



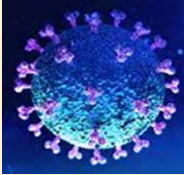
“Мозочен удар во услови на COVID-19 пандемија”



Проф. д-р Анита Арсовска
Универзитетска клиника за
неврологија



COVID-19 пандемија



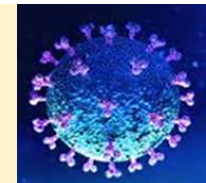
- **СЗО** - афектирани над 40 милиони луѓе во светот, > 1 милион смртни случаи

COVID-19 афектира

- Пациенти со мозочен удар во болниците
- Пациенти со мозочен удар во заедницата
- Тимовите на здравствени работници (невролози, мед. сестри, физиотерапевти, логопеди...)
- Семејства, пријатели, негуватели на пациенти со мозочен удар
- Конференции, конгреси, школи...
- Патеката за мозочен удар



Влијание на COVID-19 врз здравствениот систем во светот



- Зависи од многу фактори
 - Преваленца на инфекцијата
 - Одговорот од владата
 - Изворите на здравствена заштита
 - Претходното планирање во случај на пандемија
 - Желбата на популацијата да се придржува на препораките и насоките од јавно здравствениот сектор



И покрај пандемијата, пациентите добиваат акутни мозочни удари, но афектирана е нивната желба да побараат помош и начинот на нивниот третман

COVID-19 пандемијата во светот создаде здравствена и економска криза



- На почетокот, третманот на COVID-19 се фокусираше на менаџментот на треска, кашлица, отежнато дишење

- Голем број на докази – COVID 19 СИМПТОМИТЕ вклучуваат широк дијапазон на невролошки манифестации

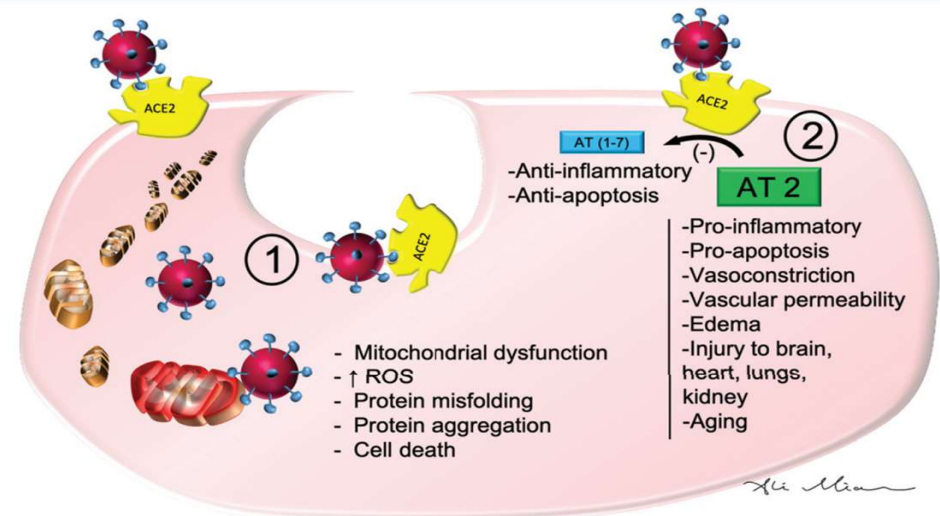


Fig. 1. SARS-Cov2: Cellular mechanism of action. SARS-Cov2 binds ACE2 to enter epithelial cells of blood vessels and cells in multiple other organs. 1) Once internalized, it can cause damage to mitochondria and lysosomes which in turn may result in increased reactive oxygen species (ROS), protein misfolding, protein aggregation, and cell death. 2) By binding to ACE2, SARS-Cov2 also downregulates and inhibits the metabolic conversion of Angiotensin 2 (AT2) to AT(1-7). The resulting higher levels of AT2 is associated with pro-inflammatory markers, vasoconstriction, vascular permeability and edema, vascular injury to cells in the lungs, brain, heart, and kidneys as well as processes involved in pro-apoptosis and aging.

