrund prin PFO și cauzează ischemia cerebrală și provoacă criza migrenoasă, în special cu aură. La pacientele cu migrenă au o activare trombocitară și agregare trombocitar-leucocitară mai sporită, un mecanism ce poate sporește riscul formării embolilor, precum și ar putea fi o verigă dintre migrena și AVC la nivel celular. Majoritatea pacientelor la care este deja diagnosticat PFO, au avut în anamneză AIT sau AVC. Astfel, profilaxia primară este îndreptată la depistarea PFO la pacienții cu migrenă.

Actualmente, nu există date concludente care ar permite elaborarea unor măsuri specifice de profilaxie la pacientele cu migrenă și migrenă cu aură.

## **Infecția**

Studiu caz-controlate au demonstrat că infecțiile recente (cu durata de o săptămână) sunt asociate atacului cerebral acut.

Aceasta se poate datora activității generalizate a leucocitelor circulante, ceea ce sporește tendința dezvoltării trombozei, pe partea plăcii aterosclerotice. În plus, numeroși agenți patogeni s-au asociat cu inițierea, progresul și dezvoltarea bolii aterosclerotice și sporesc riscul unui viitor accident ischemic vascular. Printre acestea, *Chlamydia pneumoniae*, un organism intracelular obligatoriu, a fost depistat în placa aterosclerotică.

În baza studiului Manhattan Nord Stroke Study, la populația cu nivelul ridicat al titrului imunoglobulinei A contra *C. pneumoniae* a fost asociat cu riscul AVC-ului ischemic (ajustat OR 4,51; 95% CI 1,44 la 14,06). Asocierea cu riscul atacului cerebral a fost identificată la persoanele tinere și mai vârstnice, la bărbați și femei, la rasele negroide, hispanice și la albi.

Indiferent de numeroasele studii ce au demonstrat asocierea dintre titrul ridicat al anticorpilor din serul sanguin pentru *C. pneumoniae* și accidentele cerebrovasculare, totuși rămân neclare dovezile reducerii riscului asociat terapiei cu antibiotice.

Un alt studiu a arătat o descreștere de 5 ori a recidivelor bolilor cardiovasculare la pacienții cu nivelul ridicat al titrului de imunoglobulină G pentru *C. pneumoniae* ( $\geq 1.64$ ) ce au fost tratați cu azitromicină (OR = 0.2, 95% CI 0.05 la 0.8). Studiile ulterioare nu au reușit să demonstreze beneficiile antibioticelor la pacienții seropozitivi la *C. pneumoniae*.

Într-o testare randomizată placebo controlată, la pacienții care au suportat anterior IM și cu imunoglobulina G a *C. pneumoniae* titru de  $\geq 1.16$ , tratați cu azitromicină timp de 12 săptămâni ( $n=3879$ ) sau placebo ( $n=3868$ ), nu a fost atestată nici o reducere a fenomenelor vasculare după terapia cu antibiotice.

Un studiu a randomizat 4162 de pacienți cu sindrom coronarian acut pentru tratament cu gatifloxacină sau placebo în tratamentul *C. pneumoniae*. În final, studiul dat nu a înregistrat nici o reducere a mortalității, IM, procedurilor de revascularizare, spitalizare cu angină instabilă sau atac cerebral peste 2 ani (HR= 0,95; 95% CI 0.84 la 1.8;  $P=0.41$ ), inclusiv nici o reducere independentă a AVC-ului (1.1% cu tratament versus 1.07% fără tratament de peste 2 ani).

Un alt studiu a randomizat 4012 pacienți cu maladii coronariene, tratați cu azitromicină sau placebo nu a demonstrat nici o reducere a nivelului mortalității cauzate de boala coronară a cordului, IM nefatal, revascularizare coronară sau spitalizare pentru angină instabilă cu tratament (reducerea riscului cu 1%, 95% CI 13% la 13%) și nici o reducere a atacului cerebral (un al doilea punct final 2,2% versus 2,0%, reducerea riscului = - 13% ; 95% CI -73% la 26%) de peste 4 ani. Din motivul ratei reduse a atacurilor cerebrale (~0,5% anual) aceste studii nu au fost suficient de demonstrative pentru a identifica un efect al tratamentului cu antibiotice pentru *C. pneumoniae* în cazul riscului de atac cerebral.

S-a demonstrat că bolile periodontale sunt sursa diseminării în patul sanguin a organismelor gram-negative și au fost asociate cu riscul aterosclerozei carotidiene și a AVC-ului. NHANES a găsit un OR potrivit



2,11 (95% CI 1,3 la 3,42) pentru AVC-ul ischemic pentru persoanele cu maladii periodontale.

Se presupune că infecția cu Cytomegalovirus (CMV) crește riscul de dezvoltare a maladiilor vasculare prin sporirea mediatorilor inflamației facilitând, astfel, cascada de coagulare și sporind expresia moleculelor adezive în endoteliul vascular. Caracterul seropozitiv pentru CMV a fost asociat cu riscul îngroșării straturilor intima-media ale arterei carotide și stenoza în caz de titrele imunoglobulinei G (OR 1,7, 95% CI 1,1 la 2,8) și pentru titrele imunoglobulinei A (OR 1,7, 95% CI 1,1 la 4,9). Alte studii au demonstrat că complexul imun CMV- specific este un factor de risc independent pentru AVC (OR 7,60; 95% CI 3,2 la 17,96). Analizele de subgrup ale studiului Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) au demonstrat că CMV seropozitiv a fost asociat cu evenimente vasculare (OR 1,24; 95% CI 1,01 la 1,53), dar nu numai cu AVC (OR 1,04; 95% CI 1,68 la 1,58)

*Helicobacter pylori*, de asemenea, a fost detectat în placa aterosclerotică. Studiile de caz controlate au depistat o asociere dintre *H. pylori* și AVC. Infecția cu *H. pylori* seropozitivă cytotoxin asociată cu gena A (CagA) este asociată cu AVC-ul ischemic (OR 1.97; 95% CI 1.33 la 2.91) versus cu infecția *H. pylori* general seropozitivă (OR 1.20; 95% CI 0.82 la 1.76). A fost arătat că infecția cu *H. pylori* CagA pozitivă este independent asociată cu iregularitățile plăcii carotidiene (OR ajustat 8.42; 95%, CI 1.58 la 44.64).

Datele obținute sugerează că nici un organism solitar nu este responsabil pentru dezvoltarea aterosclerozei. Conceptul „cauzei infecțioase” presupune expunerea în cursul vieții la multipli agenți patogenici care favorizează dezvoltarea plăcii aterosclerotice. Într-u studiu evolutiv de perspectivă al impactului cumulativ a 8 agenți patogenici asupra progresiei plăcii carotidiene, un număr impunător de organisme seropozitive inclusiv *C. pneumoniae*, *H. pylori*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, CMV, virusul Epstein-Barr și herpes simplex tip I și II au fost asociate cu progresia plăcii aterosclerotice. Într-un studiu, la 50766 de pacienți cu AVC primar (vârsta medie 78,3 ani) a fost depistată existenței unei infecții respiratorii cu o incidență de 3,19 pentru primele 3 zile (95%, CI 2,8 la 3,62) în primele 3 zile, cu o creștere, chiar și mai puțin puternică, a ratei de incidență a 1,33 (95%, CI 1,26 la 1,40) la a 91-a zi pentru AVC. Infecția tractului urinar a fost asociată, de asemenea, cu o incidență sporită pentru AVC în primele 3 zile (rata de incidență 2,72; 95%, CI 2,32 la 3,20) și a persistat la a 91-a zi (rata incidenței 1,22; 95% CI 1,15 la 1,30).

Aceste date susțin concepția că expunerea la multiple microorganisme poate influența incidența AVC-lui la populație.

Datele sunt insuficiente pentru a recomanda tratamentul cu antibiotice pentru prevenirea atacului cerebral. Studiile ulterioare de prevenire a riscului de atac cerebral bazate pe tratamentul bolilor infecțioase vor cere o stratificare minuțioasă și o identificare a pacienților cu expunere la risc.

## ***Inflamația***

Factorii și condițiile medicale, care deteriorează integritatea endoteliului vaselor sangvine cerebrale, sporesc potențialul pentru tromboza intralumenală și atacul cerebral. Ateroscleroza, una dintre cele mai frecvente cauze ale atacului cerebral, constituie o condiție inflamatorie cronică inițiată de către un grup de agenți ce deteriorează suprafața endotelială.

Proteina C reactivă (PCR) reprezintă o componentă a imunității în-născute a omului, ce sporește răspunsul la stimulii inflamatori și este un mediator al activității complementare, precum și al producerii moleculelor adezive și eliberării factorilor trombogenici. Studii de cohortă au demonstrat o strânsă corelație dintre nivelurile ridicate a PCR și maladiile cardiovasculare/ cerebrovasculare și indică o creștere de 2 – 3 ori a incidenței atacului cerebral la bărbați sănătoși și, respectiv, la femei sănătoase.

În cazul în care comparăm limita de jos cu cea de sus pentru PCR, riscul adaptat pentru primul atac cerebral ischemic și AIT este de 2.0 (0,027) pentru bărbați și 2.7 (P – 0.0003) pentru femei.

Tendința adaptată multivariată în RR a atacului cerebral ischemic la limitele PCR este de 1.25 (95% CI 1.01 la 1.54) pentru bărbați și 1.30 (95% CI 1.07 la 1.55) pentru femei. Studiile populaționale ne oferă puncte corelative ce confirmă nivelurile PCR, asociate cu risc crescut și determinarea curbelor de supraviețuire asociate cu nivelurile colesterolului cu PCR și LDL. Nivelurile PCR pentru patologii cardiovasculare, ce includ maladii coronare ale inimii, atac ischemic și deces cardiovascular sunt RR 1.6 (95% CI 1.1 până la 2.4) pentru nivelurile PCR de la 1.08 până la 2.09 și RR 2.0 (95% CI de la 1.3 până la 3.0) pentru nivelurile PCR de la 2.09 până la 4.19, RR 2.3 (95% CI de la 1.6 până la 3.4) pentru nivelurile PCR > 4.19 mg/L; P<0.001. RR pentru atacul cerebral ischemic este semnificativ ridicat la pacienții cu nivelurile PCR > 1.08 (RR >2.0) și nivelurile PCR > 4.19 mg/L sunt asociate cu RR pentru atac ischemic de 3.0 comparat cu limita de jos a nivelului PCR. Nivelurile PCR depind de



grupul etnic/ rasial al pacientului care trebuie luate în considerare, când este determinată influența riscului asociat cu PCR.

Studiile cu administrarea statinelor au demonstrat reducerea progresiei plăcii aterosclerotice coronare și evenimentelor cardiovasculare, și, de asemenea, o asociere puternică între administrarea statinelor și reducerea a nivelului PCR.

Pacienții ce au suportat sindrom coronar acut și au niveluri reduse de PCR (< 2mg/L), după terapia cu statine au rezultate clinice mai bune (de ex., reducerea IM-lui recurent sau a morții coronare) în comparație cu cei cu niveluri mai înalte de PCR, indiferent dacă nivelul colesterolului a fost redus la < 70mg/dL. Doza de statine nu a fost modificată pentru a atinge aceste niveluri. Un alt studiu a demonstrat o reducere a acceselor coronare la pacienții tratați cu statine și cu nivelul redus al lipidelor, dar cu niveluri înalte de PCR, însă pacienții nu erau selectați conform nivelurilor PCR și nu a fost atestat nici un efect asupra atacului cerebral. Rămâne incert faptul dacă persoanele asimptomatice cu un risc cardiovascular scăzut și care nu au dislipidemie, dar care au nivele ridicate de PCR, au un risc scăzut de atac asociat cu statină.

Răspunsul vascular la leziune este caracterizat prin activarea moleculelor adezive (ca, de exemplu, P-selectina, molecula adezivă intracelulară I, E-selectina și molecula adezivă vasculară celulară I) fapt ce determină migrarea celulelor inflamatorii: monocitelor, limfocitelor T și lipidelor din peretele vasului. Interacțiunea macrofagilor și celulelor T, parțial mediate de interacțiunea CD40-CD40L, rezultă în eliberarea citochinelor proinflamatorii, ca factorul  $\alpha$  al necrozei tumorale și interleucină (IL) – 1  $\beta$  și a citochinelor ca IL-8 și a proteinei chemotactice monocitare – 1, care servesc la transformarea suprafeței endoteliale a plăcii dintr-o stare anticoagulantă într-una procoagulantă și protrombotică.

Celulele inflamatorii intraplachetare intermediază eliberarea metaloproteinazei matrice, ca, de exemplu, gelatinazei-B (MMP-9) și gelatinazei-A (MMP-2), ce cauzează instabilitatea stratului fibros, conducând la ruptură. În plăcile aterosclerotice carotidiene simptomatice se observă o creștere a mediatorilor inflamatorii și protrombotici în comparație cu plăcile pacienților asimptomatici. Activarea celulei T antigen indică o cale prin care plăcile asimptomatice pot fi rapid activate.

Numeroși marcheri inflamatorii apar ca factori identici asociați cu instabilitatea plăcii aterosclerotice. Sistemul ligand CD40/CD40 (CD40/CD40L) joacă un rol important în activarea mediatorilor inflamatori în aterogeneză, reprezentând, de asemenea, un mediator activ, solubil, eliberat de către trombocite, fiind asociate cu riscul cardiovascular. CD40L

ridicat ( $>5.0 \mu\text{g/L}$ ) a avut un HR adaptat de 2.71 (95% CI 1.51 la 5.35) în caz de deces și IM non-fatal în comparație cu pacienții cu niveluri scăzute ale ligandului. Riscul a fost redus semnificativ prin tratamentul cu glicoproteina IIb/IIIa abciximab inhibitor receptor (HR=0.39; CI 0.20 până la 0.68) în comparație cu rezultatele date de placebo. Acest fapt ne sugerează că expresia CD40L poate identifica un subgrup de pacienți cărora le-ar putea fi de mai utilă terapia antiplachetară.

Analiza studiului de caz-controlat – Studiul Sănătății Femeii - a dezvăluit că femeile cu concentrația CD40L mai mare de 95 al distribuției controlului ( $>3.7 \mu\text{g/mL}$ ) au avut RR semnificativ crescut de dezvoltare a IM, atacului cerebral și decesului cardiac (RR=3.3; 95% CI 1.2 până la 8.6).

Într-un studiu de evaluare a indicilor CD40L după primele accidente cerebrovasculare ischemice acute, CD40L solubil s-a dovedit a fi ridicat semnificativ la pacienții cu atac non-cardioembolic în comparație cu subiecții supuși controlului cu profiluri aterosclerotice comparabile ( $17.1 \pm 7.5 \text{ ng/mL}$  contra  $3.4 \pm 1.6 \text{ ng/mL}$ ). Nivelurile rămân semnificativ ridicate în ambele cazuri, la pacienții cu ictus cerebral și AIT peste 3 luni, indicând sporirea indicatorilor asociați stării de evoluție a bolii.

IL-18 este o citochină proinflamatorie puternică cu proprietăți proaterogenice. Prin utilizarea reacției de polimerizare în lanț, în placa carotidiană aterosclerotică umană a fost depistată o concentrație sporită a mesagerului IL-18 RNA comparativ cu concentrația mică sau absența lui în arterele normale. Cu atât mai mult, nivelul mesagerului RNA al IL-18 a fost de 3 ori mai ridicat în placa carotidiană simptomatică (instabilă) în comparație cu placa asimptomatică (stabilă) ( $P < 0.01$ ). Într-un studiu de caz epidemiologic prospectiv al IM au fost comparați 10600 bărbați europeni sănătoși și s-a demonstrat, că nivelurile plasmatice ale IL-18 solubil erau cu mult mai ridicate la bărbații ce au dezvoltat accese coronare (n=335 cazuri) decât în grupul de control (n=678) 225,1 versus 203,9 pg/Mj  $P=0,005$ , cu RR pentru accesele coronare de 1,82 (95% CI 1.30 la 2.55).

