

NOVOSTI U PREVENCIJI I MOŽDANOG UDARA

Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.

Klinika za neurologiju, Referentni centar za neurovaskularne poremećaje, Referentni centar za glavobolju, Referentni centar za zbrinjavanje akutne i kronične boli, Referentni centar za neuroimunologiju i neurogenetiku, Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, Zagreb

Moždani udar je među prva tri uzroka smrtnosti u svijetu, prvi uzrok invalidnosti i značajan uzrok demencije i depresije. U Republici Hrvatskoj, moždani udar je posljednjih godina vodeći uzrok smrtnosti i vodeći uzrok invalidnosti. Analiza po dobi pokazuje da broj umrlih i dobnost specifične stope smrtnosti od cerebrovaskularnih bolesti rastu s dobi, a izrazitiji porast bilježi se poslije 50. godine života. Budući da učestalost moždanog udara značajno raste s porastom životne dobi, za očekivati je kako će se učestalost moždanog udara povećavati. Procijenjeni rast mortaliteta od moždanog udara tijekom ovog desetljeća iznosi 10-12% u razvijenim zemljama svijeta, te do 20% u nerazvijenim zemljama. Svjetska organizacija za moždani udar (World Stroke Organization, WSO) proglasila je 29. listopada, Svjetskim danom moždanog udara, te ukazala na važnost preventivnih mjera u sprječavanju moždanog udara kao i terapijskih te rehabilitacijskih mjera u bolesnika koji su preboljeli moždani udar. Preventivne akcije mogu se temeljiti na specifičnom (usmjernom na određene rizične čimbenike u pojedinca) i na tzv. masovnom pristupu, koji naglašava promjenu nezdravoga u zdrav način života. Masovnim pristupom moguće je postići umjereno smanjivanje čimbenika rizika u cijeloj populaciji. Preventivne mjere masovnog pristupa uključuju adekvatnu prehranu sa smanjenim unosom soli, zasićenih masti i kolesterola, prestanak pušenja, smanjenje pretjerane konzumacije alkohola, povećanje tjelesne aktivnosti. Za provedbu masovnog pristupa nužno je potrebna edukacija stanovništva kroz suradnju sa sredstvima masovnog priopćavanja. Stoga su provedne brojne kampanje za zdravu prehranu i protiv pretjeranog unosa soli u cilju prevencije cerebrovaskularnih bolesti kako u svijetu tako i u Hrvatskoj.

Unatoč napretku u području akutne terapije moždanog udara, prevencija i dalje predstavlja najbolji pristup moždanom udaru. Cilj prevencije jest smanjiti rizik od nastanka moždanog udara djelovanjem na čimbenike rizika. Temeljem podataka iz opservacijskih epidemioloških studija i podataka iz kontroliranih kliničkih pokusa dokazano je da su razne okolnosti, stanja, ponašanje, životne navike i bolesti značajno povezani s incidencijom moždanog udara tzv. čimbenici rizika za nastanak moždanog udara. Čimbenike rizika za nastanak moždanog udara možemo podijeliti u tzv. nemodificirajuće (dob, spol, rasa i etnička pripadnost, nasljeđe) te modificirajuće čimbenike (hipertenzija, srčana bolest, dijabetes melitus, hiperkolesterolemija, asimptomatska karotidna bolest, pušenje, alkoholizam, fizička neaktivnost, stres, tranzitorna ishemijska ataka, TIA ili recidiv moždanog udara).

Od nasljednih čimbenika ističe se povezanost gena za fosfodiesterazu 4D i ishemijskoga moždanog udara u islandskoj populaciji. Nadalje, zabilježeno je da mutacije 4 nukleotida u proteinu, koji aktivira 5-lipoksigenazu, dvostruko povećavaju rizik nastanka moždanog udara. Polimorfizmi gena za ciklooksigenazu-2, za LDL-receptor, za endotelnu sintetazu dušičnog oksida (eNOS), za serumsku paraoksonazu i za glikoprotein III receptora također su povezani s rizikom nastanka ishemijskoga moždanog udara.