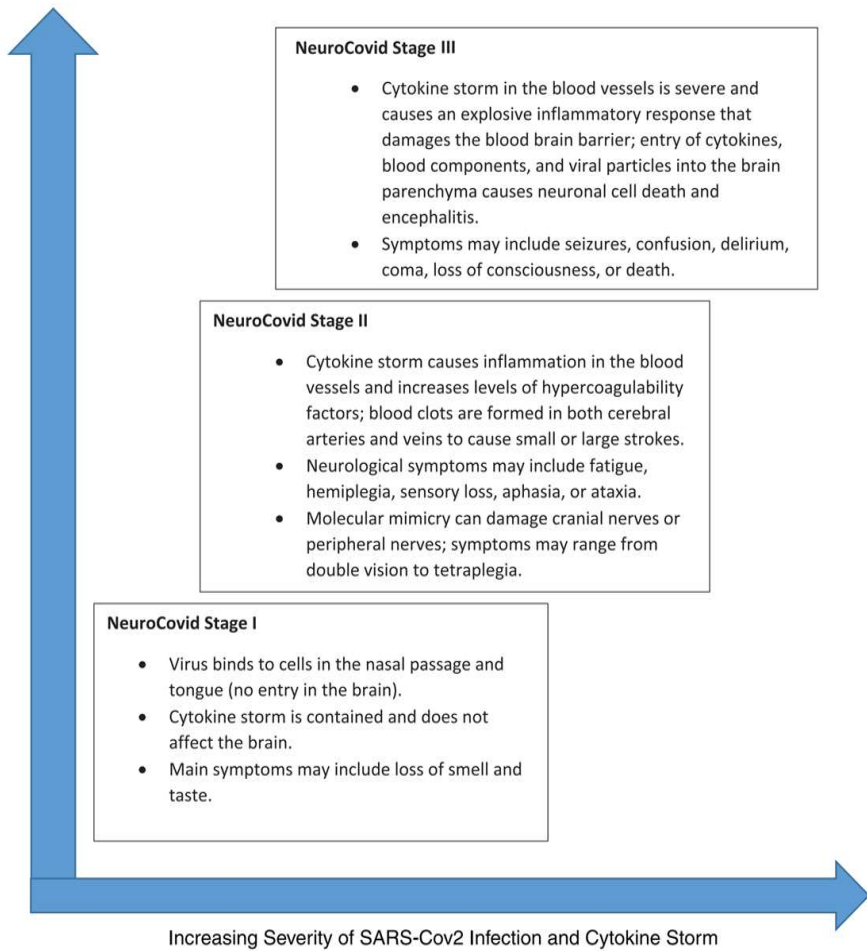
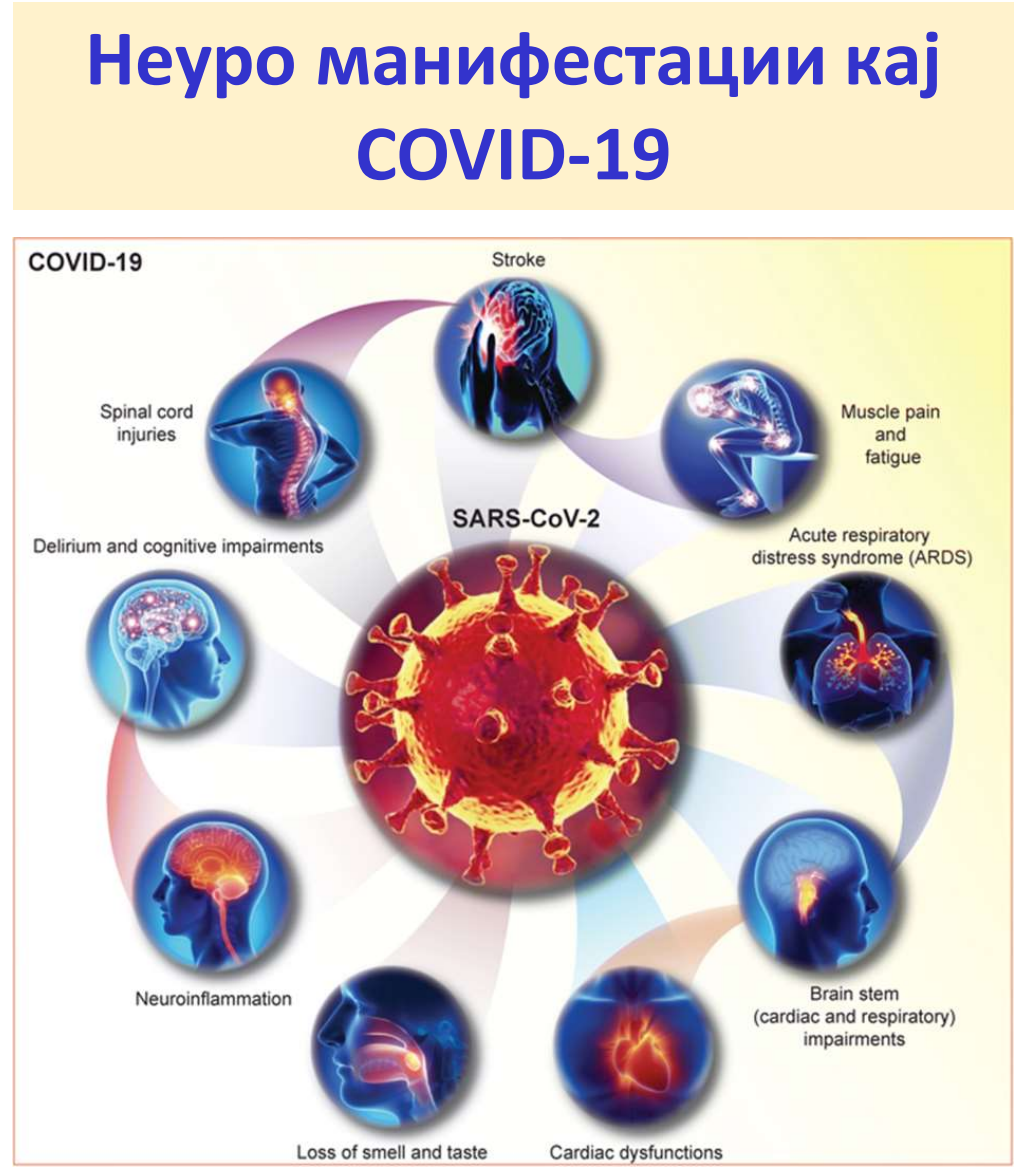
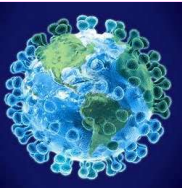


