

Primarna prevencija moždanog udara

Uvod

Moždani udar je vodeći uzrok mortaliteta i invalidnosti širom svijeta. Od moždanog udara godišnje umire oko 5.5 milijuna osoba, što čini 10% ukupnog mortaliteta na svjetskoj razini.

Iako su zadnjih godina razvijeni terapijski postupci kojima se može smanjiti oštećenje mozga nastalo ishemijskim moždanim udarom (tromboliza), prevencija je i nadalje najučinkovitija strategija za smanjivanje učestalosti moždanog udara. U većini zapadnih zemalja zabilježen je značajan pad smrtnosti od moždanog udara u zadnjim desetljećima. Smatra se da je taj trend postignut gotovo isključivo modificiranjem faktora rizika za nastanak moždanog udara. Pokazalo se da se moždani udar može spriječiti kao i da se može smanjiti rizik recidiva moždanog udara.

Prevencija označava postupke koji se poduzimaju kod bolesnika kako bi se spriječio nastanak moždanog udara. Tradicionalno se prevencija dijeli na primarnu i sekundarnu. Primarna prevencija obuhvaća prevenciju u zdravih osoba koje još nisu oboljele, odnosno koje još nisu zadobile moždani udar. Sekundarna prevencija predstavlja identificiranje i liječenje osoba s vrlo visokim rizikom za nastanak moždanog udara, kako bi se spriječio nastanak moždanog udara, te liječenje i rehabilitaciju bolesnika koji su preboljeli moždani udar kako bi se spriječio nastanak novog moždanog udara.

Primarnom i sekundarnom prevencijom moždanog udara može se poboljšati kvaliteta života,, smanjiti potreba za kirurškim zahvatima, produžiti ukupno preživljavanje te smanjiti učestalost budućih moždanih udara. Postupci i strategije primarne i sekundarne prevencije moždanog udara uvelike se preklapaju.

U sklopu prevencije moždanog udara primijenjuju se slijedeći postupci:

1. potrebno je djelovati na faktore rizika povezane sa stilom života u cilju otklanjanja nezdravog stila život i promoviranja zdravog načina života
2. liječiti bolesti koje predstavljaju faktore rizika i na taj način smanjivati utjecaj tih faktora rizika na povećanje učestalosti moždanog udara
3. u slučaju ishemijskog moždanog udara uz djelovanje na faktore rizika propisuju se i određeni lijekovi: peroralni antikoagulansi i antiagregacijska terapija
4. u slučaju značajne stenozе karotidnih arterija pristupa se operativnom liječenju karotidne stenozе

Postoji mnoštvo dokaza da su razne okolnosti, stanja, ponašanje, životne navike i bolesti značajno povezani s incidencijom moždanog udara koje se stoga nazivaju čimbenici rizika za nastanak moždanog udara.

ČIMBENICI RIZIKA ZA NASTANAK MOŽDANOG UDARA

- **NA KOJE SE NE MOŽE UTJECATI**

- Dob
- Spol
- Rasa
- Nasljeđe
- Rasna i etnička pripadnost
- Niska porođajna težina
- Moždani udar u obiteljskoj anamnezi
- Podatak o prethodnom moždanom udaru i/ili prethodnim tranzitornim ishemijskim atakama

- **NA KOJE SE MOŽE UTJECATI**

- povezani sa stilom/načinom života:
 - Pušenje
 - Tjelesna neaktivnost i gojaznost
 - Nezdrava prehrana
 - Upotreba oralnih kontraceptiva
 - Hormonska nadomjesna terapija
- bolesti i bolesna stanja:
 - Hipertenzija
 - Srčane bolesti: fibrilacija atrijska i ostale srčane aritmije
 - bolesti srčanih zalistaka
 - kardiomiopatija
 - opsežni infarkt miokarda
 - endokarditis
 - aneurizma srca
 - otvoren foramen ovale
 - aterosklerotski plak luka aorte
 - hipertrofija lijeve klijetke
 - Tranzitorne ishemijske atake (TIA)
 - Značajna stenoza karotidnih arterija (stenoza >75% lumena)
 - Povišen kolesterol
 - Diabetes mellitus
 - Vaskulitisi
 - Anemija srpastih stanica