Polimorfismul genelor ce reglează inflamația au fost identificate drept factor de risc, atât în mod individual, cât și în combinații. Într-un studiu în care au fost examinate IL-6 GG, IL-6 GC, proteina monocit 1GG, molecula adeziunii intracelulare 1 EE, E-scl AA și genotipurile MMP-3 5A5A s-a arătat că posesia unei variante a genei proinflamatoare, conferă riscul AVC-lui ischemic de 3.3 (95%CI 10.2 la 248), în timp ce posesia a 2 sau 3 variante a genelor deține un OR ajustat de 21 (95% CI 7.5 la 57.5) și 50.3 (95% CI 10.2 la 248), respectiv.



Datele a două studii prospective, ne arată că stabilizarea plăcii poate fi obținută timp de câteva luni prin reducerea profilului proinflamator. Administrarea statinelor la pacienții cu stenoză carotidiană simptomatică timp de 3 luni înainte de endarterectomie s-a soldat cu o reducere semnificativă a concentrației de T limfocite, fagocite, LDL oxidat, majorându-se în același timp colagenul, inhibitorii MMPs în comparație cu pacienții simptomatici randomizați în grupul placebo. Astfel, a fost efectuat un studiu de evaluare a caracteristicilor inflamatorii ale plăcii aterosclerotice la 70 de pacienți simptomatici supuși riscului endarterectomiei carotidiene comparativ cu pacienții randomizați la BRA și la diuretice. S-a remarcat o reducere semnificativă a mediatorilor inflamatori, inclusiv fagocitelor, T limfocitelor, antigenului uman DR al leucocitelor, ciclooxigenasei-2, MMP-2 și MMP-9, la utilizarea BRA.

La moment, nu există evidențe în sprijinul folosirii screeningului de înaltă sensibilitate la PCR drept indicator general al riscului vascular, la examinarea întregii populații adulte.

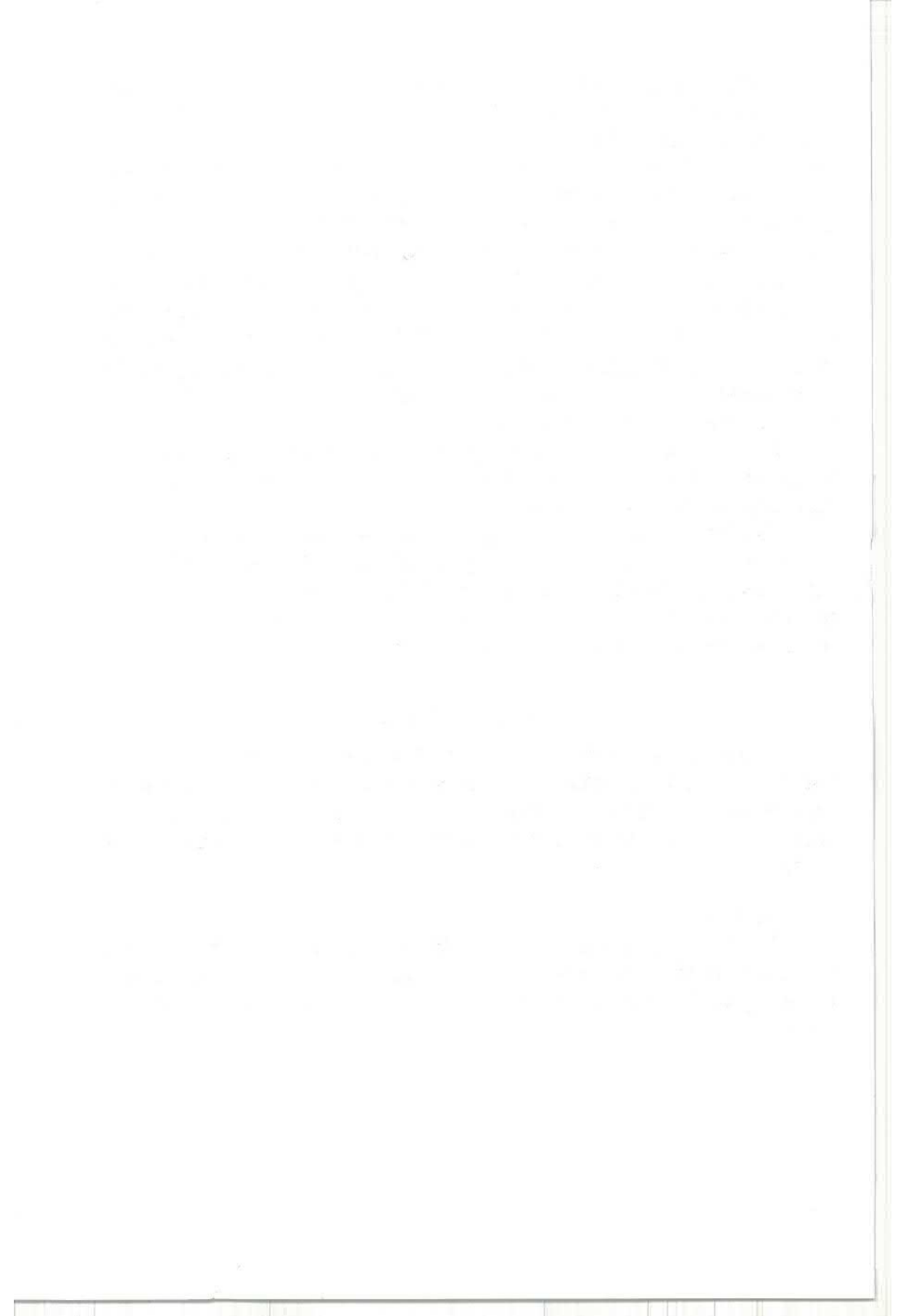
Modificarea factorilor de risc este recomandată pacienților cu risc sporit de atac cerebral, necătând la nivelul hs-PCR. În conformitate cu recomandările AHA/CDC, PCR poate fi folositor luând în considerare intensitatea modificării factorilor de risc în cazurile riscului vascular general moderat bazat pe factorii de risc tradiționali.

### ***Factorii sociali***

Factorii sociali, cum ar fi nivelul socioeconomic redus și șomajul, sunt asociați cu riscul AVC-ului. Aceasta se întâmplă, parțial, datorită faptului că la populația sus-numită se întâlnesc foarte frecvent factorii de risc vasculari (tabagismul, inactivitatea fizică), stresul și alimentarea neechilibrată.

#### ***Stresul***

Există unele evidențe că anumite circumstanțe cu pericol pentru viață, anxietatea și depresiunea, furia exprimată și stresul psihologic pot fi trigerul instalării unui AVC, probabil, la indivizii care sunt expuși riscului.





## Capitolul 3 PROFILAXIA AVC

### Profilaxia primară

Profilaxia primară are drept scop reducerea riscului AVC-ului la persoanele asimptomatice. Recomandările utilizabile pentru pacienții care au avut experiența atacului ischemic tranzitor (AIT) este considerat drept profilaxie secundară. După cum s-a menționat, este cunoscut faptul că managementul factorilor de risc scade incidența AVC-ului la persoanele asimptomatice.

### *Preparatele antitrombotice*

Studiile din ultimele decade au demonstrat că aspirina poate reduce definitiv recurența evenimentelor cardiovasculare. Două trialuri clinice mari au fost consacrate profilaxiei primare a evenimentelor vasculare cu aspirine. În studiul britanic dublu-orb care a analizat datele a 5139 de bărbați care au întreprins sau nu 300 mg de aspirina (randomizat) nu s-au observat diferențe în incidența IMA, iar AVC-ul disabilitant a fost frecvent în grupul care a urmat Aspirină și, în special, a crescut incidența AVC-ului hemoragic. Physicians Health Study a fost un trial randomizat, dublu-orb, placebo controlat care a analizat datele a 22071 de bărbați, care au urmat 325 mg Aspirină sau placebo peste o zi. Studiul a demonstrat o reducere cu 44% a riscului IMA și o creștere neimportantă a riscului AVC-ului. În subgrupul cu AVC hemoragic, aspirina a fost asociată cu risc crescut de importanță statistică de limită.

În cohorta Nurses Health Study, femeile care au urmat Aspirină, au avut un risc relativ mai mic al IMA (0,68), riscul pentru AVC rămânând nealterat. Nu există date disponibile despre utilizarea altor antitrombotice așa ca Clopidogrel Ticlopidin sau Dipyridamol în profilaxia primară. Întreprinderea aspirinei la pacienții cu fibrilație atrială va fi menționată în paragraful următor.

### *Recomandări*

1. Măsurarea TA trebuie să fie un component esențial al vizitelor la medicul de familie sau specialist. TA trebuie coborâtă la valori normale (140/85 mm Hg) prin modificarea modului de viață sau tratament farmacologic.

2. Deși controlul strict al nivelului glucozei serice în DZ și al colesterolului nu s-a dovedit a fi asociat cu descreșterea riscului AVC-ului,

acesta trebuie încurajat, din cauza beneficiilor asupra altor maladii. La pacienții coronarieni, tratamentul cu statine reduce cert riscul AVC-ului. Statinele (pravastatin, simvastatin) trebuie prescris pacienților cu PCC și nivel sporit sau moderat de colesterol. Beneficiile statinelor se extind, probabil, asupra pacienților cu AVC și nivel sporit de colesterol.

3. Fumatul nu trebuie propagat.

4. Consumul sporit de alcool trebuie evitat, în timp ce consumul moderat poate fi permis.

5. Activitatea fizică sistematică este recomandată.

6. Încetarea urmării tratamentului hormonal postmenopauzal nu este recomandat, deoarece acesta reduce evident riscul PCC.

7. Relația dintre tratamentul hormonal de substituție și AVC nu este clară.

8. Administrarea aspirinei pentru a reduce riscul AVC-ului la pacienții asimptomatici nu este întemeiată din punct de vedere științific.

### **Profilaxia secundară**

Profilaxia secundară este un proces de lungă durată care trebuie inițiat imediat după suportarea AVC-ului primar sau atacului ischemic tranzitor primar și are drept scop minimalizarea riscului AVC-ului recurent sau altor evenimente vasculare serioase, așa ca: IMA sau moartea vasculară.

Principiul profilaxiei secundare a AVC-ului este identificarea și tratamentul (sau controlul) cauzei de bază a evenimentului vascular pentru a preveni un eveniment recurent. Deoarece riscul AVC-ului recurent este mai mare imediat după AVC, intervenția corespunzătoare trebuie să survină în termene precoce.

#### **Corecția TA**

Hipertensiunea este cel mai important factor de risc care poate fi tratat (riscul AVC-ului se dublează cu fiecare creștere a câte 7,5 mmHg a tensiunii diastolice uzuale). Rezultatele a 10 trialuri randomizate, controlate, sugerează că scăderea TA diastolice la pacienții cu AVC sau AIT cu 5-6 mmHg și a celei sistolice cu 10-12 mmHg timp de 2-3 ani sau cu 9/4 mmHg timp de 4 ani reduce riscul relativ al AVC-ului cu 28% (95%, CI 15-39%).

În raportul preliminar al altui trial, în care au fost incluse 5665 persoane cu AVC/AIT în antecedente și au fost randomizate să primească diureticul indapamid sau placebo, reducerea TA diastolice cu aproximativ



2mmHg timp de 2 ani a fost asociată cu reducerea incidenței AVC-ului cu 29% (95%, CI 12-24%).

Riscul anual al AVC-ului recurent la pacienți cu AVC / AIT antecedent, în mediu, este egal cu 7%. Tratamentul antihipertensiv reduce, probabil, acest risc până la 5%, cu reducerea riscului relativ (RRR) de 28% și reducerea riscului absolut (RRA) de 2%. Astfel, tratând anual 1000 de pacienți, prevenim aproximativ 20 de AVC-uri. Pentru a preveni un AVC pe an, trebuie să tratăm aproximativ 50 de pacienți.

Tratamentul antihipertensiv este indicat pacienților de vârstă medie și înaintată, care în ultimele 2 săptămâni - 5 ani au avut experiența unui AVC/AIT ca rezultat al aterotrombemboliei, a căror stare clinică este stabilă și care nu au contraindicații.

Scăderea TA este eficientă și sigură indiferent de tipul AIT-ului sau AVC-ului (ischemic sau hemoragic), timpul trecut de la AVC/AIT antecedent (cu excepția primelor 1-2 săptămâni de la debut), TA uzuală (de bază), apartenența la un anumit grup etnic sau țara de reședință. Beneficiile sunt mai evidente odată cu scăderea intensivă și mai prelungită a TA.

La unii pacienți cu istoric de AVC este posibilă o creștere a riscului AVC-ului recurent odată cu scăderea TA, posibil, din cauza reducerii perfuziei cerebrale. Această situație poate apărea, în particular, la persoanele cu stenoză a ACE sau a AV și hemodinamică decompensată sau la pacienții în etate. Oricum, datele preliminare culese de la mai mult de 150 000 indivizi cu istoric al evenimentelor cerebrovasculare sau coronare incluși în trialuri în cadrul Antitrombotic Trialist's Collaboration au arătat o corelare pozitivă dintre TA diastolică uzuală și riscul consecutiv al AVC-ului; pentru fiecare descreștere a câte 5mmHg a TA diastolice s-a dovedit o reducere proporțională a riscului AVC-ului cu 15%. Trialurile randomizate, controlate, în același timp, nu au evidențiat că reducerea TA cu 9/4-12/5mmHg ar fi periculoasă, chiar și pentru pacienții cu AIT / AVC antecedent, cu TA sistolică de bază <140mmHg și TA diastolică < 80mmHg.

Deși pentru a evita efectele adverse și dereglarea procesului autoreglării circulației sangvine cerebrale, TA trebuie scăzută gradual timp de câteva luni și nu timp de câteva zile-săptămâni. Scopul tratamentului antihipertensiv trebuie să fie scăderea TA până la cifre mai mici decât 135/85mmHg sau până la cea mai joasă TA pe care o tolerează pacientul.

### *Când trebuie inițiat tratamentul antihipertensiv după debutul AVC-ului?*

Pentru a răspunde exact la această întrebare, nu sunt destule evidențe în ce privește inițierea tratamentului antihipertensiv. Oricum, deoarece scopul primar al tratamentului antihipertensiv este reținerea aterosclerozei și patologiei vasculare ulterioare, nu sunt indicații urgente de a iniția acest tratament imediat după debutul AVC-ului. Dacă pacientul se afla la evidență și urma tratament antihipertensiv până la debutul AVC-ului, de obicei, acest tratament este continuat cu aceleași medicamente în același dozaj timp de 1-2 săptămâni după debutul AVC-ului și dacă TA rămâne a fi înaltă în săptămâna a doua, atunci tratamentul antihipertensiv va fi ajustat.

În timpul fazei acute evaluarea de lungă durată a pacientului prin măsurări periodice a TA, alegerea și menținerea tratamentului antihipertensiv, controlul riguros al TA sunt mai importante decât inițierea tratamentului antihipertensiv și menținerea strictă a TA la un anumit nivel.