U novije vrijeme kao mogući čimbenici rizika navode se genetski markeri i lipidi, frakcije lipoproteina (Lp/a), apolipoprotein E, oralni kontraceptivi i nadomjesna hormonska terapija, bolesti srca (patentni formane ovale (PFO), aneurizma atrijskog septuma, plak luka aorte, umjetne srčane valvule, migrena, hiperhomocisteinemija, infekcije (Klebsiella pneumoniae, CMV) re razna hiperkoagulabilna stanja

(antifosfolipidna antitijela, lupus antikoagulans, protein C i S deficijencija, protrombotski fragmenti, faktor V Leiden, homocistein). Smatra se da su pojedine frakcije lipoproteina neovisni čimbenici rizika za nastanak moždanog udara, npr. apolipoprotein B (Apo B) koji je aterogen i povezan je s LDL-kolesterolom te apolipoprotein A (Apo A), koji je antiaterogen i povezan s HDL-kolesterolom. Omjer Apo B/Apo A veći od 1, značajan je čimbenik rizika za nastanak moždanog udara. Vrijednosti lipoprotein (a) veće od 30 mg/dl povećavaju rizik za nastanak moždanog udara.

Uzimanje oralnih kontraceptiva povećava rizik nastanka moždanog udara u žena s povećanjem životne dobi (žene starije od 35 godina) koje imaju i druge čimbenike rizika, a osobito hipertenziju i pušenje. Oralni kontraceptivi povezani su i s povećanjem rizika subarahnoidalnoga krvarenja, što je posebno izraženo u žena koje imaju i hipertenziju.

Nekoliko studija pokazalo je povezanost između povišenih vrijednosti ukupnog homocisteina te učestalosti vaskularnih bolesti i moždanog udara. Koncentracija homocisteina veća od 15 $\mu\text{mol/L}$ dvostruko povećava rizik moždanog udara, neovisno o ostalim čimbenicima rizika. Također, povišene koncentracije homocisteina povezane su s povećanom karotidnom debljinom intime i medije, IMT (engl, Intima Media Thickness) te s debljinom karotidnih plakova. Debljina intime i medije povezana je s rizikom nastanka moždanog udara i infarkta miokarda, u starijih bolesnika bez prijašnjih kardiovaskularnih bolesti. Postoji izražena povezanost IMT-a s aterosklerozom karotidnih arterija te se IMT smatra neovisnim čimbenikom rizika nastanka moždanog udara.

Koncentracija ukupnoga homocisteina u serumu može se uspješno sniziti primjenom folne kiseline i piridoksina, što predstavlja mogućnost smanjivanja rizika nastanka moždanog udara i kardiovaskularnih bolesti. Zasad nisu objavljeni nedvojbeni podaci koji bi govorili u prilog povezanosti terapije za smanjivanje koncentracija ukupnog homocisteina i smanjivanja rizika nastanka moždanog udara.

Primarna prevencija

Primarna prevencija moždanog udara često se povezuje s krilaticom „*Bolje spriječiti nego liječiti*“ te uključuje modifikaciju stila života, promociju zdravog načina života, održavanje optimalne tjelesne težine, tjelovježbu i aktivno kretanje, nepušenje, zdravu mediteransku prehranu te liječenje bolesti koje su čimbenici rizika za nastanak moždanog udara (fibrilacija atrijska, hipertenzija, dijabetes i hiperlipidemija).