Fig. 4. NeuroCovid Stage I, II, and III. SARS-Cov2's neurological manifestation can be grouped into three stages. In NeuroCovid Stage I, the virus damage is limited to epithelial cells of nose and mouth. In NeuroCovid Stage II, patients may experience blood clots in their brain or have auto-antibodies that damage their peripheral nerves and muscles. In NeuroCovid Stage III, the cytokine storm damages the blood-brain barrier and patients may develop seizures, coma, or encephalopathy.





COVID-19 невролошки симптоми- фокус на интензивно клиничко истражување

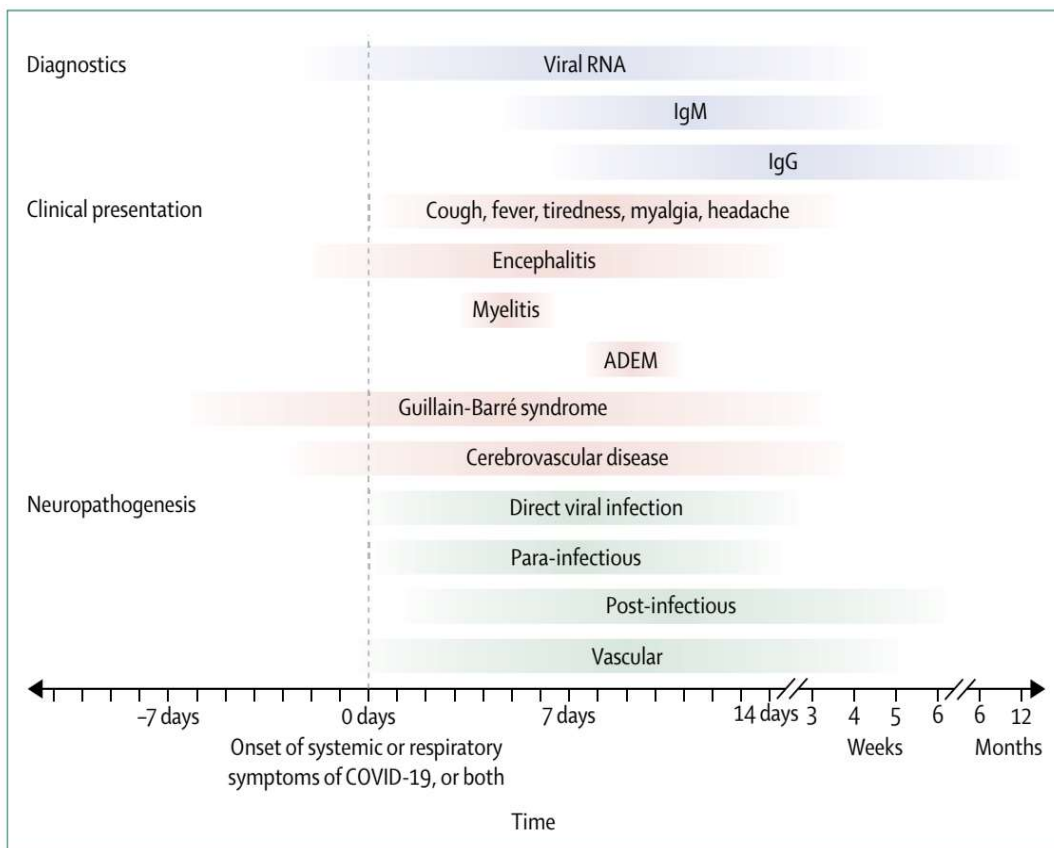


Figure 1: Approximate timeline for positive diagnostic tests, clinical presentation, and pathogenesis in COVID-19-associated neurological disease

Ellul et al, 2020

- COVID-19 пациентите во ICU кои имаат невролошки дефицит- повисок ризик за морталитет
- Повисок ризик за долготрајни резидуални невропсихијатриски и неврокогнитивни состојби: депресија, опсесивно компулсивно пореметување, психоза, Паркинсон и Алцхајмерова болест