Există multe date care ne vorbesc despre faptul că atât antihipertensivele convenționale (dozele mici de diuretice sau dozele mici de  $\beta$  - blocatori), cât și generațiile noi de antihipertensive (blocatorii canalelor de  $Ca^{2+}$  și inhibitorii enzimei de conversiune) sunt la fel de efective în prevenirea evenimentelor majore sau morții în urma patologiei cardiovasculare. Cu alte cuvinte, mai mare importanță o are intensitatea reducerii TA, decât medicamentul utilizat. Reducerea TA diastolice cu 5-6 mmHg și a celei sistolice cu 10-12 mmHg este asociată cu reducerea riscului AVC-ului cu aproximativ 38%<sup>12</sup> și, posibil, cu o reducere mai mare a riscului la populația asiatică. Mai mult decât atât, costul antihipertensivelor convenționale este cu mult mai mic decât al medicamentelor generației noi de antihipertensive.



**Tabelul. 3.1.** Efectul diverselor preparate ce scad TA.

Preparatele	Reducerea riscului relativ (%)	
	Stroke (95% CI)	Evenimente cardiovasculare majore * (95% CI)
În comparație cu placebo	38 (28 – 48)	21 (13 – 28)
Diuretice sau β-blocatori, i IECA	30 (15 – 43)	21 (14 – 27)
Antagoniștii canalelor de Ca <sup>2+</sup>	39 (15 – 36)	28 (13 – 41)
<i>Comparație directă:</i>		
IECA vs diuretice/β-blocatori	-5 (-19 + 8)	0 (-8 + 7)
Antagoniștii canalelor de Ca <sup>2+</sup> vs diuretice / β-blocatori	13 (2 – 23)	-2 (-10 + 5)
IECA vs antagoniștii Ca <sup>2+</sup>	-2 (-21 + 15)	8 (-1 + 17)
Strategii de scădere a TA mai intensive vs mai puțin intensive	20 (2 – 35)	15 (4 – 24)
*AVC, IMA, insuficiență cardiacă sau moarte de orice cauză extravasculară		
IECA – inhibitorii enzimei de conversiune		
CI – interval confident		

Efectele adverse majore ale diferitelor clase de agenți antihipertensivi pot fi:

- pentru diureticele tiazidice – hipocaliemia, influența nefavorabilă asupra lipidelor serice, glucozei serice și acidului uric;
- β-blocante - influența adversă asupra toleranței glucozei și metabolismului lipidic;
- IECA – tusa;
- antagoniștii canalelor de calciu (dihidropiridine cu acțiune scurtă și intermediară - *nifedipina*, *isradipina*) pot spori riscul morbidității și mortalității cardiovasculare.

Dozele mici de diuretice și β-blocatori nu produc efecte metabolice de importanță clinică și de lungă durată.

Rezultatele studiului HOPE10 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) sugerează, că asocierea *ramiprilului* (10 mg / zi) cu tratamentul medicamentos considerat optim (controlul factorilor vasculari de risc), tratamentul antiplachetar și revascularizarea carotidă are efect favorabil

adițional prin reducerea cu aproape un sfert a ratei AVC-ului recurent, IMA sau morții vasculare. Reducerea evenimentelor vasculare este mai mare decât cea așteptată doar de la scăderea TA. Este acesta un efect adițional real al IECA – ramiprilului asupra aterogenezei (la fel ca și scăderea TA) sau efect ocazional rămâne de concretizat.

### **Recomandări**

Măsurarea tensiunii arteriale este o componentă esențială a controalelor medicale regulate. Tensiunea arterială trebuie scăzută la valorile normale (140/90 mmHg sau < 135 / 80 mmHg la diabetici) prin modificarea stilului de viață. De asemenea majoritatea pacienților hipertensivi necesită tratamentul farmacologic pentru a atinge presiunea arterială normală.

În caz de toleranță bună, HTA trebuie controlată după AVC cu IECA ca preparat de prima alegere.

### **Corecția dislipidemiilor**

Studiile observaționale nu susțin ipoteza asocierii nivelului sporit de colesterol plasmatic cu toate tipurile de AVC, dar unele studii pot prezenta o asociere pozitivă a hipercolesterolemiei cu AVC-ul ischemic rezultat din aterotromboza arterelor mari și o asociere mai slabă cu AVC-ul ischemic rezultat din patologia vaselor mici intracraniene și o posibilă asociere negativă cu AVC-ul hemoragic.

Studiile randomizate, care includeau persoane aparent sănătoase și persoane cu istoric al patologiei coronarocardiace, au arătat că reducerea colesterolului total cu 11% (cu fibrați sau regim dietetic) nu produce un efect clar asupra AVC-ului general (95%; CI 0,8-1,2) sau AVC-ului fatal (95%; CI 0,8-1,6). Deși reducerea colesterolului total în mediu cu 22% cu statine este asociată cu reducerea riscului AVC-ului cu 30% (95%; CI 0,59-0,86) și reducerea riscului patologiei coronarocardiace cu 30%. Dacă vorbim despre o reducere a numărului absolut de cazuri de AVC la pacienții cu CPI atunci, acesta ar însemna 1,7 AVC-uri la 1000 pacienți tratați pe an.

Oricum, beneficiul în marea sa majoritate constă în reducerea AVC-ului nonfatal. Efectul asupra AVC-ului fatal nu este clar. Analiza datelor sugerează că tratamentul cu statine este asociat cu o creștere neînsemnată a ratei AVC-ului fatal cu aproximativ 17% (95%; CI 0,69-1,97). Deoarece AVC-ul hemoragic se soldează cu exit letal mai frecvent decât cel ischemic, aceste date dau naștere ipotezei că reducerea concentrației colesterolului poate rezulta într-un exces neînsemnat al riscului AVC-ului



hemoragic. Câteva studii au raportat date certe despre efectul statinelor asupra subtipurilor de AVC și suntem în așteptarea publicării lor. Efectul reducerii concentrației colesterolului asupra pacienților cu AIT/AVC în antecedente a fost evaluat doar în 2 trialuri mici randomizate. Preparatul utilizat, *clofibratul*, produce o reducere mică a colesterolului total și rezultatele n-au fost concludente. *British Heart Foundation / Medical Research Council Heart Protection Study* a inclus 20.000 de pacienți, 3000 dintre care au avut AIT/AVC ischemic în antecedente. Pacienții au fost randomizați să urmeze tratament cu 40 mg *simvastatin* și *antioxidanți* (vit. C, E și  $\beta$  caroten) sau să nu urmeze tratament. Pe parcursul evaluării sunt așteptate 1500 evenimente de AVC, ceea ce este suficient pentru a determina dacă riscul AVC-ului hemoragic în urma tratamentului cu statine este compensat de o reducere considerabilă a AVC-ului ischemic. Datele vor fi publicate în curînd. Studiul *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)* compară *atorvastatinul* cu placebo la 4.200 de pacienți cu AVC minor sau AIT și efectul asupra AVC-ului total. Pacienții au fost selectați în 2001 și evaluarea lor continuă (<http://www.neuro.wustl.edu/AVC/trials>).

În timp ce suntem în așteptarea rezultatelor studiilor enumerate, datele de care dispunem ne sugerează că oricare pacient cu istoric de AIT / AVC ischemic în antecedente care, de asemenea, are istoric de CPI și concentrația plasmatică a colesterolului > 5,0mmol/l (sau LDL Co > 3mmol/l) pot beneficia de reducerea colesterolului cu statine. Iar recomandarea utilizării de rutină a statinelor pentru pacienții cu AVC ischemic / AIT (indefeent de vîrstă sau existența ateromului carotidian) fără istoric de CPI este prematură pînă nu dispunem de rezultatele trialurilor curente.

### ***Schimbarea modului de viață și dieta***

Studiile observaționale (studii randomizate controlate n-au fost efectuate) au sugerat că sistarea fumatului scade riscul AVC-ului de cel puțin 1,5 ori și aproape de 3 ori la persoanele mai tinere de 55 de ani. Dacă riscul anual de bază al AVC-ului este egal cu 75, atunci sistarea fumatului ar putea reduce riscul AVC-ului (și al altor evenimente vasculare serioase) de la 7 % pînă la 4,7% anual (RRR pînă la 33%; 95%; CI 29-38%) și RRA pînă la 2,3%.

Studiile observaționale au demonstrat că riscul relativ al mortalității și morbidității cardiovasculare scade după sistarea fumatului, dar scăderea riscului foștilor fumători pînă la riscul nefumătorilor poate de-

curge timp îndelungat, mai ales la persoanele ce fumau 2 pachete și mai mult în zi.

Alte modificări ale modului de viață care ar putea reduce riscul AVC-ului și altor evenimente vasculare serioase sunt:

- activitatea fizică;
- reducerea masei corpului;
- dieta săracă în grăsimi și bogată în fructe și legume;
- dieta săracă în sare de bucătărie.

### *Activitatea fizică*

Există date concludente din studii observaționale că activitatea fizică moderată și grea reduce riscul relativ al evenimentelor coronare cu 30-50% în comparație cu persoanele sedentare. Trialurile randomizate au arătat că exercițiile de aerobică reduc TA sistolică cu aproximativ 4,7mmHg (95%; CI 4,4-5,0 mmHg) și cu 3,1mmHg cea diastolică (95%; CI 3,0-3,3mmHg) și masa corporală.

Efectul potențial advers al activității fizice include trauma musculoscheletală sau moartea subită, dar riscul absolut al morții subite după activitatea fizică grea este mic (acesta este mai mare la persoanele ce duc un mod sedentar de viață) și nu depășește beneficiul observat.

### *Reducerea masei corporale*

Trialurile randomizate au arătat că reducerile modeste ale masei corporale (3-9%) sunt posibile la adulți și la bătrânii interesați și pot conduce la reduceri neînsemnate ale TA (3mmHg cea sistolică și 3mmHg cea diastolică) la obezii hipertensivi. Deși pentru mulți adulți este dificil de a menține stabil o masă corporală scăzută.

### *Consumul fructelor și legumelor*

Studiile observaționale sugerează că întrebuințarea mai multor fructe și legume reduce riscul atacurilor de cord și AVC-ului. Volumul real al efectului protector nu este cunoscut cu certitudine. Asociația observată poate fi rezultatul unei confundări, deoarece persoanele care consumă mai multe fructe și legume vin frecvent dintr-un grup socio-economic mai înalt și, în general, duc un mod de viață mai sănătos. Deși unele studii randomizate arată că dieta bogată în fructe și legume conduce la o reducere modestă a TA: cu 2,8mmHg cea sistolică (97,5%; CI 0,9-4,7mmHg) și cu 1,1mmHg cea diastolică (97,5%; CI 2,4mmHg; scădere – 0,3mmHg creștere; p=0,07), iar combinarea reducerii grăsimilor și consumului sporit de fructe și legume reduce TA sistolică cu 5,5mmHg (97,5%; CI 3,7-



4,4mmHg) și cu 3,0mmHg TA diastolică (97,5%; CI 1,6mmHg scădere – 4,3mmHg creștere; p=0,07).

### *Reducerea consumului sării de bucătărie*

Există date din studii randomizate că reducerea consumului sării de bucătărie poate reduce moderat TA, cu beneficii mai mari la persoanele mai în vârstă decât 45 de ani în comparație cu persoanele tinere. O reducere zilnică medie de 118mmol (6,7 g) a consumului de sodiu timp de 28 zile rezultă în scăderea TA sistolice cu 3,9mmHg (95% CI; 3,0-4,8mmHg) și TA diastolice cu 1,9mmHg (95%; CI 1,3-2,6mmHg).

### *Suplimente alimentare ce conțin antioxidanți*

Nu există evidențe că suplimentele alimentare de potasiu, calciu, magneziu, ulei de pește reduc riscul AVC-ului și mortalitatea vasculară. Nu sânt nici evidențe ale beneficiului consumului suplimentelor de  $\beta$  caroten și trialurile randomizate sugerează că acestea ar putea fi dăunătoare. Alți antioxidanți ar putea fi utili, dar în prezent nu sunt date suficiente pentru a susține și recomanda întrebuițarea acestora. Deși potasiul, uleiul de pește și, posibil, calciul într-adevăr reduc puțin TA (cel mai important factor de risc modificabil pentru AVC).

### *Suplimentul alimentar de potasiu*

Suplimentul a 60 mmol/zi de potasiu (2.000 mg, care se poate conține în 5 banane) reduce puțin TA (aproximativ cu 4,4mmHg cea sistolică (95%; CI 2,2-6,6mmHg) și cu 2,5mmHg cea diastolică (95%; CI 0,1-4,9mmHg)) și este recomandat pentru majoritatea adulților.

Suplimentul de potasiu nu este periculos pentru persoanele ce nu suferă de insuficiență renală și pacienții care nu întrebuițează medicamente ce rețin  $K^+$  în organism. Efectele gastrointestinale adverse, cum ar fi: eructațiile, flatulență, diareea sau discomfortul abdominal, apar la 2-10% persoane.

### *Suplimentul uleiului de pește*

Suplimentul alimentar al uleiului de pește în doze mari (3g/zi) scade TA cu aproximativ 4,5mmHg cea sistolică (95%; CI 1,2-7,8mmHg) și cu 2,5mmHg cea diastolică (95%; CI 0,6-4,4mmHg).

### *Tratamentul antiplachetar*

Un reviu minuțios efectuat de *Antitrombotic Trialists' Collaboration* a arătat că preparatele antiplachetare reduc rata oricărui eveniment

vascular serios (AVC-ul nonfatal, IMA nonfatal sau moartea vasculară) cu aproximativ 25% la pacienții cu risc înalt al unor patologii vasculare (aterotromboză simptomatică a arterelor cerebrale, coronariene sau periferice în antecedente). Tratamentul antiplachetar timp de 2,5 ani previne aproximativ 38 de accidente vasculare din 1000 la persoanele care au făcut infarct cerebral în antecedente (aproximativ 3,8%) sau 15 accidente vasculare la 1000 de pacienți tratați anual.

Riscul hemoragiilor intracerebrale în urma tratamentului antiplachetar este mic, cel mult 1-2 cazuri din 1000 de persoane tratate anual (în trialuri cu tratament de lungă durată (0,1-0,2%)). Riscul hemoragiilor extracraniene serioase (în marea majoritate nonfatale) este de 3 cazuri anual la 1000 de persoane (0,3%). Deci, în general, beneficiul tratamentului antiplachetar în AVC ischemice și la alți pacienți cu risc major al evenimentelor vasculare (15 evenimente / 1000 persoane tratate anual) depășește riscul de aproximativ 2 hemoragii extracraniene nonfatale / 1000 de pacienți tratați / anual.

### *Aspirina pentru prevenirea accidentului cerebral primar*

*Aspirina* reduce rata evenimentelor vasculare serioase (AVC nonfatal, IMA nonfatal sau moarte vasculară) la pacienții cu AIT antecedent sau AVC ischemic cu aproximativ 17% ± 4,4 (2p = 0,00009). Aceasta corespunde RRR egale cu 13% (95% CI 6-19%) și RRA egale cu 3% timp de 3 ani de tratament sau aproximativ 1% cazuri anual.

Riscul accidentelor vasculare la pacienții cu AIT/AVC este redus de la 7% anual la 6% anual (RRA = 1,0%). Eficacitatea relativă a diferitelor doze de *Aspirină* a fost studiată prin comparare directă în trialuri randomizate, care sugerează că *aspirina* în doză de 75 mg / zi este eficientă și eficacitatea crește odată cu mărirea dozei.