- **NA KOJE SE MOŽDA MOŽE UTJECATI**

- Migrena
- Metabolički sindrom
- Alkoholizam
- Zloraba droga
- Apneja tijekom spavanja
- Hiperhomocisteinemija
- Povišen Lipoprotein(a)
- Hiperkoagulabilnost
- Upala i infekcija
- Stres

Čimbenici rizika za nastanak moždanog udara na koje se ne može utjecati

Dob

Dob je jedan od najznačajnijih čimbenika rizika za nastanak moždanog udara. Poznato je da nakon šezdesete godine života rizik za nastanak moždanog udara raste otprilike 10% sa svakim slijedećim desetljećem starosti.

Spol

Poznato je da su muškarci skloniji nastanku moždanog udara u generativnoj životnoj dobi. Međutim, nakon menopauze, rizik nastanka moždanog udara raste u ženskoj populaciji. Ta činjenica i podatak da je prosječni životni vijek žena duži, dovodi do pojave da u starijoj životnoj dobi u apsolutnom broju ima više žena s moždanim udarom.

Nasljeđe

Nasljeđe se vjerojatno može svrstati u faktore rizika na koje se možda može utjecati, ali zbog nedostupnosti specifične genske terapije, svrstani su u faktore rizika na koje se ne može utjecati. Međutim, treba imati na umu da je liječenje ipak dostupno za neke genetski uvjetovane poremećaje koji mogu uzrokovati moždani udar (npr. Fabry bolest). **Genetički probir u općoj populaciji se ne preporuča u primarnoj prevenciji moždanog udara (klasa III, razina dokaza C). Genetičko savjetovanje može biti korisno u bolesnika s rijetkim genetskim uvjetovanim bolestima koje mogu uzrokovati moždani udar (klasa IIb, razina dokaza C). Liječenje određenih genetski uvjetovanih bolesti koje pogoduju nastanku moždanog udara (npr. Fabry bolest i enzimska nadomjesna terapija) se preporuča ali učinci liječenja nisu potvrđeni niti je potvrđeno smanjenje rizika za moždani udar (klasa IIb, razina dokaza C). Pri uvođenju statinske terapije, probir bolesnika s povećanim rizikom za miopatiju se ne preporuča (klasa III, razina dokaza C). Ne preporuča se neinvazivan probir za nerupturirane intrakranijalne aneurizme u bolesnika koji imaju jednog rođaka s dokazanim SAH-om ili intrakranijalnom aneurizmom; međutim može biti koristan u bolesnika koji imaju više od 2 bliža rođaka s preboljelim SAH-om ili s verificiranim aneurizmama (klasa IIb, razina dokaza C). Ne preporuča se univerzalni probir za nerupturirane intrakranijalne aneurizme u nositelja mutacija koje su pridružene aneurizmama (klasa III, razina dokaza C). Neinvazivni probir za nerupturirane intrakranijske aneurizme u bolesnika s autosomno dominantnom policističnom bolesti bubrega i s više rođaka koji imaju autosomno** Podatak o moždanom udaru u obiteljskoj anamnezi i/ili podatak o preboljelom moždanom udaru ili tranzitornoj ishemijskoj ataci (TIA) u osobnoj anamnezi značajno podižu mogućnost nastanka moždanog udara u bolesnika. Osobe s preboljelom TIA-om ili moždanim udarom češće zadobivaju ponovni moždani udar. Nadalje, pozitivna obiteljska anamneza povećava rizik od moždanog udara za približno 30%. Žene s moždanim udarom češće imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu nego muškarci. Povećan rizik od moždanog udara zbog pozitivne obiteljske anamneze mogao bi biti posredovan različitim mehanizmima, uključujući (1) genetsko nasljeđe (2) genetski uvjetovanu sklonost prema pojedinim faktorima rizika, (3) faktorima okoliša i (4) međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika. **Podatak o moždanom udaru u obiteljskoj anamnezi i/ili podatak o preboljelom moždanom udaru ili tranzitornoj ishemijskoj ataci (TIA) u osobnoj anamnezi može koristiti u identifikaciji osoba s povećanim rizikom za moždani udar (klasa II a, razina dokaza A).**