Table 2
Studies on cerebrovascular disease

Reference	Study design	Clinical findings	Test results	Comments
Mao et al. [6]	Retrospective case series 214 COVID-19 patients in hospitals in Wuhan, China Mean age: 52.7	5 patients had ischemic strokes and 1 patient had an intracranial hemorrhage Strokes were more common among patients with severe COVID-19	Head CT: Stroke (details of each patient's imaging results were not reported)	2 of the 6 patients with a stroke did not have typical COVID-19 symptoms such as cough or fever The 1 patient who had intracranial hemorrhage later died
Li et al. [21]	Retrospective observational study 221 consecutive COVID-19 patients in hospitals in Wuhan, China 13 patients Median age: 73.5	Specific clinical presentations of patients were not described	Head CT: Acute ischemic stroke (11 patients), cerebral venous thrombosis (1 patient), and intracranial hemorrhage (1 patient) Cerebral Angiogram: Cerebral venous thrombosis Patients with stroke had higher levels of CRP and D-D, and low lymphocytes	Among 11 patients with acute stroke, 5 had large vessel disease, 3 had small vessel stenosis, and 3 had cardio embolic stroke 53% of patients had hypertension and 77% had high blood glucose levels 38% of patients with stroke died in ICU
Oxley et al. [22]	Case report 5 patients under age 50	Hemiplegia, facial droop, dysarthria, sensory deficit, homonymous hemianopia, reduced level of consciousness, gaze preference, and facial weakness	MRI, Head CT, CTA, CTP: Large vessel occlusion in ICA, MCA, or PCA	3 of the 5 patients were discharged to a rehabilitation facility, one to a stroke unit, and one to ICU All patients were treated with antiplatelet or anticoagulation; 3 of the 5 patients underwent clot retrieval procedure
Hou et al. [59]	Case report 75 F	Left hemiplegia Right sided weakness	Head CT: Bilateral cerebral infarcts; right MCA and ACA, left ACA Vascular Ultrasound: Bilateral venous thrombosis	Patient was found to have a deep vein thrombosis as well as a stroke
Avula et al. [63]	Case Report 4 Patients Ages 73-88	Change in mental status, slurred speech, hemiplegia, and/or word finding difficulty	MRI, Head CT, and CTA: large vessel occlusion in MCA or ICA in 3 patients; small vessel occlusion in M1 segment of MCA in 1 patient	All four patients presented to hospital in their early stages of COVID-19, but had extensive vascular risk factors

Студии за мозочен удар и COVID-19



- Има докази за формирање на мали или големи тромби, во мозокот и другите органи, кај сигнификантен број на пациенти со COVID-19

Невролошки манифестации на хоспитализирани пациенти со COVID-19 во Вухан, Кина

- 214 COVID-19 пациенти, невролошки симптоми-36.4%, почести кај тешки инфекции (45.5%), 5.9% комплицирани со мозочен удар (просечно 10 дена после почеток на симптоми)-повозрасни, > кардиоваскуларни коморбидитети, потешка пневмонија

• Хиперактивација на инфламаторни фактори кои предизвикуваат фатална инфламаторна бура

• Пореметен систем на коагулација, абнормалности на Д-димери и тромбоцити, зголемен ризик за ЦВЗ

Nervous system symptoms

Mao et al, 2020

Any	78 (36.4)	40 (45.5)	38 (30.2)	.02
CNS	53 (24.8)	27 (30.7)	26 (20.6)	.09
Dizziness	36 (16.8)	17 (19.3)	19 (15.1)	.42
Headache	28 (13.1)	15 (17.0)	13 (10.3)	.15
Impaired consciousness	16 (7.5)	13 (14.8)	3 (2.4)	<.001
Acute cerebrovascular disease	6 (2.8)	5 (5.7)	1 (0.8)	.03
Ataxia	1 (0.5)	1 (1.1)	0	NA
Seizure	1 (0.5)	1 (1.1)	0	NA
PNS	19 (8.9)	7 (8.0)	12 (9.5)	.69
Impairment				
Taste	12 (5.6)	3 (3.4)	9 (7.1)	.24
Smell	11 (5.1)	3 (3.4)	8 (6.3)	.34
Vision	3 (1.4)	2 (2.3)	1 (0.8)	.37
Nerve pain	5 (2.3)	4 (4.5)	1 (0.8)	.07
Skeletal muscle injury	23 (10.7)	17 (19.3)	6 (4.8)	<.001

Акутни цереброваскуларни болести и COVID-19: ретроспективна, обсервациска студија од еден центар

Table 1. Baseline characteristics of COVID-19 patients with new onset of CVD during infection

	Type of CVD	Subtype of AIS	Age, y	Sex	Smoking History	Drinking History	Blood pressure (mm Hg)	Fasting Blood-glucose (mmol/L)	Type of COVID-19 Patients (Severe/Non-Severe)	Onset Time of SARS-CoV-2 Infection	Onset Time of CVD	Treatment of CVD	Outcome Event
1	AIS	Small vessel	70	M	No	No	110/70	5.44	Severe	01/26/20	02/23/20	Antiplatelet	Survival
2	AIS	Large vessel stenosis	75	F	No	No	110/67	6.03	Severe	01/24/20	02/15/20	Antiplatelet	Survival
3	AIS	Cardioembolic	89	F	No	No	97/64	6.77	Non-severe	02/19/20	02/19/20	Anticoagulant	Survival
4	AIS	Large vessel stenosis	91	F	No	No	192/97	6.7	Severe	02/01/20	02/10/20	Anticoagulant	Survival
5	AIS	Large vessel stenosis	72	F	No	No	155/89	7.93	Severe	02/01/20	02/12/20	Anticoagulant	Survival
6	AIS	Cardioembolic	71	M	Yes	No	142/67	16.25	Severe	01/31/20	02/07/20	Anticoagulant	Death
7	AIS	Cardioembolic	86	M	Yes	No	110/72	13.81	Severe	01/24/20	02/11/20	Antiplatelet	Death
8	AIS	Large vessel stenosis	82	F	No	No	140/83	24.2	Severe	02/02/20	02/16/20	Antiplatelet	Death
9	AIS	Small vessel	78	M	Yes	No	156/82	11.0	Severe	01/17/20	01/17/20	Antiplatelet	Death
10	AIS	Large vessel stenosis	57	M	No	No	127/83	13.24	Non-severe	02/06/20	02/07/20	Antiplatelet	Survival
11	AIS	Small vessel	66	F	No	No	98/62	8.67	Severe	02/11/20	02/17/20	Anticoagulant	Survival
12	CVST		32	M	Yes	Yes	130/80	8.23	Severe	02/09/20	02/23/20	Anticoagulant	Survival
13	CH		62	M	Yes	Yes	150/80	5.81	Severe	01/23/20	02/01/20		Death