Nu există date suficiente care să ne asigure că dozele mai mici de 75 mg/zi sunt la fel de eficiente. Doar un singur trial randomizat a comparat eficacitatea dozei zilnice de 30 mg cu cea de 283 mg la 3000 de pacienți cu AIT/AVC ischemic minor în antecedente și n-a găsit diferență esențială, dar nu exclude posibilitatea existenței unei mici diferențe.

Cel mai important efect advers al *aspirinei* este dezvoltarea hemoragiei potențial amenințătoare pentru viață, mai des extracraniene (gastrointestinale) la 1000 de persoane anual. Aproximativ 5% din pacienți nu tolerează *aspirina* sau sunt alergici față de aceasta. Hemoragia intracraniană la persoanele ce urmează tratament cu *Aspirină* se întâlnește în 1 caz din 1000 tratate timp de 3 ani.

Simptomele dereglărilor gastrointestinale (greturi, dureri epigastri-



ce, discomfort) apar la 15-32% din pacienții tratați cu placebo, la 30% din cei tratați cu 300 mg / zi de *Aspirină* și 24-44% din cei tratați cu 900-1300 mg / zi de *Aspirină*.

US Preventive Services Task Force (USTFR) recomandă *Aspirina* în doză de 75 mg/zi pentru profilaxia cardiacă pentru persoanele, al căror risc al bolii ischemice a cordului cu o vechime de 5 ani este de  $\geq 3\%$ . Prioritatea antiagreganților trombocitari pentru prevenția secundară a accidentului cerebral la pacienții cu AVC sau AIT în antecedente este bine definită. Nu există dovezi că această grupă de medicamente reduce riscul accidentului cerebral în rândul populației generale sau la persoanele cu risc scăzut.

Au fost implicate relativ puține femei în studiile primare de prevenție, care au demonstrat utilitatea *Aspirinei* la prevenția acceselor cardiace coronare, însă fără nici o diminuare a atacului cerebral. Studiul randomizat al Sănătății Femeilor a cuprins un număr de 39 876 femei asimptomatice cu vârsta de  $> 45$  ani, care au primit 100 mg de *Aspirină* sau placebo, alternând zilele de administrare timp de 10 ani pentru atac vascular primar (IM nefatal, atac cerebral nefatal sau deces cardiovascular).

În studiile caz controlate ce au inclus în mare măsură bărbați, au fost obținute date contradictorii. Aceste studii au demonstrat o reducere de 17% a riscului de atac cerebral (RR=0,83; 95% CI 0,69 la 0,99; P=0,04). Aceasta s-a bazat pe o reducere de 24% a riscului atacului cerebral ischemic (RR= 0,76; 95%, CI 0,63 la 0,93; P=0,009) și o creștere nesemnificativă a atacului cerebral hemoragic (RR=1,24; 95% CI 0,82 la 1,87; P=0,31). Media absolută a ratei atacului cerebral a fost de 0,11% anual la pacienții tratați cu *Aspirină* și 0,13% anual la pacienții tratați cu placebo (reducerea absolută a riscului = 0,02% anual, numărul necesar de tratați NNT=5000).

Hemoragii gastrointestinale ce au necesitat tratament și transfuzii sanguine au fost mai frecvente în grupul tratat cu *Aspirină* (RR=1,40; 95%, CI 1,07 la 1,83; P=0,02). Ratele hemoragiei gastrointestinale au fost de 0.06% pe an pentru *Aspirină* și de 0.05% pe an pentru placebo. Cel mai considerabil beneficiu al *Aspirinei* a fost înregistrat la femeile cu vârsta mai mare de 65 ani la înregistrarea studiului, printre care riscul de accese cardiovasculare majore a fost redus cu 26% (RR=0.74; 95% CI de la 0.59 până la 0.92; P=0.05);

Oricum a fost doar o tendință în reducerea riscului global al atacului cerebral (ischemic+hemoragic) (RR= 0.78; 95%CI de la 0.57 până la 1.08; P=0.13), probabil legat de o creștere în riscul hemoragiilor cerebrale. Analizele subgrupelor au demonstrat o reducere a atacurilor cerebrale pentru acele femei, care posedă fon clinic: hipertensiv (RR=0.62; 95%

CI de la 0.59 până la 0.98;  $p=0.04$ ), hiperlipidemie ( $RR=0.46$ ; 95% CI de la 0.47 până la 0.83;  $P=0.001$ ), diabet ( $RR=0.46$ ; 95% CI de la 0.25 până la 0.85;  $P=0.01$ ) sau un risc cardiovascular de 10 ani  $\geq 10\%$  ( $RR=0.54$ ; 95% CI de la 0.30 până la 0.98;  $P=0.04$ ).

### Recomandări

Aspirina nu este recomandată pentru prevenția primului atac cerebral la bărbați. Se recomandă administrarea Aspirinei pentru profilaxia cardiovasculară (inclusiv nespecific pentru atac cerebral) a persoanelor al căror risc este suficient de înalt pentru a depăși riscurile asociate cu tratamentul. Aspirina poate fi utilă la prevenția primului atac cerebral la femei, al căror risc este suficient de înalt din cauza avantajelor pentru a depăși riscurile asociate cu tratamentul.

### Derivații thienopyridinei

Derivații thienopyridinei - *clopidogrelul* și *ticlopidina* sunt semnificativ mai eficiente decât aspirina. Ambele preparate reduc riscul AVC-ului și altor evenimente vasculare la pacienții cu AVC /AIT în antecedente cu 10% (95%; CI 3-17%). Dacă riscul AVC-ului pentru pacienții tratați cu Aspirină este de 6,0% anual, atunci *clopidogrelul* și *ticlopidina* reduc riscul până la 5,4% anual, ceea ce constituie o RRA cu 0,6%.

În comparație cu aspirina, *clopidogrelul* și *ticlopidina* sunt asociate cu o rată semnificativ mai joasă a:

- hemoragiilor gastrointestinale (2,5% aspirina vs. 1,8% thienpyridine; 95% CI 0,59-0,86);

- tulburări gastrointestinale (17,15% aspirina vs. 14,8% thienpyridine; 95% CI 0,78-0,9).

*Clopidogrelul* și *ticlopidina* în comparație cu aspirina sunt asociate mai frecvent cu erupții cutanate (*ticlopidina* 11,8% vs aspirina 5,5%; *clopidogrelul* 6% vs aspirina 4%) sau diaree (*ticlopidina* 20,4% vs aspirina 9,9%; *clopidogrelul* 4,5% vs aspirina 3,4%). În comparație cu aspirina, *ticlopidina* este asociată mai frecvent cu neutropenia (2,3% vs 0,8%), pe când *clopidogrelul* -nu.

Studiile observaționale sugerează că *ticlopidina* este asociată cu o incidență mai sporită a purperei trombocitopenice 0,02% (95%; CI 0,009-0,04%), în comparație cu cea estimată 0,00037%. *Clopidogrelul* administrat la 0,553 pacienți în trialul CAPRIE s-a complicat cu 11 cazuri de purpură trombocitopenică, deși acesta nu este asociat cu exces al purperei trombocitopenice în comparație cu aspirina (0,26% vs 0,26%; 95% CI 0,5-1,74).



În practică se utilizează preferabil *clopidogrelul*, deoarece este la fel de eficient ca și *ticlopidina* dar nu provoacă exces de purpură trombocitopenică și neutropenie în comparație cu *aspirina* și nu provoacă atât de frecvent erupții cutanate și diaree ca *ticlopidina*. *Clopidogrelul*, de asemenea, este asociat mai rar cu hemoragii și tulburări gastrointestinale decât *aspirina* în doza 325 mg /zi.

### *Combinarea aspirinei și dipiridamolului*

În comparație cu *aspirina*, combinarea *aspirinei* și *dipiridamolului* cu eliminare prelungită este asociată cu o reducere de 15% (5-26%) a riscului relativ al evenimentelor vasculare la pacienții cu AIT/AVC în antecedente și o reducere de 6% la toți pacienții cu risc vascular înalt. În marea sa majoritate, reducerea riscului are loc din contul reducerii AVC-ului nonfatal, sugerând că *aspirina* trebuie combinată cu *dipiridamolul* în caz de risc foarte înalt al AVC-ului. Gradul reducerii riscului AVC-ului prin combinarea *aspirinei* cu *dipiridamolul* este studiat în continuare în trialul *European / Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial* (ESPRIT).

Cefaleea și tulburările gastrointestinale (grețurile, diareea) sunt principalele condiții clinice care ne fac să sistăm prematur tratamentul cu *dipiridamol-Aspirină*. Aproximativ 7-8% din pacienții tratați cu *dipiridamol* sistează medicația din cauza cefaleei, în comparație cu 2% din pacienții tratați cu *Aspirină* sau placebo. La fel tulburările gastrointestinale au condus la sistarea tratamentului cu *dipiridamol*, în 6-7% de cazuri în comparație cu 4% din cei tratați cu *Aspirină* sau placebo. Combinarea *dipiridamolului* cu *aspirina* nu exacerbează riscul hemoragiilor asociat cu administrarea *aspirinei*.

### *Alte combinații de medicamente antiplachetare*

Combinarea *aspirinei* cu *clopidogrelul* este tratamentul de elecție pentru prevenirea morții și IMA după intervențiile pe artera coronară sau la pacienții cu angină nestabilă. Într-un studiu curent, este studiată eficacitatea combinării *clopidogrelului* și *aspirinei* administrate timp îndelungat pacienților cu AIT recent sau AVC ischemic în comparație cu administrarea numai a *clopidogrelului*.

Administrarea imediată a combinării *aspirinei* cu *blocatorul parental al glicoproteinei* plachetare II<sub>a</sub>/II<sub>b</sub> pacienților cu angină instabilă sau infarct miocardic non-Q, sau după intervenția coronară percutană curentă este cu mult mai eficientă în reducerea ratei mortalității timp de 30 zile sau infarctului miocardic nonfatal (0.5 %; CI 0.75-0.88) decât administrarea numai a *aspirinei*. Rezultatele publicate ale unui studiu clinic, care a

comparat eficiența combinării *aspirinei și blocatorului parenteral al glicoproteinei plachetare II<sub>a</sub>/II<sub>b</sub>* cu administrarea numai a *aspirinei* la pacienții cu AIT/AVC ischemic n-au fost atât de promițătoare.

### *Recomandări*

1. Dozele mici sau medii de Aspirină (50-325 mg) pot fi administrate ca prima elecție în reducerea AVC-ului recurent .

2. Când este acceptabilă, poate fi administrată combinarea aspirinei (25 mg) cu dipiridamolul (200 mg) de 2 ori pe zi.

3. Clopidogrelul este puțin mai eficient decât aspirina pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice (hiv. I). Acesta poate fi indicat ca medicament de primire elecție când aspirina nu este eficientă sau nu este tolerată și în soluții speciale așa ca risc major sau eveniment precedent pe fond de Aspirină.

4. Pacienții care au început tratamentul cu derivat thienapyridinei trebuie să urmeze clopidogrel în loc de ticlopidină, deoarece acesta are doar câteva efecte adverse. Pacienții care au urmat deja timp îndelungat ticlopidina, trebuie să rămână la același regim, deoarece puținele efecte adverse (neutropenie și pruritul) apar la începutul tratamentului.

5. Pacienții care nu tolerează aspirina și clopidogrelul pot fi tratați cu dipiridamol 200 mg x 2 ori/zi.

6. Nu există dovezi care ar confirma administrarea orală de lungă durată a combinării aspirinei și clopidogrelului sau antagoniștilor glycoproteinei IIb/IIIa.

### *Anticoagulantele orale în prevenirea AVC-ului recurent aterotrombotic*

În prezent nu sunt date care să vorbească despre faptul că tratamentul anticoagulant de lungă durată ar fi eficient în prevenirea AVC-ului sau altor evenimente vasculare serioase la pacienții cu AIT/AVC de etiologie aterotrombembolică. Într-adevăr, administrarea warfarinei cu scopul atingerii INR 3.0- 3.5 este asociată cu un risc mărit al hemoragiilor, în particular, la pacienții vârstnici și cei cu tablou CT al patologiei vaselor intracerebrale mici.<sup>44</sup> Riscul și beneficiile anticoagularii de lungă durată (INR 2.0-3.0) la pacienții cu AIT/AVC de etiologie aterotrombembolică sunt studiate în continuare într-un studiu curent: *European Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial*. Regimul recomandat al administrării tratamentului antiplachetar este după cum urmează:

- Pacienții cu AVC acut urmează imediat 300 mg /zi de Aspirină sau, dacă este posibil, sunt tratați cu trombolitice sau alte terapii moder-



ne promițătoare. După faza acută, *aspirina* este administrată în doză mai mică -75 mg /zi.

- Dacă pacienții nu tolerează *aspirina* sau sunt alergici față de ea (5%), aceștia vor fi tratați cu *clopidogrel*.

- Dacă pacientul are un risc absolut mare pentru un alt AVC, se va considera un tratament mai costisitor, dar cu reducerea riscului relativ de 10%: *clopidogrelul* sau combinarea *aspirinei* cu *dipiridamolul*.

- Dacă pacientul suferă de AVC sau alt eveniment vascular serios recurent fiind tratat cu *Aspirină*, atunci aceasta va fi combinată cu *dipiridamolul* sau va fi înlocuită cu *clopidogrelul*, dacă etiologia evenimentelor se consideră a fi aterotrombembolică.

### **Recomandări:**

1. Anticoagulantele orale (INR 2.0-3.0) sunt indicate după AVC asociat cu FA.

2. Pacienții cu valve protezate trebuie să urmeze tratamentul anticoagulant de lungă durată cu INR între 3 și 4.

3. Pacienții cu AVC cardioembolic confirmat trebuie să urmeze tratamentul anticoagulant în cazul în care riscul recurenței este mare (INR 2,0-3.0).

4. Prescrierea anticoagulantelor pentru profilaxia secundară AVC ischemic noncardioembolic nu este întemeiată științific, deși unele studii retrospective sugerează, că în anumite condiții aceasta ar fi utilă ,așa ca: ateromul aortic, stenoza intracraniană, disecția arterială, dolicoectazia arterei bazilare.

### **Tratamentul chirurgical**

Eficiența endarteriectomiei carotide (EAC) este determinată de:

- gradul stenozei carotide (cu cât este mai mare gradul stenozei cu atât este mai mare beneficiul);

- faptul dacă stenoza este simptomatică sau nu; EAC este mai eficientă când stenoza carotidă a fost cauza disfuncției recente (ultimele 3-6 luni) simptomatice neurologice de focar.

EAC este eficientă la pacienții cu AIT/AVC minor recent în teritoriul carotidian, care au stenoză carotidă severă (70-99% din diametrul arterei) și care solicită intervenție și nu au contraindicații pentru aceasta. EAC reduce riscul AVC-ului cu 48% (95 %; CI 27-67 %). Dacă riscul AVC-ului după 3 ani este de 26.5% (8.8% anual), aceasta înseamnă o reducere de până la 13,7% (4.6 % anual), RRA - 12.8% (4.2% anual). Într-un grup de pacienți beneficiul absolut al EAC era cu atât mai mare cu cât erau mai

în vârstă pacienții și dacă aceștia nu aveau alte patologii grave (amenințătoare pentru viață) și cu cât a fost mai performantă intervenția.

EAC este mai puțin eficientă la pacienții cu AIT/AVC de gravitate medie în teritoriul carotidian, care au stenoză carotidă moderată (50-69%), solicită intervenție și pot fi operați. În acest caz, reducerea riscului relativ este de până la 27% (95%; CI 5-44%), dar beneficiile absolute sunt cu mult mai mici, deoarece și riscul absolut al AVC-ului fără EAC este cu mult mai mic.