dominantnu policističnu bolest bubrega i SAH ili potvrđenu intrakranijsku aneurizmu može biti koristan (klasa IIb, razina dokaza C); kao i u bolesnika s fibromuskularnom displazijom (klasa IIb; razina dokaza C). Doziranje antagonist vitamina K na temelju farmakogenetike nije preporučljivo. (Klasa III, razina dokaza C).

Rasna i etnička pripadnost

U Afro-amerikanaca i Latino-amerikanaca zabilježena je veća incidencija i stopa smrtnosti od svih tipova moždanog udara, u usporedbi s bijelom populacijom. To osobito vrijedi za Afroamerikance mlađe i srednje životne dobi, koji imaju znatno veći rizik od subarahnoidalnog krvarenja i intracerebralnog hematoma, nego bijelci iste dobi. Incidencija moždanog udara koja je zabilježena u studiji ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) bila je 38% veća u crnaca nego u bijelaca. Mogući razlozi za višu incidenciju i smrtnost od moždanog udara u crnaca je veća prevalencija hipertenzije, pretilosti i dijabetesa. Rezultati nekih studija zabilježili su višu incidenciju moždanog udara kod američkih Indijanaca, u usporedbi s Afroamerikancima i bijelcima.

Niska porođajna težina

Povećani mortalitet od moždanog udara zabilježen je u osoba s nižom porođajnom težinom u Engleskoj i Walesu. Majke novorođenčadi s niskom porođajnom težinom su poticale iz siromašnih obitelji, bile su pothranjene i socijalno zapostavljene. Rezultati nekih istraživanja pokazuju da je rizik za nastanak moždanog udara bio gotovo dvostruko povećan u osoba čije je porođajna težina bila manja od 2500 grama u usporedbi s onima koji su težili 4000 grama. Međutim, dodatne studije su potrebne kako bi se bolje mogao utvrditi odnos između niske porođajne težine i rizika za moždani udar.

Čimbenici rizika za nastanak moždanog udara na koje se može utjecati

Hipertenzija

Hipertenzija je najznačajniji čimbenik rizika za nastanak moždanog udara. Učestalost moždanog udara povećava se kod povišenog dijastoličkog i sistoličkog tlaka. Učestalost moždanog udara raste 46% za svakih 7,5 mmHg porasta dijastoličkog tlaka. U studiji Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pokazalo se da liječenje izolirane sistoličke hipertenzije u osoba starijih od 60 godina dovodi do smanjenja učestalosti moždanog udara od 36%. Liječenje hipertenzije značajno smanjuje rizik moždanog udara. Meta analiza 14 randomiziranih kliničkih pokusa pokazala je da smanjenje dijastoličkog arterijskog tlaka od 5-6 mmHg uzrokuje značajno smanjenje učestalosti moždanog udara od 42%. Treba napomenuti da hipertenziju ne treba samo liječiti, već je potrebno i održavati vrijednosti arterijskog krvnog tlaka u vrijednostima ispod 140/90 mmHg. Ukoliko je prisutan i neki drugi čimbenik rizika (npr. dijabetes) tada treba krvni tlak održavati ispod 130/80 mmHg. U zadnje vrijeme pokazalo se da primjena novijih antihipertenziva (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima /ACE inhibitori/, novije generacije lipofilnih blokatora kalcijevih kanala, te blokatori angiotenzinskih receptora) uz povoljno djelovanje na snižavanje krvnog tlaka ima i dodatni povoljni učinak u prevenciji vaskularnih bolesti koji se pokušava objasniti učinkom na stijenku krvnih žila, a prvenstveno na endotelne stanice stijenki krvnih žila. Takvo djelovanje novijih antihipertenziva možda je moguće i u bolesnika s normalnim krvnim tlakom. **Prema izvještaju JNC 7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) preporuča se redoviti probir osoba s povišenim krvnim tlakom i adekvatno liječenje hipertenzije**