Zdrava prehrana, osim mediteranske prehrane bogate nezasićenim omega kiselinama, uključuje voće i povrće, bogato vitaminom C, folatima, flavonoidima, kalijem, vlaknima te biljnim proteinima koji snižavaju krvni tlak. Nekoliko istraživanja je pokazalo da se rizik nastanka moždanog udara smanjuje za 26%, pri dnevnom konzumiranju pet obroka voća i povrća. Povećani dnevni unos bobičastog voća i povrća, bogatim C vitaminom, uz kontrolirani unos prehrambenih namirnica koje sadržavaju zasićene masne kiseline, smanjuje progresiju karotidne IMT i ateroskleroze. Rezultati brojnih studija podupiru primjenu mediteranske prehrane u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih i neurodegenerativnih bolesti jer je povezana sa značajnim smanjenjem kardiovaskularnog mortaliteta te sa smanjenom incidencijom Parkinsonove i Alzheimerove bolesti.

Pušenje cigareta značajno pridonosi učestalosti moždanog udara te povisuje rizik nastanka moždanog udara za oko 50%. Prestanak pušenja povezan je s brzim smanjivanjem rizika nastanka moždanog udara, a Framinghamska studija pokazala je da se nakon pet godina nepušenja rizik nastanka moždanog udara izjednačava s rizikom nepušača.

Novija istraživanja pokazuju kako je povećana tjelesna aktivnost povezana sa smanjivanjem rizika moždanog udara i u žena. Smatra se da je povoljan učinak povećane tjelesne aktivnosti na snižavanje rizika za nastanak moždanog udara posljedica učinka na snižavanje povišenih vrijedosti tlaka, smanjivanje tjelesne težine i poboljšanja tolerancije glukoze. Također, povećana tjelesna aktivnost dovodi do povišenja HDL-kolesterola i snižavanja LDL-kolesterola te do promocije zdravoga načina života.

Zloraba alkohola svakako predstavlja značajan čimbenik rizika za nastanak moždanog udara. Krvne žile alkoholičara prosječno deset godina starije od biološke starosti istoga. Međutim, pijenje malih količina alkohola povezano je sa snižavanjem rizika za nastanak ishemijskoga moždanog udara. Rizik nastanka ishemijskoga moždanog udara značajno raste ako se popiju više od dva alkoholna pića dnevno. Utvrđena je da se incidencija ishemijskoga moždanog udara smanjuje pri pijenju do dva alkoholna pića dnevno, a pri povećanom unosu alkohola raste učestalost ishemijskoga i hemoragijskoga moždanog udara.

Stres uzrokuje povećanu učestalost kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Reakcija na stres povećava agregaciju trombocita, aktivira renin-angiotenzin sistem te na taj način povećava stvaranje angiotenzina II koji povisuje krvni tlak. Međutim, objavljeno je svega nekoliko radova o utjecaju stresa na učestalost moždanog udara, a većina članaka opisuje utjecaj stresa povezanog s ratnim zbivanjima i učestalosti moždanog udara.

Hipertenzija je najznačajniji čimbenik rizika za nastanak moždanog udara a liječenje hipertenzije značajno smanjuje rizik moždanog udara. Rezultati velikih randomiziranih kliničkih studija su pouzdano pokazali kako je sniženje krvnoga tlaka povezano sa značajnim smanjenjem rizika od nastanka moždanog udara. Osim toga, čini se da bi novije generacije antihipertenziva (npr. inhibitori konvertaze angiotenzina, blokatori kalcijevih kanala, blokatori angiotenzinskih receptora) mogli uz djelovanje na snižavanje tlaka imati i dodatne povoljne učinke na smanjivanje rizika od moždanog udara.