Doar 16% din pacienții cu ischemii cerebrale recente în teritoriul carotidian și stenoză carotidă ipsilaterală severă beneficiază de EAC (mai puțin decât 1 din 6). Aceștia sunt pacienții care au scorul 4 sau mai mult după scara de evaluare a pronosticului (tab.3.2).

**Tabelul.3.2.** Scara de evaluare a pronosticului pentru clarificarea beneficiilor de EAC la pacienții cu ischemie carotidă recentă și stenoză carotidă simptomatică severă

Factorii de risc independenți pentru AVC ce se supun perfect tratamentului medicamentos	
Evenimente ischemice cerebrale	1 punct
Evenimente ischemice recente (2 luni)	1 punct
Grad sever al stenozei 80-89%	1 punct
90-99%	2 puncte
Placă carotidă nestabilă	1 punct
Factorii de risc independenți pentru riscul preoperativ al AVC-ului și al decesului	
Apartenența la sexul feminin	0,5 puncte
TA sistolică > 100mmHg	0,5 puncte
Patologia vaselor periferice	0,5 puncte

EAC este asociată cu o creștere a riscului relativ al AVC-ului debilitant sau a decesului timp de 30 de zile după chirurgia carotidă, aproximativ 2.5 (0.5%; CI 1.6-3.8). Riscul EAC nu corelează cu gradul stenozei, ci variază considerabil la diverși pacienți de la 1% până la 30%. La adoptarea deciziei de a interveni chirurgical sau nu trebuie luați în considerație toți factorii prognostici importanți pentru AVC și deces.

Factorii asociați cu riscul crescut al AVC-ului și decesului după EAC sunt:

- apartenența la sexul feminin (posibil aa. carotide mai mici sau mai puțin accesibile pentru intervenție);



- TA sistolică > 180 mm/Hg (posibil prin riscul mărit al afectării prin reperfuzie și hemoragie cerebrală);
- patologia arterelor periferice (marker al prezenței plăcilor aterosclerotice);
- ocluzia a. carotide interne contralaterale (indică circulația colaterală slabă);
- stenoza a. carotide ipsilaterale (circulație colaterală slabă).

Alte efecte adverse specifice ale EAC, în afară de cele ce însoțesc orice altă intervenție chirurgicală, includ:

- paralizia nn. cranieni bulbari (5-9% pacienți);
- paralizia nn. periferici (1% pacienți);
- hematom cervical enorm, care necesită intervenție și tratament spitalicesc îndelungat (5-7% pacienți);
- infectarea plăgii (3%).

### *Stenoza asimtomatică*

EAC este rar indicată în cazul stenozei carotide severe asimtomatice, deoarece aceasta reduce riscul AVC-ului timp de 3 ani doar de la 9.2% (3.1% anual) până la 7.4%, RRR este de 20% și RRR - de 1.8% (0.6% anual). Deși riscul perioperator al AVC-ului sau decesului în urma EAC pare a fi mai mic pentru pacienții cu stenoză carotidă asimtomatică (2.7%) decât pentru pacienții cu stenoză carotidă simptomatică (6-8%), riscul AVC-ului sau decesului fără EAC la persoanele neurologic asimptomatice este cu mult mai mic. Scringul pacienților asimptomatici cu stenoză carotidă severă în populația generală nu este recomandat.

### *Recomandări*

#### Pacienții simptomatici

1. EAC este indicată pentru pacienții cu stenoză de 70-99% fără deficit neurologic sever cu eveniment recent (< 180 zile). Acesta este valabil doar pentru centrele cu rata complicațiilor perioperatorii (AVC și deces) mai mică de 6%.

2. EAC poate fi indicată pentru unii pacienți cu stenoză de 50-69% fără deficit neurologic sever. Acesta este valabil doar pentru centrele cu rata complicațiilor perioperative mai mică de 6%. Subgrupul de pacienți care beneficiază mai mult de tratament chirurgical sunt bărbații cu AVC hemisferic recent.

3. EAC nu este recomandată pentru pacienții cu stenoză mai mică de 50%.

4. EAC nu trebuie efectuată în centrele care nu dovedesc o rată la fel de joasă a complicațiilor ca și NASCET sau ECST.

### *Angioplastia carotidă*

Angioplastia percutană transcranială (PTA) este o tehnică potențial prețioasă. Avantajele ei față de EAC sunt spitalizarea scurtă, evitarea anesteziei generale și inciziei chirurgicale, așa ca artera carotidă cervicală internă superioară. Mai mult ca atât, PTA carotidă poate fi cea mai eficientă în vederea tratamentului restenozei după EAC inițială. Rezultatele seriilor largi de pacienți tratați prin PTA sugerează că rata complicațiilor iatrogene este comparabilă cu cea din EAC. Până când PTA poate fi considerată ca o alternativă a EAC, rezultatele indică asupra faptului că ambele intervenții au risc perioperator comparabil.

### *Anastomozarea extracranial-intracranială (EC-IC-Bypass)*

Un trial mare randomizat, ce include 1.277 de pacienți, a demonstrat că anastomozarea dintre artera temporală superficială și a. c. m. n-a fost eficientă în prevenirea AVC la pacienții cu stenoză sau ocluzia a. c. m. sau carotidei interne. Studiile ulterioare sunt necesare pentru a determina dacă sunt subgrupe de pacienți care ar beneficia de intervenția bypass.

### *Angioplastia percutană transluminală*

Tratamentul endovascular într-un trial clinic ce a inclus 504 pacienți cu stenoză carotidă s-a dovedit a avea un risc major similar și eficiență similară EAC în prevenirea AVC-ului. Deși, estimarea riscului și eficienței rămâne a fi imprecisă și necesită studii ulterioare, înainte ca tratamentul endovascular al stenozei carotide să devină standard. Oricum, tratamentul endovascular are anumite avantaje în evitarea complicațiilor minore asociate cu EAC, așa ca: neuropatia nervilor cranieni, hematomul cervical.

### *Recomandări*

1. PTA carotidă poate fi efectuată la pacienții cu contraindicații la EAC.
2. PTA carotidă poate fi indicată pentru pacienții cu stenoză în zonele chirurgical-inaccesibile.
3. PTA carotidă poate fi indicată pentru pacienții cu restenoză după EAC inițial.



## ***Stroke-ul cauzat de embolia cardiogenă***

*Managementul FA la pacienții cu AIT / AVC ischemic cardioembolic.*

Managementul FA are 4 obiective principale:

- confirmarea și documentarea disritmiei;
- identificarea și tratamentul maladiei de bază;
- ameliorarea simptomelor debitului cardiac scăzut prin controlul frecvenței ventriculare și menținerea ritmului sinusal;
- reducerea riscului tromboemboliei sistemice, în particular, a AVC-ului.

Disritmia poate fi confirmată prin examenul ECG. Toți pacienții, cu excepția celor mai în vârstă, trebuie examinați minuțios pentru a depista cauzele FA, inclusiv funcția tiroidei și EcoCG.

Pentru a controla frecvența cardiacă la pacienții hemodinamic stabili pot fi utilizați  $\beta$ -blocatorii, verapamilul sau diltiazemul. FA instalată recent reversează spontan timp de 24 ore la cel puțin  $\frac{1}{2}$  din pacienți (indiferent de administrarea digoxinei).

Pacienții care suferă de FA mai mult de 48 de ore trebuie luați în considerare pentru tratamentul anticoagulant și strategiile de stabilire și menținere a ritmului sinusal. Șansele succesului cardioversiunii sunt mai mari dacă FA este instalată recent și dimensiunile atrului stâng încă sunt în limitele normei. La pacienții în vârstă, la care FA, de obicei, este cronică și tratamentul cu preparate antiaritmice poate fi riscant, este mai rezonabil de a evita cardioversiune, de a accepta FA și de a controla adecvat frecvența ventriculară cu digoxină în combinație cu  $\beta$ -blocatori, verapamil sau diltiazem și tratament anticoagulant de lungă durată.

### ***Warfarina în prevenirea AVC-ului la pacienții cu FA***

Warfarina reduce riscul AVC-ului cu aproximativ  $\frac{2}{3}$ , indiferent de gradul de risc inițial. Warfarina este substanțial mai eficientă în prevenirea AVC-ului la pacienții cu FA decât dacă warfarina n-ar fi utilizată.

### ***Profilaxia primară.***

Cinci trialuri mari randomizate, controlate, care au studiat profilaxia primară au arătat, că la pacienții cu FA cronică nonvalvulară, warfarina reduce riscul AVC-ului cu aproape  $\frac{2}{3}$  (68%; CI 50-79%,  $p < 0,001$ ) de la 4,5 % până la 1,4 % anual cu o creștere neînsemnată a frecvenței hemoragiilor sistemice majore (warfarina 1,2 % anual vs control 1%) sau a hemoragiilor intracraniene (warfarina 0,3% anual vs control 0,1%).

Aceasta înseamnă că warfarina previne aproximativ 30 de AVC-uri



la 1000 de pacienți cu prețul a 2 episoade hemoragice serioase la 1000 de pacienți tratați într-un an. Această frecvență acceptabilă a hemoragiilor a fost atinsă la pacienții selectați cu mari precauții: 53-93% din pacienții cu FA n-au fost incluși în trialuri din cauza riscului mare al hemoragiilor. Criteriile de excludere în toate sau cel puțin în unele trialuri erau:

- vârsta înaintată (mai mare de 75 de ani);
- patologiiile serioase ale ficatului, rinichilor, creierului și cancerul;
- tulburările memoriei;
- tratamentul antiinflamator nesteroid;
- HTA care nu se supune controlului.

### *Profilaxia secundară*

Un studiu al profilaxiei secundare (*The European Atrial Fibrillation Trial*) a arătat că tratamentul cu warfarină (INR 2,5 – 4) la pacienții cu FA cronică nonvalvulară sau AIT în antecedente, care au sporit AVC-ului egal cu 12% anual, a redus riscul AVC-ului cu aproape 2/3 (66%; 95%; CI 53-80%), adică până la 4 % anual. Incidența anuală a complicațiilor hemoragice sistemice majore a fost egală cu 2,8 % în grupul ce urma tratament anticoagulant și cu 0,7% în grupul placebo. Hemoragii intracraniene n-au fost observate în grupul warfarina. Aceste date înseamnă că warfarina previne anual 80 AVC-uri la 1000 de pacienți tratați care au avut AIT / AVC în antecedente și suferă de FA, cu prețul a 20 episoade hemoragice serioase.

Inițierea tratamentului anticoagulant după AVC-ul ischemic depinde de gradul riscului trombemboliei recurente și riscului transformării hemoragice a infarctului cerebral, care este mai mare în primele 2 săptămâni la pacienții cu infarct cerebral masiv și HTA care nu se supune controlului.

### *Profilaxia AVC-ului la pacienții cu FA*

**Tabelul.3.3.** Gradul de risc al AVC-ului la pacienții cu FA

Risc major (6-12% anual) Tratament: warfarină (INR admisibil 2.0-3.0), dacă este posibil și nu este contraindicată.
Risc moderat (3-5%) Tratament: warfarină (INR 2.0-3.0) sau Aspirină 75-300 mg / zi, în funcție de cazul individual și rezultatele ecocardiografiei.
Risc minor (< 1%) Tratament: nu necesită sau Aspirină 75-300 mg / zi

Practica empirică este de a trata pacienții cu AVC acut și FA inițial cu Aspirină 300 mg / zi apoi, în funcție de factorii enumerați mai sus – cu warfarină 5mg/zi în zilele 3 - 14 după debutul AVC-ului cu scopul de a atinge INR egal cu 2.0.

Trialurile randomizate care au comparat eficiența aspirinei vs heparina pe parcursul primelor 2 săptămâni după debutul AVC-ului la pacienții cu FA n-au arătat beneficii ale anticoagularii precoce, deoarece orice reducere a recurenței AVC-ului ischemic este însoțită de un anumit risc al AVC-ului hemoragic.

### *Aspirina în prevenirea AVC-ului la pacienții cu FA*

Aspirina este puțin mai eficientă în prevenirea AVC-ului la pacienții cu FA decât lipsa acestui tratament. Aspirina reduce riscul AVC-ului cu aproape 20-25% indeferent de riscul lui inițial.

Trei trialuri ce au studiat profilaxia primară și trei ce au studiat profilaxia secundară au demonstrat că aspirina reduce anual incidența AVC-ului la pacienții cu FA până la 22% (95%; CI 2-38%) și de la 5.2% (placebo) până la 3.7% (aspirina) în caz de profilaxie primară (RRA - 1.5% anual), și de la 12.9% (placebo) până la 10.4% (aspirina) în caz de profilaxie secundară (RRA - 2.5% anual).

Aspirina n-a fost asociată cu un exces semnificativ al hemoragiilor intracraniene (aspirina 0,16%, control 0,13%) sau al hemoragiilor serioase extracraniene (aspirina 0,5%, control 0,6%). Aceasta înseamnă că aspirina poate preveni 15-25 AVC-uri la 1000 de pacienți tratați fără vreun exces semnificativ al hemoragiilor serioase.

Fiind comparată cu aspirina, warfarina, studiată în 3 trialuri, a fost asociată cu ½ din riscul AVC-ului asociat cu aspirina (RRR - 47%; 95%; CI 28-61%; p<0,01).

### *Combinarea tratamentului cu warfarină de intensitate joasă (doze fixe) cu aspirina*

Pentru pacienții cu FA care au un risc major al AVC-ului, adăugarea aspirinei (325 mg / zi) la dozele fixe de warfarină, ajustate pentru a atinge valoarea INR egală cu 1,2- 1,5 n-a fost atât de eficientă în prevenirea AVC-ului sau tromboemboliei sistemice ca tratamentul standard cu warfarină (INR 2,0-3,0); frecvența cazurilor de AVC fiind egală cu 7,9% anual vs 1,9% respectiv (p<0,0001). Mai mult decât atât, nu există diferențe în frecvența hemoragiilor serioase.

Alte trei studii ulterioare au arătat superioritatea dozelor ajustate de warfarină (INR - 2,0-3,0) față de anticoagularea de intensitate joasă sau regimul aspirina – anticoagulare.



## *Alți agenți antiplachetari în prevenirea AVC-ului la pacienții cu FA*

Studiul italian *SIFA* a raportat că agentul antiplachetar nou – indobufenul în dozajul 100-200 mg / zi, a fost tot atât de eficient ca și warfarina în doze ajustate la INR - 2,0-3,5, în prevenirea AVC-ului, emboliei sistemice, infarctului miocardic și morții subite vasculare la 916 pacienți cu FA nonvalvulară și AIT/AVC nedisabilitant recent (< 15 zile). Frecvența evenimentelor timp de 12 luni a fost egală cu 10% de cazuri în grupul warfarină și 12% - în grupul indobufen ( $p=0,47$ ). Deși numărul de pacienți a fost destul de mic și evaluarea a fost de scurtă durată, este posibil că diferența adevărată n-a fost depistată.

Pentru evaluarea eficienței și siguranței altor agenți antiplachetari (clopidogrel, glicoproteine parenterale inhibitoare a receptorilor II<sub>b</sub>/II<sub>a</sub> și inhibitorii parenterali ai trombinei) și combinațiilor preparatelor antiplachetare (aspirina - ticlopidina, aspirina - clopidogrel, aspirina - dipiridamol) ca strategii de tromboprofilaxie în caz de FA sunt planificate studii ulterioare.