što uključuje i promjene životnog stila i farmakološku terapiju (klasa I, razina dokaza A). Preporuča se da sistolički krvni tlak bude manji od 140 mmHg a dijastolički tlak manji od 90 mmHg jer su te vrijednosti krvnog tlaka povezane s nižim rizikom za moždani udar i kardiovaskularne incidente (klasa I, razina dokaza A). Ciljni tlak u bolesnika s hipertenzijom ili s bolešću bubrega treba održavati ispod 130/80 mmHg (klasa I, razina dokaza A).

Klasifikacija i liječenje krvnog tlaka (JNC7)

Klasifikacija	Sistolički krvni tlak, mmHg	Dijastolički krvni tlak, mmHg	Bez dodatnih faktora rizika*	S dodatnim faktorima rizika: * – Kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda, dijabetes, kronično zatajenje bubrega, preboljeli moždani udar
Normalno	<120	<80	Nije potreban antihipertenziv	
Prehipertenzija	120-139	80-89	Nije potreban antihipertenziv	Liječenje dodatnih faktora rizika
Faza I	140-159	90-99	Tiazidski diuretici ACEI, ARB, BB, CaB ili kombinacija	Liječenje dodatnih faktora rizika. Ostali lijekovi (diuretici, ACEI, ARB, BB, CaB) prema potrebi
Faza II	≥160	≥100	Kombinacija lijekova (obično tiazidski diuretici i ACEI ili ARB ili BB ili CaB)**	Liječenje dodatnih faktora rizika. Ostali lijekovi (diuretici, ACEI, ARB, BB, CaB) prema potrebi

ACEI, ACE inhibitor; ARB, blokator receptora angiotenzina; BB, blokator beta adrenergičkih blokatora; CaB, blokat kalcijevih kanala

*Podupire se modifikacija životnog stila: redukcija tjelesne težine, povećana tjelesne aktivnost (30-45 min dnevno); reduciran unos natrija (<2.34 g), prestanak pušenja, prilagođena prehrana

**oprez u bolesnika s ortostatskom hipotenzijom

Pušenje

Pušenje cigareta značajno doprinosi učestalosti moždanog udara. Meta analiza 32 studije pokazala je da pušenje povisuje rizik nastanka moždanog udara za 50%. Također dokazana je ovisnost o dozi: rizik nastanka moždanog udara se povećava s brojem popušanih cigareta. Prestanak pušenja povezan je s brzim smanjivanjem rizika nastanka moždanog udara – Framinghamska studija pokazala je da se nakon pet godina nepušenja rizik nastanka moždanog udara izjednačava s rizikom nepušača. **Preporuča se apstinencija od pušenja za nepušače i prestanak pušenja za pušače jer su velike epidemiološke studije pouzdano pokazale značajnu i stalnu povezanost između pušenja i ishemijskog moždanog udara i SAH-a (klasa I, razina dokaza B). Iako nema pouzdanih podataka da izbjegavanje prostora u kojima je pušenje dozvoljeno može smanjiti rizik od moždanog udara, prema epidemiološkim pokazateljima preporuča se izbjegavanje prostora u kojima je pušenje dozvoljeno (klasa IIa, razina dokaza C). Primjena multimodalnih tehnika u kampanji protiv pušenja koja uključuje psihološko savjetovanje, nikotinske flastere ili farmakološku terapiju je korisna za prestanak pušenja. Sve bolesnika treba obavezno upozoriti na štetnost duhana (klasa I, razina dokaza B).**