Fibrilacija atriya jedan je od najznačajnijih neovisnih čimbenika rizika za nastanak moždanog udara; povisuje učestalost moždanog udara otprilike pet puta za prvi moždani udar. Kontrolirane kliničke studije pokazale su kako se primjenom peroralnih antikoagulansa (varfarin) može smanjiti rizik nastanka moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atriya za otprilike 70%. U mlađih bolesnika s fibrilacijom atriya u sklopu prevencije moždanog udara potrebno je uvesti terapiju peroralnim antikoagulansima i održavati vrijednosti INR (International Normalised Ratio) na 2.5, što je dovoljno za uspješnu prevenciju nastanka moždanog udara, a nije povezano s povećanim rizikom krvarenja. U studiji RE-LY, dabigatran, direktni inhibitor trombina, u dozi od 150 mg, u usporebi s varfarinom pokazao je niže stope za moždani udar i generaliziranu emboliju, dok su stope krvarenja bile slične. U studijama RECORD, direktni specifični inhibitor faktora Xa, rivaroksaban, u dozi od 10 mg, značajno je smanjio ukupnu stopu tromboembolija u odnosu na enoksaparin. Stariji bolesnici koji imaju izoliranu fibrilaciju atriya te bolesnici koji iz bilo kojega razloga ne mogu uzimati peroralne antikoagulanse, mogu uzimati acetilsalicilnu kiselinu (ASK).

Podaci iz novijih studija pokazuju kako postoji povezanost između povišenih vrijednosti kolesterola i učestalosti moždanog udara. Analiza četiri studije s pravastatinom pokazala je značajnu redukciju učestalosti moždanog udara u bolesnika koji su uzimali pravastatin. U skandinavskoj studiji preživljavanja sa simvastatinom (Scandinavian Simvastatin Survival Study), pronađeno je relativno smanjenje rizika za moždani udar i TIA za 28%. U studiji Cholesterol And Recurrent Events (CARE) pokazano je relativno smanjenje rizika moždanog udara za 31%, a u studiji Long-term Intervention

with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) relativno smanjenje rizika za moždani udar iznosilo je 19%. Novija istraživanja pokazuju da primjena statina može dovesti do regresije aterosklerotskih plakova u karotidnim arterijama te da može smanjiti IMT. Statini imaju i antisklerotična svojstva te uz smanjivanje koncentracije kolesterola, pospješuju vazodilataciju, stabiliziraju plak, utječu na upalni odgovor u endotelnim stanicama, smanjuju stvaranje krvnih ugrušaka i smanjuju adheziju trombocita na rupturiranom plaku.

Značajnom stenozom karotidnih arterija smatra se stenoza jednaka ili veća od 75% lumena (prema kriterijima European Carotid Surgery Trial-ECST), odnosno jednaka ili veća od 50% (prema kriterijima North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial-NASCET). U Hrvatskoj se uglavnom primjenjuju kriteriji ECST-a. Značajna stenoza karotidne arterije povezana je s izraženim rizikom nastanka ipsilateralanoga moždanog udara. U slučaju asimptomatske karotidne stenoze, ACAS studija pokazala je dobrotvoran učinak u muškaraca sa stenozom 60-99%. U nedavno objavljanoj studiji ACST, rizik za nastanak moždanog udara smanjen je za 7.2% u bolesnika koji su upućeni na hitnu karotidnu, u usporedbi s onima koji su upućeni na odgođenu endarterektomiju.