### *Selecția pacienților pentru tromboprofilaxie*

Nu toți pacienții cu FA beneficiază de tromboprofilaxie. Decizia de a administra acest tratament depinde de raportul dintre riscul trombemboliei și cel al hemoragiilor în caz de tratament la fiecare pacient în parte, la fel ca și de acordul pacientului de a accepta riscul potențial, costul și inconvenientele tratamentului vs beneficiul posibil.

Factorii prognostici independenți importanți pentru riscul mărit al AVC-ului la indivizii cu FA sunt: vârsta, istoricul AIT/AVC anterior, HTA, DZ, și evidența ecocardiografică (transtoracică) a disfuncției ventriculare stângi de gravitate moderată. Depistarea ecocardiografică a AS dilatată și ecodensității / contrastului (*engl. "smoke"*) spontane a AS, care posibil indică staza sanguină, de asemenea sunt factori de risc importanți pentru AVC.

Acești factori de risc sunt cumulativi:

- pentru pacienții mai tineri de 65 de ani fără factori de risc (FR), riscul anual la pacienții netratați este de 1%, pe când în asocieră cu unul sau mai mulți factori de risc este egal cu 5%;
- pentru pacienții de 65-75 de ani fără FR, riscul anual al AVC-ului este de  $\approx 4\%$  și în asocieră cu unul sau mai mulți factori de risc este egal cu 6% anual;
- pentru pacienții mai în vârstă de 75 de ani fără FR, riscul AVC-ului este de  $\approx 3-4\%$ , pe când în asocieră cu unul sau mai mulți FR este egal cu 8% de cazuri anual.



### *Riscul hemoragiilor care însoțesc tratamentul anticoagulant*

Factorii de risc pentru hemoragiile intracraniene care complică tratamentul anticoagulant sunt:

- vasele sanguine intracraniene fragile (patologia cerebro-vasculară în antecedente, evidența CT a patologiei vaselor mici - "leucoaraiosa");
- TA înaltă (hipertensiune care nu se supune controlului);
- anticoagulare excesivă (INR>3,5) sau alți factori predispozanți, așa ca: confuzia, demența, monitorizarea dificilă a anticoagulării, patologia alcoolică a ficatului și tendința la căderi.

Vârsta înaintată tot este un factor potențial de risc pentru hemoragiile asociate cu tratamentul anticoagulant. Frecvența hemoragiilor intracraniene în subgrupul pacienților cu vârsta medie de 80 de ani în "The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Trial" a fost egală cu 1,8% anual la cei care utilizau warfarină (INR 2,0 – 4,5) și - 0,8% la cei care utilizau Aspirină.

Practica curentă necesită individualizarea tratamentului după examenul clinic integral care evaluează riscul tromboemboliei în urma FA, prezența altor indicatori potențiali pentru anticoagulare, riscul hemoragiilor, posibilitatea monitorizării INR, cel puțin în fiecare lună, riscul altor traume și preferințele pacientului.

Agenții utilizați pentru tromboprofilaxie în caz de FA sunt: warfarina, care este cea mai eficientă dar și mai riscantă și aspirina - mai puțin eficientă ca warfarina dar mai puțin periculoasă. Cel mai potrivit regim de tratament este acela în care pacienții cu risc înalt al AVC-ului și risc minor al hemoragiilor sunt tratați cu warfarină și pacienții cu risc minor al AVC-ului și risc înalt al hemoragiilor sunt tratați cu Aspirină.

### *Pacienții cu FA care nu necesită tratament tromboprolifactic*

Indivizii cu FA care au sub 60 ani și nu au altă patologie cardiacă concomitentă sau AIT/AVC în antecedente, au un risc foarte mic al unui eveniment tromboembolic  $\approx$  0,6% de cazuri anual. Beneficiul potențial al aspirinei, care poate reduce riscul până la 0,12% anual, adică 20% din 0,6%, la acești pacienți poate fi neglijat de un potențial egal al riscului AVC-ului hemoragic asociat cu tratamentul aspirinic (0,12%).

### *Pacienții cu FA care necesită tratamentul cu Aspirină*

Aspirina este indicată indivizilor cu FA care au risc absolut mic al AVC-ului ( $\approx$  1-2% anual), în particular celor fără factori de risc indepen-

denți pentru trombembolie sau celor cu risc înalt al hemoragiei (care depășește riscul AVC-ului mai mult decât 1% anual) asociat cu tratamentul anticoagulant. Pentru unii pacienți vârstnici, hipertensivi și al căror risc al AVC-ului și hemoragiilor este la fel de înalt, decizia referitor la tratament poate fi dificilă și, în final, poate fi determinată de preferințele pacientului. Pacienții care sunt tratați cu Aspirină trebuie monitorizați și, la necesitate, tratamentul cu Aspirină poate fi înlocuit cu warfarina, când riscul recurenței ischemice crește, ceea ce se întâmplă anual cu 10-15% din pacienți tratați cu preparate antiplachetare.

### *Pacienții cu FA care necesită tratamentul cu warfarină*

Warfarina este indicată indivizilor cu FA cronică cu risc absolut înalt al AVC-ului (mai mult de 4% anual); de exemplu la cei cu oricare din factorii de risc independenți pentru tromboembolie enumerați mai sus și risc minor al hemoragiilor. La fel trebuie tratați cu anticoagulante pacienții cu FA paroxismală în dependență de factorii lor de risc trombembolic, frecvența și durata paroxismelor.

### *INR optim*

Intensitatea tratamentului cu anticoagulante orale care ar asigura un echilibru ideal între prevenirea trombemboliei și apariția complicațiilor hemoragice pare a fi atinsă la valoarea INR egală cu 2,0 – 3,0, dar poate fi și la o valoare mai mică: 1,8 – 2,0 la pacienții vârstnici cu risc al hemoragiilor mai mare și poate fi la o valoare mai mare: 3,0 – 4,0 la cei cu risc al trombemboliei mai mare (la indivizii cu proteze valvulare).

### *Strategia de sistare a warfarinei*

Când apare necesitatea de a anula tratamentul cu warfarină din anumite motive, de obicei, intervenții chirurgicale, este necesar de a aprecia gradul de invazivitate a acesteia (minor sau major) și riscul de scurtă durată a trombemboliei. Warfarina poate fi sistată cu 5 zile înainte de procedurile majore și poate fi administrată în continuare în doze mici în timpul unei proceduri minore. Terapia tromboprotectivă trebuie reînceptută cât e posibil de precoce după intervenție. Pacienții cu risc major al trombemboliei (cei cu stenoză mitrală severă, proteze mitrale mecanice, disfuncția VS) trebuie internați pentru administrarea i/v a heparinei pe perioada sistării warfarinei.

### *Recomandări*

1. Tratamentul de lungă durată cu anticoagulante orale este indicat pacienților cu AIT / AVC ischemic care au risc major de prezență a surse-



lor embolice cardiace (infarct transmural anterior recent, cardiomiopatie dilatativă, boala valvulară a cordului și FA).

2. Anticoagularea la pacienții cu AIT / AVC și FA reduce riscul anual al AVC-ului până la RRR de 67% (95%; CI 43-80%) și RRA de 8,0%.

3. Beneficiul anticoagulării este mai mare la pacienții cu FA care au risc absolut mare al AVC-ului (pacienții în vârstă > 75 de ani, cei cu istoric al HTA, DZ sau AIT / AVC în antecedente, cei cu evidențe ecocardiografice ale disfuncției VS).

4. INR țintă trebuie să fie  $\approx 2,5$  (2,0 – 3,0) cu excepția pacienților foarte bătrâni și cu valve cardiace protezate. Deoarece pacienții mai în vârstă decât 75 de ani au un risc al hemoragiilor intracraniene mai mare în timpul tratamentului cu warfarină (la fel ca și risc mare al emboliei dacă au FA), INR țintă trebuie redus la 2,0 – 2,5 sau chiar mai jos 1,5 – 2,0, deoarece beneficii ale anticoagulării sunt și la INR 1,5 – 1,9. Pentru pacienții cu valve protezate mecanice INR cerut este de cel puțin 2,5 – 3,5, uneori 3,0 – 4,0 (în dependență de tipul protezei valvulare).

#### *Inițierea și menținerea terapiei cu warfarină*

În majoritatea situațiilor doza de start este egală cu 5 mg /zi și timp de 4-5 zile va fi atinsă valoarea INR=2,0. Deși, warfarina este rapid și complet absorbită și blochează sinteza hepatică a factorilor hemostatici funcțional dependenți de vitamina K (factorii: II, VII, IX, X, proteina C, proteina S), impactul acesteia asupra valorii INR întârzie cu câteva zile până când factorii de coagulare activi nu sunt înlăturați.

Prima săptămână a tratamentului valoarea INR este măsurată în fiecare zi sau în fiecare a doua zi, cu titrarea dozei de warfarină care este administrată seara în raport cu INR matinal. Apoi, INR este măsurat cu intervale mai mari în dependență de răspunsul la tratament.

Mulți pacienți, odată ce doza este stabilă, pot fi supuși bine controlului prin 4-6 testări săptămânale și ajustarea dozei, iar alții necesită evaluare mai frecventă. În mediu, doza de susținere este de 4,5 mg /zi (0,5 – 15 mg /zi), dar în fiecare caz individual poate fluctua în timp. Vârsta înaintată, masa corporală joasă, funcția cardiacă sau hepatică dereglată presupun necesitatea administrării unei doze mai mici decât cea medie.

#### *Siguranța sistării anticoagulării la pacienții cu hemoragie intracerebrală care au risc trombotic mare*

Riscul trombotic cu sau fără anticoagulare trebuie comparat cu riscul resângerării în creier cu sau fără anticoagulare. Sunt câteva studii

metodologice care ne pot ajuta la acest capitol. Riscul reemboliei la pacienții cu risc înalt de surse embolice cardiace (FA) variază de la 2% până la 20% în prima lună după sistarea anticoagulării și riscul resângerării în creier după inițierea anticoagulării este similar și variază de la valori foarte mici până la 20% în prima lună.

Dacă pacientul, căruia i se administrează warfarină din motivul riscului trombotic înalt face o hemoragie intracerebrală, warfarina trebuie sistată și efectul acesteia va fi reversat complet prin administrarea orală, i/m sau i/v (foarte rar deoarece poate provoca reacție anafilactică serioasă) a vitaminei K și restituirea factorilor trombotici (plasmă proaspăt congelată și protrombinex, concentrat de factori procoagulanți: II, IX și X). Aceste măsuri vor minimaliza riscul resângerării. Timpul reintroducerii anticoagulantelor va depinde de riscul emboliei care, la rândul său depinde de patologia cardiacă de bază, factorii de risc asociați ai emboliei; și de riscul resângerării, care depinde de TA, coagulabilitatea sângelui, dimensiunea și localizarea hemoragiei inițiale.

La pacienții cu risc înalt al reemboliei și risc mic al hemoragiei intracerebrale, TA controlată și sistem de coagulare sanguin și plachetar normal, reinstituirea tratamentului cu warfarină poate fi începută destul de precoce - în ziua 7-14 fără risc înalt al recurenței hemoragiei.

Sistarea tratamentului cu warfarină timp de 1-2 săptămâni este asociată cu o incidență probabilă comparativ mică a evenimentelor embolice la pacienții cu risc mare al emboliei (FA, valve cardiace protezate).

### *Tactica în caz de AIT recurent*

La pacienții cu AIT frecvente trebuie de intervenit pentru a opri atacurile, nu numai pentru că în final pacientul va face AVC dar și pentru că AIT-urile în sine pot fi debilitante și periculoase pentru viață.

Prima treaptă este de a exclude alte cauze nonvasculare ale dereglărilor neurologice focale (migrena, epilepsia, leziunile structurale intracraniene, hipoglicemia, cauzele psihogene) și de a încerca să stabilim cauza AIT-ului recent.

Foarte frecvent patofiziologia care stă la baza AIT-ului nu este clarificată dar în majoritatea cazurilor, probabil, reflectă trombotic recurentă având ca sursă de emboli placa aterosclerotică ulcerată "activă". De altfel, scăderea neînsemnată repetată a TA sistice (după o masă abundentă, baie fierbinte, inițierea tratamentului antihipertensiv) poate fi destulă pentru a cauza AIT-uri recurente prin "debit sanguin scăzut", mai ales, dacă mai este prezentă și o patologie severă a arterelor cervicale. Alte cauze curabile includ: embolia cardiacă (anticoagulare), arteritele



(steroidi), vasospasmul (blocatorii canalelor de  $Ca^{2+}$ ), endocardita infecțioasă (antibiotice).

Deoarece cauze posibile sunt foarte multe, nu putem aștepta ca o singură intervenție să fie eficientă în tratamentul tuturor tipurilor de AIT și în profilaxia AVC-ului. Dacă cauza de bază a AIT-urilor "crescendo" este aterotrombembolia sau embolia cardiogenă, se indică tratamentul anti-trombotic. Aspirina (300 mg /zi) este preparatul de prima alegere. Dacă atacurile sunt carotide ca localizare și USG noninvasivă arată stenoză severă a originii arterei carotide interne simptomatice și pacientul poate fi operat și acceptă intervenția chirurgicală, atunci, este indicată repetarea examinării USG sau efectuarea angiografiei carotide (RMN-angiografia sau angiografia convențională prin cateterizare) în vederea indicării și îndeplinirii endarteriectomiei carotide sau altei intervenții de acest tip. Dacă este relevată o ocluzie carotidă sau stenoză carotidă severă inoperabilă, tratamentul antihipertensiv trebuie revăzut în caz dacă TA este prea joasă și AIT-urile apar din cauza insuficienței circuitului cerebral.

Dacă AIT-urile apar în continuare și nu sunt depistate leziuni operabile, "chirurgicale" la nivelul bifurcării carotidei (aceasta din urmă are aspect normal cu o stenoza doar neînsemnată, sau este ocluzată), sau dacă atacurile sunt vertebrobazilare ca localizare, atunci este rezonabilă mărirea dozei de Aspirină, înlocuirea aspirinei cu clopidogrelul, sau combinarea aspirinei cu dipiridamolul. Dacă aceste măsuri eșuează și diagnosticul, în continuare, este AIT aterotrombotic, atunci, poate fi încercat tratamentul empiric cu Aspirină combinată cu clopidogrelul, sau tratamentul obișnuit cu heparină urmată de warfarină. Dacă AIT-urile nu se mai dezvoltă, atunci, warfarina poate fi anulată treptat după câteva săptămâni și înlocuită cu tratamentul antiplachetar de lungă durată, iar dacă atacurile apar în continuare se va reconsidera diagnosticul diferențiat al AIT-ului.

### ***Rolul medicului de familie în prevenirea AVC-ului secundar***

Medicii de familie joacă un rol important în prevenirea secundară a AVC-ului și altor evenimente vasculare serioase la pacienții cu AIT/AVC antecedent. Rolul lor constă în organizarea evaluării pacientului, asigurarea controlului optim al maladiei de bază care a servit drept cauză a AVC-ului, de obicei, a factoriilor de risc vasculari; asigurarea evaluării medicației, compleanței și toleranței acesteia; asistarea și managementul oricărui simptom nou. Neurologul sau specialistul terapeut trebuie antrenat când apar dificultăți în controlul maladiei de bază sau în interpretarea și managementul simptoamelor noi.