Diabetes mellitus

Šećerna bolest predstavlja neovisni faktor rizika za nastanak ateroskleroze i moždanog udara. U osoba a šećernom bolešću utvrđena je dvostruko viša smrtnost nakon ishemijskog moždanog udara u odnosu na osobe bez šećerne bolesti. Međutim, nije dokazano da striktna kontrola koncentracije glukoze u krvi djeluje povoljno na sprečavanje moždanog udara. U

bolesnika s dijabetesom tip II pokazalo se da terapija peroralni hipoglikemicima i/ili inzulinom poboljšava sistemske mikrovaskularne komplikacije, ali ne makrovaskularne komplikacije kao što je moždani udar. Smatra se da je preciznije određivanje neovisnog udjela šećerne bolesti u nastanku i razvoju moždanog udara otežano jer postoji niz drugih faktora rizika za nastanak moždanog udara koji su već prisutni pri otkrivanju šećerne bolesti.

Prema smjernicama JNC 7 za smanjenje rizika od neželjenih kardiovaskularnih događaja, preporuča se redovita kontrola krvnog taha u bolesnika koji imaju dijabetes tip 1 ili 2 (klasa I, razina A). Preporuča se liječenje hipertenzije u osoba s dijabetesom pomoću ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora. (klasa I, razina dokaza A). Primjena statina u osoba s dijabetesom i dodatnim faktorima rizika se preporuča u primarnoj prevenciji moždanog udara (klasa I, razina dokaza A). Monoterapija fibratima može se uzeti u obzir u bolesnika s dijabetesom za smanjenje rizika od moždanog udara (klasa IIB, razina dokaza B). Dodavanje fibrata u terapiju sa statinima u osoba s dijabetesom nije korisno u smanjenju rizika za moždani udar (klasa II, razina dokaza B). Primjena aspirina u primarnoj prevenciji moždanog udara nije pokazala povoljan učinak u osoba s dijabetesom; iako može biti korisna u osoba s visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti (klasa IIB, razina dokaza B).

Dislipidemija

Povišen kolesterol

Podaci iz novijih studija pokazuju da postoji povezanost između povišenih vrijednosti kolesterola i učestalosti moždanog udara. Naknadna analiza četiri studije s pravastatinom (u kojima moždani udar nije bio unaprijed postavljen primarni cilj) pokazala je značajnu redukciju učestalosti moždanog udara u bolesnika koji su uzimali pravastatin. U Skandinavskoj studiji preživljavanja sa simvastatinom (Scandinavian Simvastatin Survival Study – 4S) naknadnom analizom podataka o nađeno je relativno smanjenje rizika za moždani udar i tranzitorne ishemijske atake (TIA) za 28%. U studiji Cholesterol And Recurrent Events (CARE) pokazana 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%. Naknadna analiza 16 objavljenih studija o utjecaju statina na učestalost moždanog udara i opći mortalitet pokazala je da primjenom statina dolazi do smanjivanja relativnog rizika moždanog udara za 29% čime je ukazano na dobrotvorni učinak snižavanja vrijednosti kolesterola na učestalost moždanog udara. Osim snižavanja kolesterola, izgleda da bi statini mogli imati i dodatne povoljne učinke: stabiliziranje mekih plakova, poboljšanje funkcije endotela, smanjenje agregacije trombocita. Statini bi mogli smanjivati debljinu intime i medije (intimal-medial thickness, IMT), čime se stvara mogućnost primjene statina u bolesnika s aterosklerotskim plakovima, a s normalnim vrijednostima kolesterola.

HDL kolesterol

Rezultati iz većine epidemioloških studija su pokazali obrnutu proporcionalnu povezanost između HDL kolesterola i moždanog udara (Copenhagen City Heart Study, Israeli Ischemic Heart Disease Study, NOMASS). U multi-etničkoj studiji Northern Manhattan Stroke Study (NOMASS), viša razina HDL kolesterola je bila povezana sa smanjenim rizikom za moždani udar. U ARIC studiji nije zabilježena značajna poveznost HDL kolesterola i ishemijskog moždanog udara. Sustavni pregled 5 prospektivnih studija je pokazao smanjenje rizika za moždani udar od 11% do 15% za svaki porast HDL kolesterola od 10 mg/dL. U studiji VA-HIT (Veterans Affairs HDL Intervention Study) u koju su bili uključeni muškarci s koronarnom bolesti srca i niskim HDL kolesterolom zabilježeno je da gemfibrozil smanjuje rizik od svih tipova moždanog udara a poglavito od ishemijskog moždanog udara. U Benzfibrate Infarction Prevention Study u koju su bili uključeni bolesnici s preboljelim

infarktomiokarda ili stabilnom anginom pectoris te razinom HDL kolesterola <45 mg/dL, nije zabilježena značajna redukcija rizika za moždani udar u terapiji benzafibratom.