Акутни цереброваскуларни болести и COVID-19: ретроспективна, обсервациска студија од еден центар

Table 2. Clinical characteristics of COVID-19 patients with or without new onset CVD

	Total (N=221)	COVID-19 with CVD (n=13)	COVID-19 without CVD (n=208)	<i>P</i> *
Age (y), mean±SD	53·3±15·9	71·6±15·7	52·1±15·3	
Age, n (%)				0·02
<50 y	91 (41·2)	1 (7·7)	90 (43·3)	
≥50 y	130 (58·8)	12 (92·3)	118 (56·7)	
Sex, n (%)				0·39
Female	90 (40·7)	7 (53·8)	83 (39·9)	
COVID-19				0·002
Severe	94 (42·5)	11 (84·6)	83 (39·9)	
Non-Severe	127 (57·5)	2 (15·4)	125 (60·1)	
Medical history, n (%)				
Any	85 (38·5)	10 (76·9)	75 (36·1)	0·006
Hypertension	55 (24·9)	9 (69·2)	46 (22·1)	<0·001
Diabetes	31 (14·0)	6 (46·2)	25 (12·0)	0·004
Cardio cerebrovascular disease	17 (7·7)	3 (23·1)	14 (6·7)	0·07
Malignancy	14 (6·3)	1 (7·7)	13 (6·3)	0·58

Акутни цереброваскуларни болести и COVID-19: ретроспективна, обсервациска студија од еден центар

Table 3. Laboratory findings of COVID-19 patients with or without new onset CVD

	Total (n=221)	COVID-19 with CVD (n=13)	COVID-19 without CVD (n=208)	<i>P</i> *
White blood cell count, ×10 ⁹ /L	5.0 (0.1-20.4)	7.7 (3.9-17.5)	4.9 (0.1-20.4)	<0.001
Neutrophil, ×10 ⁹ /L	3.1 (0.0-18.7)	6.8 (0.0-15.3)	3.0 (0.0-18.7)	<0.001
Lymphocyte count, ×10 ⁹ /L	1.1 (0.1-2.6)	0.6 (0.3-1.2)	1.1 (0.1-2.6)	<0.001
Platelet count, ×10 ⁹ /L	205.0 (18.0-583.0)	142.0 (90.0-564.0)	211.0 (18.0-583.0)	0.04
→ C-reactive protein, mg/L	12.9 (0.1-212.0)	51.1 (1.3-127.9)	12.1 (0.1-212.0)	0.008
→ D-dimer, mg/L	0.5 (0.1-20.0)	6.9 (0.3-20.0)	0.5 (0.1-20.0)	<0.001
Alanine aminotransferase, U/L	27.0 (5.0-1933.0)	28.0 (13.0-163.0)	26.5 (5.0-1933.0)	0.75
Aspartate aminotransferase, U/L	26.5 (8.0-8191.0)	37.0 (19.0-271.0)	26.0 (8.0-8191.0)	0.02
Blood urea nitrogen, mmol/L	4.2 (1.5-48.1)	7.4 (4.0-43.2)	4.1 (1.5-48.1)	<0.001
Creatinine, μmol/L	68.4 (35.9-9435.0)	75.5 (42.7-261.3)	68.2 (35.9-9435.0)	0.01

Акутни цереброваскуларни болести и COVID-19: ретроспективна, обсервациска студија од еден центар