## Bibliografie

1. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Curb JD. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of AVC: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol*. 1994;139:881–893.
2. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB; Stroke Council of the American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic AVC: 2005 guidelines update: a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association (published corrections appear in *Stroke*. 2005;36:1626 and *Stroke*. 2005;36:1352). *Stroke*. 2005;36:916–923.
3. Adams RJ, McKie VC, Carl EM, Nichols FT, Perry R, Brock K, McKie K, Figueroa R, Litaker M, Weiner S, Brambilla D. Long-term AVC risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neurol*. 1997;42:699–704.
4. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic AVC: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 suppl):483S–512S.
5. Albers GW, SPORTIF Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V trials. *Am J Manag Care*. 2004;10(14 suppl):S462–S469; discussion S469–S473.
6. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation*. 2003;108:161–165.
7. Amarenco P, Tonkin AM. Statins for AVC prevention: disappointment and hope. *Circulation*. 2004;109(23 suppl 1):III-44–III-49.
8. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003.
9. Ameriso SF, Fridman EA, Leiguarda RC, Seviever GE. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke*. 2001;32:385–391.
10. Anestiadi V., Zota Ie., Groppa St., Melnic E., Foca E., Zota E.. Unele aspecte în patogenia aterosclerozei. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei științe medicale. Revista științifico-practică Nr.2, 2005 pag. 37-43.*
11. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and AVC in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.



12. Autret A, Pourcelot L, Saudeau D, Marchal C, Bertrand P, de Boisvilliers S. Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet*. 1987;1:888–890.
13. Barnett HJ, Gunton RW, Eliasziw M, Fleming L, Sharpe B, Gates P, Meldrum H. Causes and severity of ischemic AVC in patients with internal carotid artery stenosis. *JAMA*. 2000;283:1429–1436.
14. Bazzano LA, Serdula MK, Liu S. Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2003;5: 492–499.
15. Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of AVC among US male physicians. *N Engl J Med*. 1999;341:1557–1564.
16. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, Grandits G, Grambsch P, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacouciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, White WB, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Fakouhi TD, Anders RJ. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCe Trial. *Hypertension*. 2001;37:12–18.
17. Bogouslavsky J, Despland PA, Regli F. Asymptomatic tight stenosis of the internal carotid artery: long-term prognosis. *Neurology*. 1986;36: 861–863.
18. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute AVC. *Tob Control*. 1999;8:156–160.
19. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, Salonen JT, Freire de Concalves A, Inzitari D, Sivenius J, Benetou V, Tuomilehto J, Koudstaal PJ, Grobbee DE. Total and HDL cholesterol and risk of AVC. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56(suppl 1):i19–i24.
20. Bousser MG, Conard J, Kittner S, de Lignieres B, MacGregor EA, Massiou H, Silberstein SD, Tzourio C. Recommendations on the risk of ischaemic AVC associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy. *Cephalalgia*. 2000;20: 155–156.
21. Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD. Acute infection as a risk factor for ischemic AVC. *Stroke*. 1996;27:2204–2206.
22. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 1997;28:2382–2389.
23. Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A, Gebel J, Mills D, Minneci L, Shukla R. The Greater Cincinnati/Northern

Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of AVC among blacks. *Stroke*. 1998;29:415–421.

24. Bushnell CD. Migraine and risk of ischemic AVC: an evidence-based medicine review. *J Clin Outcomes Manage*. 2001;8:33–39.

25. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89:635–641.

26. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, Davis S, Donnan G, MacMahon S, Neal B, Warlow C, Woodward M; Writing Committee for the PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent AVC according to AVC subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke*. 2004;35:116–121.

27. Cholesterol, diastolic blood pressure, and AVC: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts: prospective studies collaboration. *Lancet*. 1995;346:1647–1653.

28. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke*. 1994;25:40–43.

29. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995–1003.

30. Davila-Roman VG, Murphy SF, Nickerson NJ, Kouchoukos NT, Schechtman KB, Barzilai B. Atherosclerosis of the ascending aorta is an independent predictor of long-term neurologic events and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1308–1316.

31. DeGraba TJ. Immunogenetic susceptibility of atherosclerotic AVC: implications on current and future treatment of vascular inflammation. *Stroke*. 2004;35(11 suppl 1):2712–2719.

32. Diomedì M, Pietroiusti A, Silvestrini M, Rizzato B, Cupini LM, Ferrante F, Magrini A, Bergamaschi A, Galante A, Bernardi G. CagA-positive *Helicobacter pylori* strains may influence the natural history of atherosclerotic AVC. *Neurology*. 2004;63:800–804.

33. Djousse L, Ellison RC, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. Alcohol consumption and risk of ischemic AVC: the Framingham Study. *Stroke*. 2002;33:907–912.

34. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson



MG, Massaro JM, D'Agostino RB, Wolf PA, Ellison RC. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 2004;93:710–713.

35. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:854–865.

36. Elkind MS, Lin IF, Grayston JT, Sacco RL. Chlamydia pneumoniae and the risk of first ischemic AVC: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* 2000;31:1521–1525.

37. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA.* 1995;273:1421–1428.

38. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a metaanalysis and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1993;118(12):956–963.

39. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Victor A, Hafner G, Prellwitz W, Schlumberger W, Meyer J. Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2002;33:2581–2586.

40. European AVC Initiative. Ischaemic Stroke. Profilaxis and treatment. Recommendations 2003.

41. Evrard, S., La décroissance des accidents vasculaires ce' re'braux, *Gazette Med*, 97: 26, 59-64,1990

42. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–2497.

43. Farley TM, Meirik O, Chang CL, Poulter NR. Combined oral contraceptives, smoking, and cardiovascular risk. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52:775–785.

44. Feigin VL, Nikitin YP, Bots ML, Vinogradova TE, Grobbee DE. A population-based study of the associations of AVC occurrence with weather parameters in Siberia, Russia (1982–92). *Eur J Neurol* 2000;7:171–8.

45. Feinberg, W.M., Albers, G.W., Barnett, H.J.M., Biller, J., Caplan, L.R., Carter, L.P., Hart, R.G., Hobson, R.W., Kronmal, R.A., Moore, W.S., Robertson, J.T., Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks. From the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks of the Stroke Council of the American Heart Association, *Circulation*, 89: 6, 2950-2964, 1994

46. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Be-

langer AJ, Kase CS, D'Agostino RB. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*. 1994;44:1046–1050.

47. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA*. 2002;288:1723–1727.

48. Flegel, K.M., Hanley, J., Risk factors for AVC and other embolic events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation, *Stroke* 20: 8, 1000–1004, 1989.

49. Fletcher GF. Exercise in the prevention of AVC. *Health Rep*. 1994;6: 106–110.

50. Folsom, A.R., Prineas, R.J., Kaye, S.A., Munger, R.G., Incidence of hypertension and AVC in relation to body fat distribution and other risk factors in older women, *Stroke*, 21: 5, 701–706, 1990.

51. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR et al (1988) The Stroke Data Bank: design, methods and baseline characteristics. *Stroke* 19:547–554.

52. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunninghake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation*. 1994;90:1679–1687.

53. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383–393.

54. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting AVC: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285:2864–2870.

55. Garlichs CD, Kozina S, Fateh-Moghadam S, Handschu R, Tomandl B, Stumpf C, Eskafi S, Raaz D, Schmeisser A, Yilmaz A, Ludwig J, Neundorfer B, Daniel WG. Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia [published correction appears in *Stroke*. 2003;34:1820]. *Stroke*. 2003;34: 1412–1418.

56. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic AVC risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA*. 2000;284:72–78.

57. Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and AVC incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1996;143:860–869.

58. Gillum RF. Risk factors for AVC in blacks: a critical review. *Am J Epidemiol*. 1999;150:1266–1274.



59. Giroud, M., Fayolle, H., Andre, N., Essayagh, E., Menassa, M., Milan, C., Dumas, R., Prévalence et valeur pronostique d'un accident ischémique transitoire forschprécédant un infarctus cérébral. *Rev. Neurol. Paris*, 150: 840-843, 1994.

60. Glik R, Hoying J, Cerullo L & Perlman S (1987) Phenyl propanolamine: an over-the-counter drug causing central nervous system vasculitis and intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 20:969-974.

61. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. Anticoagulation therapy for AVC prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003;290:2685-2692.

62. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and AVC prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-2375.

63. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, delZoppo GJ. Primary prevention of ischemic AVC: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001;32:280-299.

64. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Oddone EZ. Multicenter review of preoperative risk factors for endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke*. 1998;29:750-753.

65. Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, Hier DB, Costigan J. Weekly alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of ischemic AVC: results of a case-control study at three urban medical centers in Chicago, Illinois. *Neurology*. 1989;39:339-343.

66. Gorelick PB. Stroke prevention. *Arch Neurol*. 1995;52:347-355.

67. Gorelick, P.B., Rodin, M.B., Langenber, P., Hier, D.B., Costigan, J., Gomez, L., Spontak, S., Is acute ingestion a risk factor for ischemic AVC? *Stroke*, 18:2, 359-364, 1987.

68. Gorelick, P.B., Stroke from alcohol and drug abuse, *Postgrad Med*, 88:2, 171-178, 1990.

69. Grau AJ, Buggle F, Becher H, Zimmermann E, Spiel M, Fent T, Maiwald M, Werle E, Zorn M, Hengel H, Hacke W. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies. *Neurology*. 1998;50:196-203.

70. Grau AJ, Buggle F, Ziegler C, Schwarz W, Meuser J, Tasman AJ, Buhler A, Benesch C, Becher H, Hacke W. Association between acu-

te cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke*. 1997;28:1724 –1729.

71. Groppa St., Artemi I., Ganea M., Manea D., Zota E., Zaporojan L. Medicația dereglărilor de microcirculație în cadrul AVC utilizând heparine micromoleculare și antiinflamatorii nesteroidice A V-a Conferință Națională de Stroke (AVC) cu participare Internațională, 3-4 octombrie, 2002, București, România.

72. Groppa St., Manea D., Zota E., Grigor V., Iuhtimovschi L., Lișinschi G.. Evaluarea factorilor de risc și asocierii lor în accidentul cerebral ischemic. Conferința a VI-a Națională de Epileptologie. Conferința a II-a Națională de boli vasculare cerebrale. 11-13 Mai, 2005, Chișinău

73. Groppa St., Manea D., Zota E., Zaporojan L., Ganea M.. Educational approaches in case of AVC. International Conference "Training Professionals for Primary Health Care". Chisinau, April 11, 2003.

74. Groppa St., Plotnicu S., Zota E., Lișinschi G., Iuhtimovschi L.. Evoluția spectrului lipidic la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic pe fond de terapie hipolipemiantă. Al VII-lea Simpozion al Neurologilor Iași-Chișinău 2001.

75. Groppa St., Zaporojan L., Manea D., Boghean N., Pruteanu A., Zota E. The incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in adult population of central region from Republic of Moldova. *European Journal of Neurology*, V.9, supl.2, October, 2002

76. Groppa St., Zaporojan L., Manea D., Zota E., Ganea M., Artemi I.. New strategies of emergency care in AVC patients. *Archives of the Balcan Medical Union, XXVII-ème Semain Medicale Balcanique*, 19-21 June, 2002, Republica Moldova, Chishinau, V.37, supl.2, 2002.

77. Groppa St., Zaporojan L., Zota E., Manea D.. Modifiable AVC risk factors and options for secondary AVC prevention *European Journal of Neurology*, V.9, supl.2, October, 2002

78. Groppa St., Zota E., Manea D. Risk factors and their correlation in Stroke patients. VIth National Stroke Conference. Bucharest, Romania, October 2-3, 2003.

79. Groppa St., Zota E., Manea D. Secondary AVC prevention. VI-TATOPS study. VIth National Stroke Conference. Bucharest, Romania, October 2-3, 2003.

80. Groppa St., Zota E., Pisarenco I. Statinele în tratamentul acut al AVC-ului? Conferința a VI-a Națională de Epileptologie. Conferința a II-a Națională de boli vasculare cerebrale. 11-13 Mai, 2005, Chișinău

81. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. AHA/ACC scientific statement: assessment of cardiovascular risk by use



of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1348–1359.

82. Haheim, L.L., Holme, T.A., Hjermann, I., Leren, P., Risk factors of AVC incidence and mortality. A 12- year follow-up of the Oslo study, *Stroke* 24: 10, 1484-1489, 1993.

83. Halperin, J.L., Hart, R.G., Atrial fibrillation and AVC, new ideas, persising dilenmas, *Stroke*, 19: 8, 937-941, 1988.

84. Hankey, G.J., Warlow, C.P., Transient ischaemic attacks of the brain and eye, W.B. Saunders Company Ltd., 1994.

85. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1998;351:1755–1762.

86. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent AVC in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131:492–501.

87. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, McBride R, Nasco E, Sherman DG, Talbert RL, Marler JR; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med.* 2003;138:831– 838.

88. Hart RG. Intensity of anticoagulation to prevent AVC in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 1998;128:408.

89. Hart RG. Warfarin in atrial fibrillation: underused in the elderly, often inappropriately used in the young. *Heart.* 1999;82:539–540.

90. Hart, R.G., Foster, J.W, Luther, M., Kanter, M., Stroke in infective endocarditis, *Stroke* 21:5, 695-700, 1990.

91. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, Bamford JM, Markus HS. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain.* 2004; 127(pt 1):212–219.

92. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7–22.

93. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic AVC. *Stroke.* 1999;30:2307–2312.

94. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and AVC: a meta-analysis. *JAMA.* 2002;288: 2015–2022.

95. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998;279:119–124.
96. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280:605–613.
97. Hurn PD, Brass LM. Estrogen and AVC: a balanced analysis. *Stroke*. 2003;34:338–341.
98. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1995;18:361–376.
99. Ischaemic AVC and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study: WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1996;348:498–505.
100. Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, Tsugane S; JPHC Study Group. Alcohol consumption and risk of AVC among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke*. 2004;35:1124–1129.
101. Isozumi K. Obesity as a risk factor for cerebrovascular disease. *Keio J Med*. 2004;53:7–11.
102. Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic AVC and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. *Stroke*. 2004;35:736–741.
103. Jander S, Sitzer M, Schumann R, Schroeter M, Siebler M, Steinmetz H, Stoll G. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. *Stroke*. 1998;29:1625–1630.
104. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*. 1979;241:2035–2038.
105. Karttunen V, Alfthan G, Hiltunen L, Rasi V, Kervinen K, Kesäniemi YA, Hillbom M. Risk factors for cryptogenic ischaemic AVC. *Eur J Neurol*. 2002;9:625–632.
106. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Horwitz RJ. Insulin resistance and risk for AVC. *Neurology*. 2002;59:809–815.
107. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and AVC risk: the Framingham Study [published correction



appears in *Am J Epidemiol.* 1995;141:178]. *Am J Epidemiol.* 1994;140:608–620.

108. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, Buchholz DW, Earley CJ, Feeser BR, Johnson CJ, Macko RF, McCarter RJ, Price TR, Sherwin R, Sloan MA, Wityk RJ. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore- Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology.* 1998;50:890–894.

109. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, Sidney S. Alcohol drinking and risk of hospitalization for ischemic AVC. *Am J Cardiol.* 2001;88:703–706.

110. Kokkinos PF, Holland JC, Pittaras AE, Narayan P, Dotson CO, Papademetriou V. Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factor association in women. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:358–364.

111. Komrad MS, Coffey CE, Coffey KS, McKinnis R, Massey EW, Califf RM. Myocardial infarction and AVC. *Neurology.* 1984;34:1403–1409.

112. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA.* 2004;291:427–434.

113. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic AVC in women. *Stroke.* 2003;34:2792–2795.

114. LaBiche R, Koziol D, Quinn TC, Gaydos C, Azhar S, Ketron G, Sood S, DeGraba TJ. Presence of *Chlamydia pneumoniae* in human symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic plaque. *Stroke.* 2001;32:855–860.

115. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288:2709–2716.

116. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with AVC. *N Engl J Med.* 1988;318:1148–1152.

117. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different AVC subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke.* 1999;30:2535–2540.

118. Liao D, Myers R, Hunt S, Shahar E, Paton C, Burke G, Province M, Heiss G. Familial history of AVC and AVC risk: the Family Heart Study. *Stroke.* 1997;28:1908–1912.

119. Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral throm-

- boembolic attack: results of a case-control study. *BMJ*. 1993;306:956–963.
120. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study [published correction appears in *BMJ*. 1994;309:1619]. *BMJ*. 1994;309:11–15.
121. Lumley T, Kronmal RA, Cushman M, Manolio TA, Goldstein S. AAVC prediction score in the elderly: validation and Web-based application. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:129–136.
122. Mackey AE, Abrahamowicz M, Langlois Y, Battista R, Simard D, Bourque F, Leclerc J, Cote R. Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. *Neurology*. 1997;48:896–903
123. Malarcher AM, Giles WH, Croft JB, Wozniak MA, Wityk RJ, Stolley PD, Stern BJ, Sloan MA, Sherwin R, Price TR, Macko RF, Johnson CJ, Earley CJ, Buchholz DW, Kittner SJ. Alcohol intake, type of beverage, and the risk of cerebral infarction in young women. *Stroke*. 2001;32: 77–83.
124. Malinow MR. Homocyst(e)ine, vitamins and genetic interactions in vascular disease. *Can J Cardiol*. 1999;15(suppl B):31B-34B.
125. Manea D., Groppa St., Zota E., Ciobanu G.. Stroke as public health impact in republic of Moldova. *European journal of neurology*, Vol.12, Supplement 2, September 2005, Abstract of the 9th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Greece. Pag.184.
126. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340:1801–1811.
127. Miller ST, Macklin EA, Pegelow CH, Kinney TR, Sleeper LA, Bello JA, DeWitt LD, Gallagher DM, Guarini L, Moser FG, Ohene-Frempong K, Sanchez N, Vichinsky EP, Wang WC, Wethers DL, Younkin DP, Zimmerman RA, DeBaun MR; Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Silent infarction as a risk factor for overt AVC in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr*. 2001;139:385–390.
128. Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW. Long-term risk of AVC and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol*. 2002;59:1162–1166.
129. Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, Shimizu H. Sodium intake and risk of death from AVC in Japanese men and women. *Stroke*. 2004;35: 1543–1547.
130. Nagornev V., Zota Ie. Aterogeneza. Chişinău. 1994. 192 p.



131. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356:1955–1964.

132. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Gelejinse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42:878–884.

133. Nicolaou M, DeStefano AL, Gavras I, Cupples LA, Manolis AJ, Baldwin CT, Gavras H, Farrer LA. Genetic predisposition to AVC in relatives of hypertensives. *Stroke*. 2000;31:487–492.

134. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91:288–294.

135. Olsson SB, Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362:1691–1698.

136. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 2002;106:388–391.

137. Perry IJ, Beevers DG. Salt intake and AVC: a possible direct effect. *J Hum Hypertens*. 1992;6:23–25.

138. Plotnicu S., Zota E. Hypolipemiant treatment of AVC patients *European Journal of Neurology*, V.9, supl.2, October, 2002

139. Popa C. Accidentul vascular cerebral ischemic. Profilaxie și tratament. București. 2004.

140. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1959–1965.

141. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.

142. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H,

Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic AVC and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke*. 2001;32:2575–2579.

143. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, Gutnikov SA, Edwards P, Mant D, Sackler CM, Farmer A, Sandercock PA, Dennis MS, Warlow CP, Bamford JM, Anslow P; Oxford Vascular Study. Change in AVC incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004;363:1925–1933.

144. Rubattu S, Stanzione R, Gigante B, Bagalino A, Musumeci B, Volpe M. Genetic susceptibility to cerebrovascular accidents. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38(suppl 2):S71–S74.

145. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke Risk factors. *Stroke*. 1997;28:1507–1517.

146. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, Paik MC, Hauser WA. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol*. 1998;147:259–268.

147. Sauvaget C, Nagano J, Allen N, Kodama K. Vegetable and fruit intake and AVC mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Stroke*. 2003;34:2355–2360.

148. Scott CH, Sutton MS. Homocysteine: evidence for a causal relationship with cardiovascular disease. *Cardiol Rev*. 1999;7:101–107.

149. Sen S, Oppenheimer SM. Cardiac disorders and AVC. *Curr Opin Neurol*. 1998;11:51–56.

150. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, Sharrett AR; Atherosclerosis Risk in Communities Study. Plasma lipid profile and incident ischemic AVC: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2003;34:623–631.

151. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and AVC. *BMJ*. 1989;298:789–794.

152. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Cupini LM, Bernardi G. Effect of smoking on cerebrovascular reactivity. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16:746–749.

153. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, Barrett-Connor E, Hulley SB. Postmenopausal hormone therapy and risk of AVC: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*. 2001;103:638–642.



154. Simons LA, McCallum J, Friedlander Y, Simons J. Risk factors for ischemic AVC: Dubbo Study of the elderly. *Stroke*. 1998;29: 1341–1346.
155. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Valance P. Risk of myocardial infarction and AVC after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351:2611–2618.
156. Smieja M, Gnarp J, Lonn E, Gnarp H, Olsson G, Yi Q, Dzavik V, McQueen M, Yusuf S; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Multiple infections and subsequent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. 2003;107:251–257.
157. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757–764.
158. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and AVC in women. *N Engl J Med*. 1988;319: 267–273.
159. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, Paik MC; Northern Manhattan Stroke Study. Abdominal obesity and risk of ischemic AVC: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2003;34:1586–1592.
160. Tarnacka B, Gromadzka G, Czlonkowska A. Increased circulating immune complexes in acute AVC: the triggering role of *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus. *Stroke*. 2002;33:936–940.
161. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002;106:2055–2060.
162. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic AVC to prevent recurrent AVC, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:565–575.
163. Tuomilehto J, Rastenyte D. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for AVC. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:241–249.

164. Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, Visy JM, Alperovitch A, Tehindrazanarivelo A, Biousse V, Woimant F, Bousser MG. Migraine and risk of ischaemic AVC: a case-control study. *BMJ*. 1993;307: 289–292.
165. Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of AVC among US men. *Am J Epidemiol*. 1996;144:1143–1150.
166. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting AVC or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003;290:1049–1056.
167. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of AVC in middle-aged British men. *Stroke*. 2000;31:1882–1888.
168. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, Glasgow GL. Patent foramen ovale in young AVC patients. *Lancet*. 1988;2:11–12.
169. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998;338:1042–1050.
170. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC, Karimbakas J. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. 2002;288: 1882–1888.
171. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, Klag MJ. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*. 1997;277:1624–1632.
172. Whisnant JP. Modeling of risk factors for ischemic AVC. The Willis Lecture. *Stroke*. 1997;28:1840–1844.
173. Wilson SL, Poulter NR. Cardiovascular risk: its assessment in clinical practice. *Br J Biomed Sci*. 2001;58:248–251.
174. Wimmer ML, Sandmann-Strupp R, Saikku P, Haberl RL. Association of chlamydial infection with cerebrovascular disease. *Stroke*. 1996;27:2207–2210.
175. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for AVC: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–988.
176. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of AVC: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22: 312–318.
177. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first



national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Intern Med.* 2000;160:2749–2755.

178. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K; Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004;351:1493–1501.

179. Yaggi H, Mohsenin V. Sleep-disordered breathing and AVC. *Clin Chest Med.* 2003;24:223–237.

180. You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. Ischemic AVC risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. *Am J Public Health.* 1999; 89:572–575.

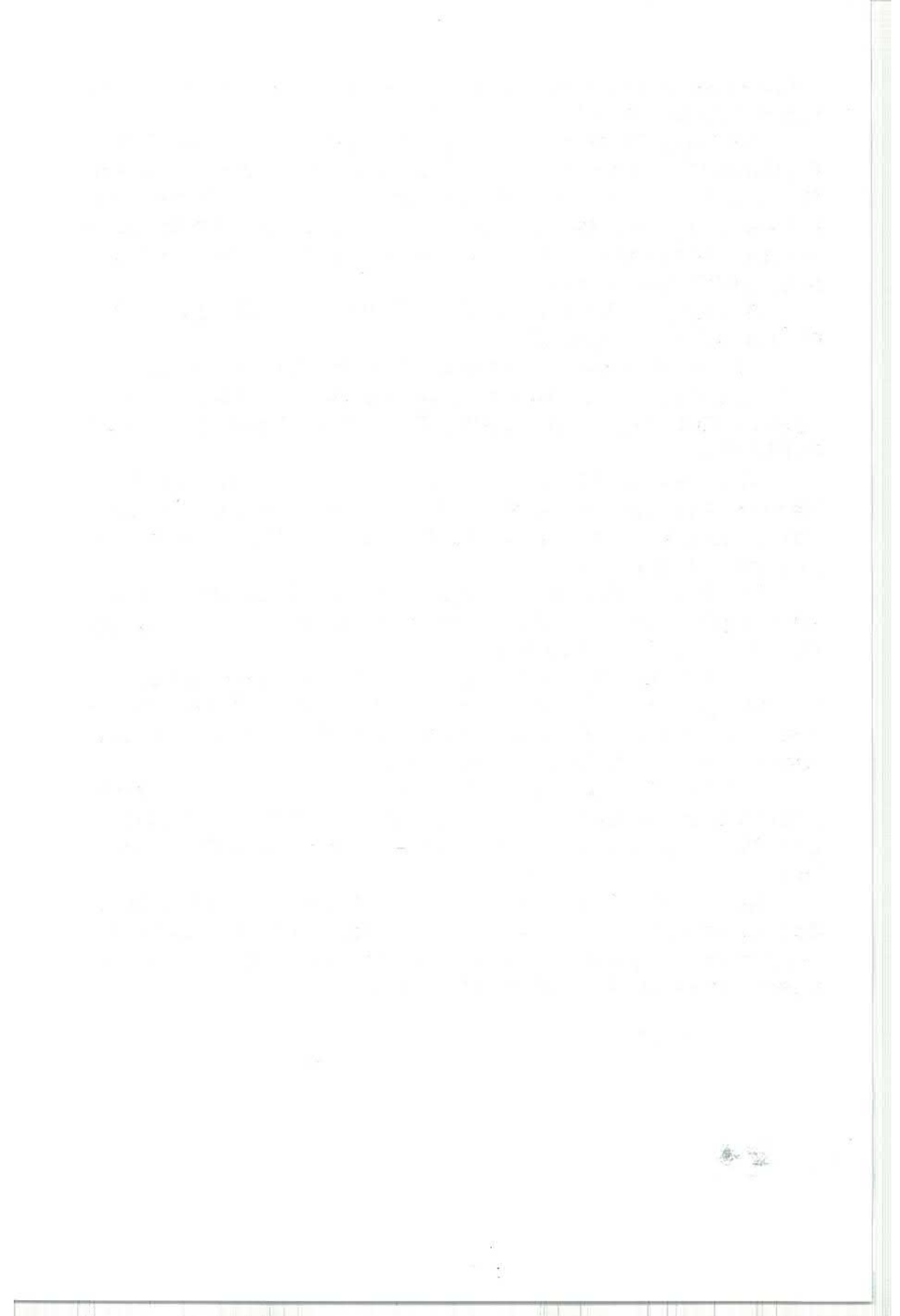
181. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, MacMahon S, Woodward M; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and AVC in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol.* 2003;32:563–572.

182. Zota E., Groppa St., Grigor V., More V. Analysis of AVC onset – hospital admission timeframe and premises for thrombotic therapy. *Congresul IX EFNS, Glasgow, 2006.*

183. Zota E., Groppa St., Manea D. Hiperhomocisteinemia, polymorfismul genetic al C677MTHFE și riscul pentru dezvoltarea patologiei cerebro-vasculare. A VII-a Conferință Națională de Stroke (AVC) cu participare internațională. *Sinteze și rezumate.* 2005.

184. Zota E., Groppa St., Manea D. Zaporojan L. Stroke outcome prognostic factors. *Abstracts of the Congress of the European federation of Neurological Societies, 30 August – 2 September 2003, Helsinki, Finland.*

185. Zota E., Groppa St., Manea D. Chronic infections (Chlamydia pneumoniae) underlying AVC. *European journal of neurology, Vol.12, Supplement 2, September 2005, Abstract of the 9th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Greece. Pag. 39*





## Cuprins

INTRODUCERE .....	5
<b>Capitolul 1 .....</b>	<b>9</b>
<b>CAUZE ȘI MECANISME ALE AVC ISCHEMICE .....</b>	<b>9</b>
Ateroscleroza.....	10
Microangiopatia vaselor intracraniene.....	18
Embolia cardiacă .....	19
Endocardita infecțioasă .....	24
Disecția arterială.....	27
Vasculita SNC.....	29
Sindromul emboliei colesterolice (SEC) .....	30
Trombofiliile .....	30
<b>Capitolul 2 .....</b>	<b>37</b>
<b>FACTORII DE RISC AI AVC.....</b>	<b>37</b>
Factorii de risc nemodificabili .....	39
Vârsta .....	39
Sexul.....	40
Greutatea mică la naștere .....	40
Rasa–Etnia .....	40
Factorii genetici .....	41
Factorii de risc modificabili și bine documentați .....	42
Hipertensiunea arterială .....	43
Tabagismul și AVC-ul.....	47
Diabetul zaharat .....	49
Fibrilația atrială .....	51
Atacul ischemic tranzitor.....	56
Stenoza carotidiană.....	57
Suflul cervical .....	63
Cardiopatia ischemică și insuficiența cardiacă .....	63

Patologia vaselor periferice .....	64
Hipercolesterolemia.....	64
Sindromul metabolic.....	68
Hiperlipoproteinemia.....	70
Majorarea nivelurilor fosfolipazei A2 lipoprotein-asociate .....	71
Activarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron .....	71
Hiperhomocysteinemia .....	72
Fibrinogenul plasmatic.....	75
Alte variabile hemostatice.....	76
Anemia Falciformă.....	76
Hipercoagulabilitatea .....	78
Estrogenii.....	79
Contraceptivele orale.....	79
Terapia de substituție postmenopauzală cu estrogeni .....	80
Sarcina și perioada puerperală.....	81
Consumul de alcool .....	82
Abuzul de droguri .....	82
Factorii de risc alimentari (dieta) .....	84
Obezitatea .....	85
Activitatea fizică.....	86
Deregări de respirație în timpul somnului .....	87
Migrena.....	88
Infecția .....	89
Inflamația.....	92
Factorii sociali.....	95
<b>Capitolul 3 .....</b>	<b>97</b>
<b>PROFILAXIA AVC.....</b>	<b>97</b>
Profilaxia primară.....	97
Preparatele antitrombotice .....	97
Profilaxia secundară.....	98



Corecția TA.....	98
Corecția dislipidemiilor.....	102
Schimbarea modului de viață și dieta.....	103
Tratamentul antiplachetar.....	105
Tratamentul chirurgical.....	111
Stroke-ul cauzat de embolia cardiogenă.....	115
Rolul medicului de familie în prevenirea AVC-ului secundar.....	123
Bibliografie.....	124
Cuprins.....	141

Î. S. Firma editorial-poligrafică "Tipografia Centrală",  
MD-2068, Chişinău, str. Florilor, 1  
tel.: 49-31-46, 43-03-60