Sekundarna prevencija

Poznato je da trojna terapija antiagregacijska (antikoagulantna), antihipertenzivna terapija i statini učinkovito djeluje u prevenciji moždanog udara. Uz to je potrebna modifikacija stila života i prehrane. Primjena antihipertenzivne terapije u sekundarnoj prevenciji moždanog udara značajno smanjuje rizik od nastanka ponovljenog moždanog udara. U studiji HOPE, ramipril je smanjio relativni rizik od nastanka ponovljenog moždanog udara za 32%, te rizik nastanka fatalnog moždanog udara za 61%. Kombinacija perindopрила i indapamida, u studiji PROGRESS, smanjila je relativni rizik za nastanak recidiva moždanog udara za 25%. U SCOPE studiji, kandasartan je smanjio rizik nastanka ponovljenog moždanog udara za 27.85%. Rezultati brojnih studija, u sekundarnoj prevenciji moždanog udara, pokazali su primjena antiagregacijskih lijekova značajno smanjuje rizik od nastanka moždanog udara. Studija CAPRIE pokazala je učinkovitost klopidogrela u smanjivanju rizika od nastanka kardiovaskularnih incidenata za 8.7%, te smanjeni rizik za moždani udar 7.3%. U CARESS studiji, kombinacija klopidogrela i ASK, pokazala se boljom u odnosu na ASK, u smanjenju rizika za nastanak moždanog udara u bolesnika sa simptomatskom karotidnom stenozom (>50%) i pozitivnim emboličkim signalima, dok MATCH studija nije pokazala značajnu razliku između ASK i kombinacije ASK plus klopidogrel, ali zabilježeno je više krvarenja u ASK plus klopidogrel skupini. Meta-analiza studija primjene antiagregacijske terapije u sekundarnoj prevenciji pokazala je da je kombinacija dipiridamol plus ASK učinkovita u bolesnika s TIA ili ishemijskim moždanom udarom. Studija EXPRESS, s petogodišnjim praćenjem, istaknula je važnost ranog hitnog hospitalnog zbrinjavanja bolesnika s TIA-om u sekundarnoj prevenciji moždanog udara. Rezultati studije su pokazali da hitno zbrinjavanje bolesnika s TIA-om značajno snižava rizik za recidiv MU. Rizik za recidiv moždanog udara, unutar 90 dana, u bolesnika koji su direktno primljeni u bolnicu je snižen s 10.3% na 2.1%. Studija IMPACT pokazala je da je pravovremeno (rano) antihipertenzivno i hipolipemijsko liječenje povezano s dobrom dugoročnom regulacijom krvnog tlaka, dok je terapijska inercija bila osnovni negativni čimbenik u ranoj implementaciji učinkovite terapije, čak i u visoko motiviranih bolesnika.

U sažetku možemo zaključiti da moždani udar možemo učinkovito sprječiti primjenom brojnih preventivnih mjera, od kojih najvažnije uključuju redovitu dnevnu tjelesnu aktivnost (30 min umjerenog vježbanja), zdravu (mediteransku prehranu), umjerenu konzumaciju alkohola, prestanak pušenja, liječenje hipertenzije, održavanje normalnih vrijednosti glukoze i redukcija hiperlipoproteinemije.

Literatura:

1. AHA/ASA GUIDELINE. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S et al Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. 2014. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>.
2. AHA/ASA GUIDELINE. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. 2014;STR.0000000000000024. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>.
3. SACCO R, ELKIND M, BODEN-ALBALA B. i sur. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischaemic stroke. *JAMA* 1999; 281: 53-60.
4. Plehn J, Davis B, Sacks F et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216-33.
5. Lisak M, Trkanjec Z, Demarin V. Lipid lowering treatment in secondary stroke prevention. *Acta Clin Croat* 2005; 44: 131-7.
6. Čengić LJ, Lisak M, Trkanjec Z, Demarin V. The role of new antihypertensive drugs in stroke prevention. *Acta Clin Croat* 2004; 43: 315-9.
7. European Atrial Fibrillation Study Group. Optimal oral anticoagulation therapy with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischaemia. *Engl N Med J* 1995; 333: 5-10.
8. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *Engl N Med J* 1991; 325: 445-53.
9. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-90%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-43.
10. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-8.
11. Pedersen TR, Kjeshus J, Pyorala K et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81: 333-5.
12. Rothwell PM et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): A prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370:1432-1442.
13. Touzé E, Coste J, Voicu M, Kansao J, Masmoudi R, Doumenc B, Durieux P, Mas JL. Importance of In-Hospital Initiation of Therapies and Therapeutic Inertia in Secondary Stroke Prevention. Implementation of Prevention After a Cerebrovascular event (IMPACT) Study. *Stroke*. 2008; 39:1834-1843.
14. White HD et al. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) trial. *N Engl J Med* 2000; 343:317-26
15. Diener HC et al. Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients (MATCH) trial. *Lancet*. 2004; 364:331-7.
16. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al; for the RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2765-2775.
17. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al; for the RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9632):31-39.
18. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al; for the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2776-2786.
19. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al; The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*. 2013;128(3):237-243.