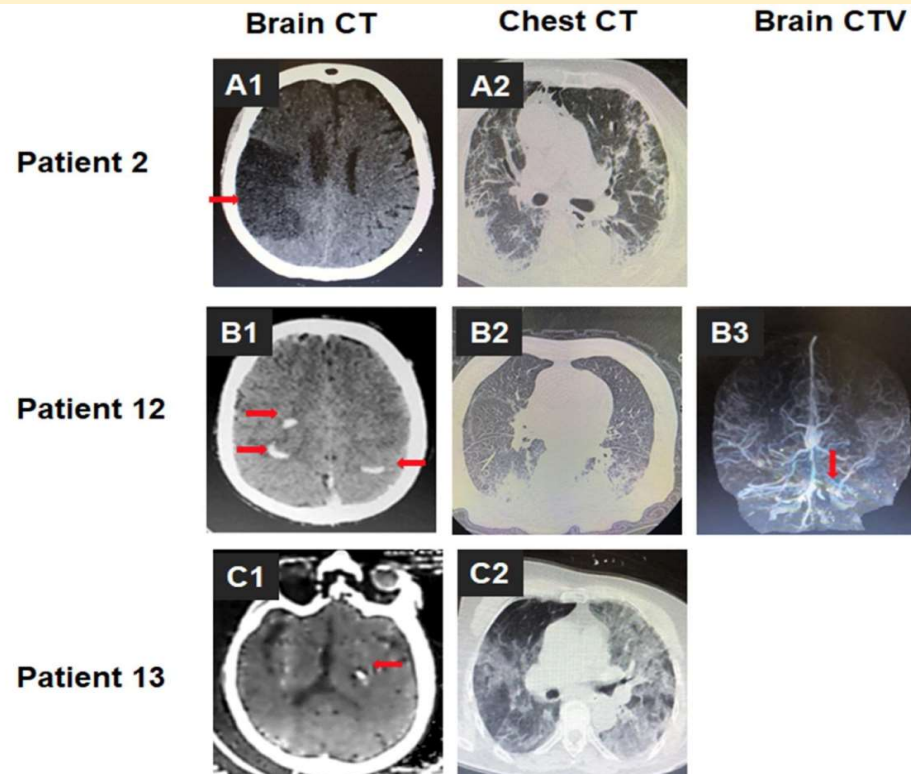


Figure 1. Representative brain and chest images of COVID-19 patients with CVD. (A) Representative brain (A1) and chest (A2) CT images of the Patient 2 with new onset of ischemic stroke. (B) Representative brain (B1), chest (B2) CT images and brain CTV images (B3) of the Patient 12 with new onset of cerebral venous sinus thrombosis. (C) Representative brain (C1) and chest (C2) CT images of the Patient 13 with new onset of left basal ganglia hemorrhage.

Исхемичен мозочен удар на големи крвни садови кај млади адулти со Covid-19

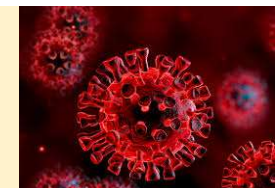


Table 1. Clinical Characteristics of Five Young Patients Presenting with Large-Vessel Stroke.*

Oxley et al, 2020

Variable	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age — yr	33	37	39	44	49
Sex	Female	Male	Male	Male	Male
Medical history and risk factors for stroke†	None	None	Hyperlipidemia, hypertension	Undiagnosed diabetes	Mild stroke, diabetes
Medications	None	None	None	None	Aspirin (81 mg), atorvastatin (80 mg)
NIHSS score‡					
On admission	19	13	16	23	13
At 24 hr	17	11	4	19	11
At last follow-up	13 (on day 14)	5 (on day 10)	NA; intubated and sedated, with multiorgan failure	19 (on day 12)	7 (on day 4)
Outcome status	Discharged to rehabilitation facility	Discharged home	Intensive care unit	Stroke unit	Discharged to rehabilitation facility
Time to presentation — hr	28	16	8	2	8
Signs and symptoms of stroke	Hemiplegia on left side, facial droop, gaze preference, homonymous hemianopia, dysarthria, sensory deficit	Reduced level of consciousness, dysphasia, hemiplegia on right side, dysarthria, sensory deficit	Reduced level of consciousness, gaze preference to the right, left homonymous hemianopia, hemiplegia on left side, ataxia	Reduced level of consciousness, global dysphasia, hemiplegia on right side, gaze preference	Reduced level of consciousness, hemiplegia on left side, dysarthria, facial weakness
Vascular territory	Right internal carotid artery	Left middle cerebral artery	Right posterior cerebral artery	Left middle cerebral artery	Right middle cerebral artery
Imaging for diagnosis	CT, CTA, CTP, MRI	CT, CTA, MRI	CT, CTA, CTP, MRI	CT, CTA, MRI	CT, CTA, CTP
Treatment for stroke	Apixaban (5 mg twice daily)	Clot retrieval, apixaban (5 mg twice daily)	Clot retrieval, aspirin (81 mg daily)	Intravenous t-PA, clot retrieval, hemicraniectomy, aspirin (81 mg daily)	Clot retrieval, stent, aspirin (325 mg daily), clopidogrel (75 mg daily)
Covid-19 symptoms	Cough, headache, chills	No symptoms; recently exposed to family member with PCR-positive Covid-19	None	Lethargy	Fever, cough, lethargy
White-cell count — per mm ³	7800	9900	5500	9000	4900

Ризик фактори за мозочен удар кај COVID-19



COVID-19 пациентите со мозочен удар – често имаат **хипертензија**

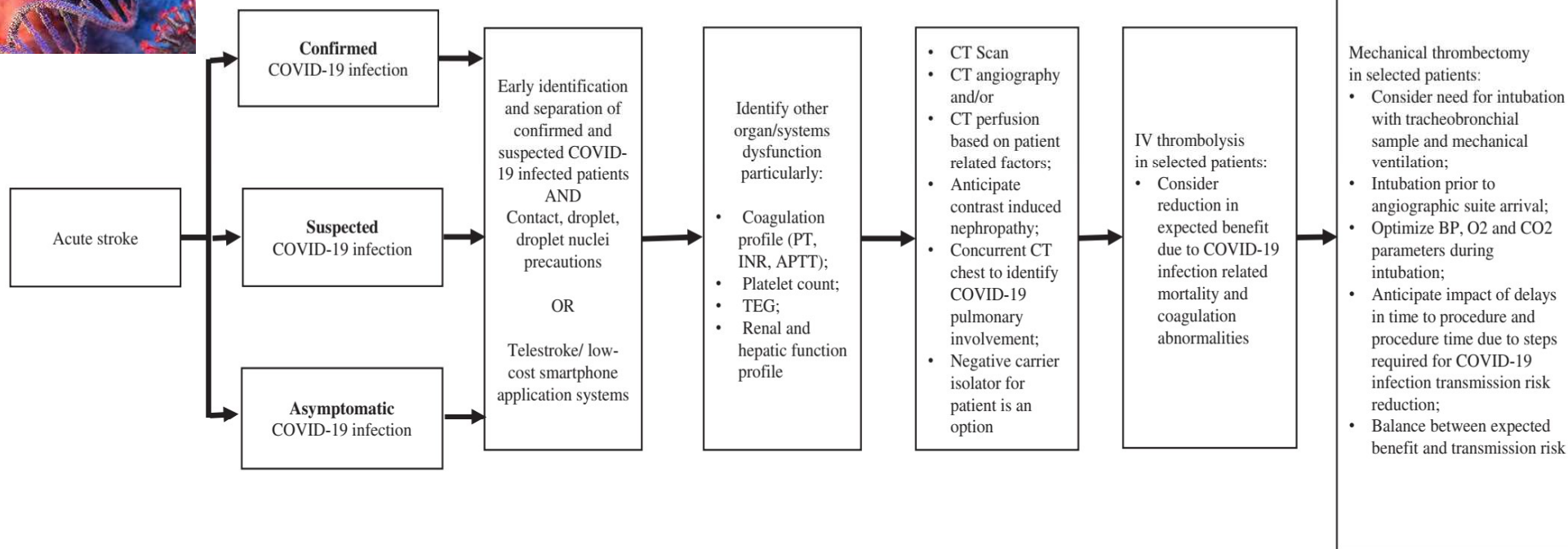


Мозочните удари се почести кај пациенти со **дијабет** со COVID-19



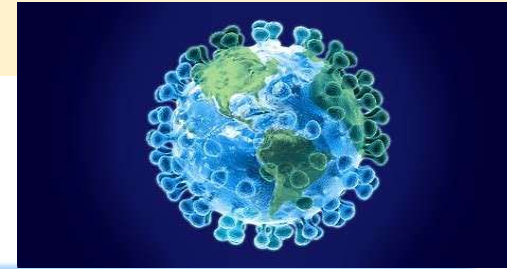
Повисок ВМІ- асоциран со потежок COVID-19, морталитетот од COVID-19 е повисок кај обезни пациенти, **обезноста** може да се смета за ризик фактор за развој на COVID-19

Менаџмент на мозочен удар за време на COVID-19



PT: prothrombin time; INR: international normalized ratio; aPTT: activated partial thromboplastin time; TEG: thromboelastography; CT: computerized tomography; IV: intravenous; BP: blood pressure; O₂: oxygen; CO₂: carbon dioxide.

Интравенска тромболиза кај COVID-19 и акутен исхемичен мозочен удар?



Факти кај пациенти со COVID-19
инфекција:

- не се создаваат септички емболуси, но можеби постои генерализирана про-коагулабилна состојба слична на сепса

- леукоцитоза (со лимфоцитопенија), зголемени неутрофили, ЦРП, Д-димери, ФДП-поголем морталитет, инвалидитет, ризик од ИЦХ

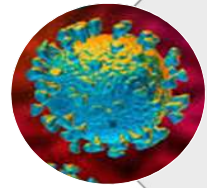
- хепатална дисфункција-зголемени трансаминази-коагулопатија-протромботична состојба-ризик од ИЦХ

Антиагрегантна терапија кај COVID-19 и акутен исхемичен мозочен удар

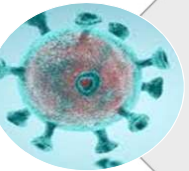


- Препораки: АСК+статин или АСК+клопидогрел+статин после благ исхемичен мозочен удар/ТИА (веднаш или или 24 ч после и.в. rtPA)
- Protective Effect of Aspirin on COVID-19 Patients (PEAC) клиничка студија- инхибира вирусна репликација, антитромбоцитна агрегација, антиинфламаторно дејство- **намали инциденца на критично болни пациенти, должина на хоспитализација и кардиоваскуларни компликации**
- Кај пациенти со инфекција- тромбоцитна хиперактивност преку ADP сигнализирање
- Клопидогрел (како P2Y12 рецептор ADP антагонист) супериорен при овие состојби?

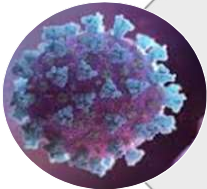
Нови терапии за COVID-19 и појава на тромботична болест



Bevacizumab- моноклонално антитело, се врзува за VEGF, се испитува за третман на COVID-19, асоциран со зголемен ризик за несакани кардиоваскуларни настани (миокарден инфаркт), цереброваскуларни болести и венска тромбемболија

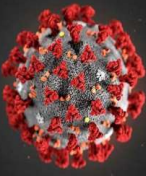


Fingolimod- имуномодулатор кој се испитува кај COVID-19, може да го намали реперфузионото оштетување и да го подобри исходот кај пациентите кои добиле акутен исхемичен мозочен удар



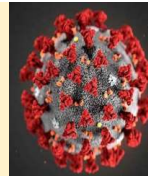
Hydroxychloroquine- кој доби FDA авторизација за третман на COVID-19, има потенцијално антиромботични својства, особено против антифосфолипидните антитела

COVID-19 терапија и антиагрегантни лекови



- **Lopinavir/ritonavir**-инхибитор на протеаза, инхибира CYP3A4 метаболизам
 - Инхибиција на CYP3A4- редукција на ефикасната доза на клопидогрел
 - Спротивно, инхибиција на CYP3A4- зголемува ефикасност на тикагрелор
 - Тестирање на P2Y12 тромбоцитната функција - за примена на клопидогрел и тикагрелор
-
- **Remdesivir**-нуклеотид-аналог инхибитор на РНК-зависната РНК полимераза, индуктор на CYP3A4; нема потреба од адаптација на дозата на оралните антиагреганси

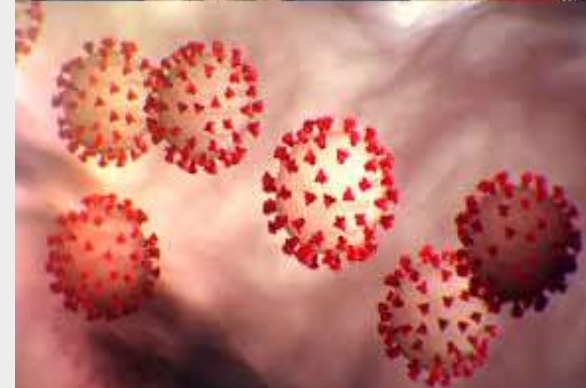
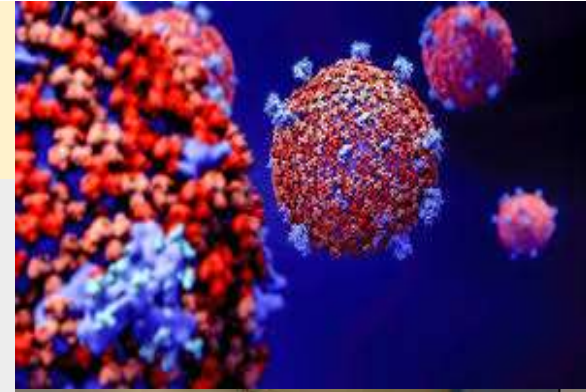
COVID-19 терапија и антикоагуланси



- **Lopinavir/ritonavir** има потенцијал да влијае врз изборот и дозата на антикоагулансите
 - Адаптација на дозата на витамин К антагонисти, аrixaban и betrixaban
 - Edoxaban и rivaroxaban не треба да се даваат со lopinavir/ritonavir
 - Нема потреба од адаптација на дозата на Dabigatran
- **Tocilizumab**- IL-6 инхибитор, ја зголемува експресијата на CYP3A4; моментално не се препорачува адаптација на дозата на антикоагулансите со паралелната употреба со tocilizumab
- Нема значајни интеракции помеѓу лековите кои се употребуваат кај COVID-19 и парентералните антикоагуланси

Заклучоци

- Пациентите со симптоми на мозочен удар треба веднаш да се однесат во најблиската соодветна здравствена установа/болница/клиника
- Потребно е да се овозможи вообичаениот оптимален третман за мозочен удар (ИВТ, МТ), независно од COVID-19 статусот
- Грижете се за себе, своите семејства, своите колеги и соработници
- Следете го протоколот, препораките за миење раце, употреба на заштитна опрема, тестирање и евалуација за COVID-19, самоизолација (доколку е потребно)
- Клучни се соработката, колегијалноста и меѓусебната поддршка за да го победиме овој предизвик





Ви благодарам на вниманието!



**JOIN THE
MOVE
MENT**

**WORLD STROKE DAY
OCTOBER 29TH**

#1in4 adults will have a stroke, but being active can help decrease your risk.

The graphic has a green background. On the left, the text "JOIN THE MOVE MENT" is written in large, bold, blue and white letters. In the center, there is an illustration of an older man in a blue shirt and pants running, and a woman in a blue dress sitting in a wheelchair. On the right, the text "WORLD STROKE DAY OCTOBER 29TH" is written in blue and white, and below it, the statistic "#1in4 adults will have a stroke, but being active can help decrease your risk." is written in white.