Trigliceridi

Ne postoje pouzdani podaci o povezanosti ishemijskog moždanog udara i triglicerida zbog različitih kriterija pri mjerenju razine triglicerida. U nekim epidemiološkim studijama mjerene su razine triglicerida prije obroka, a u drugim studijama mjerena je razina triglicerida poslije obroka. U ARIC studiji i nekoliko ostalih studija razina triglicerida prije obroka nije bila povezana s ishemijskim moždanim udarom. Suprotno tomu, meta analiza prospektivnih studija koje su provedene u Aziji i regiji Pacifika zabilježen je povišen rizik za moždani udar kod povišene razine triglicerida mjerenih natašte. Također u Copenhagen City Heart Study, zabilježen je povećani rizik za moždani udar pri povišenim koncentracijama triglicerida u serumu-mjerenih prije obroka.

Preporuke

U bolesnika s koronarnom bolesti srca ili dijabetesom primjena statina i promjena životnih navika se preporuča u primarnoj prevenciji moždanog udara, prema preporukama NCEP- National Cholesterol Education Program (klasa I, razina dokaza A). Derivati fibrata se mogu primijeniti u bolesnika s hipertrigliceridemijom ali nije utvrđena njihova učinkovitost u primarnoj prevenciji moždanog udara. (klasa Ib, razina dokaza C). Niacin se može koristiti u bolesnika koji imaju sniženu koncentraciju HDL kolesterola ili povišenog Lp(a), ali nije utvrđena učinkovitost u primarnoj prevenciji moždanog udara (klasa IIb, razina dokaza C). Liječenje fibratima, niacinom ili ezetimibom može se primijeniti u bolesnika koji nemaju dobar odgovor na terapiju sa statinima ili ne mogu tolerirati statine, međutim njihova učinkovitost u smanjenu rizika za moždani udar nije dokazana. (klasa IIb, razina dokaza C).

Smjernice za liječenje dislipidemije (NCEP)

Komponente	Ciljne vrijednosti	Preporuke
LDL-C		
0-1 rizična faktora za koronarnu bolest srca*	LDL-C<160 mg/dL	Dijeta, redukcija tjelesne težine, fizička aktivnost. Medikamentozno liječenje ukoliko LDL-C =>190 mg/dL. Opcijsko liječenje za LDL-C 160-189 mg/dL
2+ rizična faktora za koronarnu bolest srca i 10-godišnji rizik**<20%	LDL-C<130 mg/dL	Dijeta, redukcija tjelesne težine, fizička aktivnost. Medikamentozno liječenje ukoliko LDL-C =>160 mg/dL
2+ rizična faktora za koronarnu bolest srca i 10-godišnji rizik** od 10-20%	LDL-C<130 mg/dL ili <100 mg/dL	Dijeta, redukcija tjelesne težine, fizička aktivnost. Medikamentozno liječenje ukoliko LDL-C =>130 mg/dL (opcijsko liječenje za LDL-C>=100 mg/dL)
Koronarna bolest ili rizik za koronarnu bolest (10-godišnji rizik **>20%)	LDL-C<100 mg/dL ili <70 mg/dL	Dijeta, redukcija tjelesne težine, fizička aktivnost. Medikamentozno liječenje ukoliko LDL-C =>130 mg/dL; opcijsko liječenje ukoliko je LDL-C 70-129 mg/dL
Nizak HDL-C		Redukcija tjelesne težine, fizička aktivnost, Niacin ili fibrati u visoko-rizičnih osoba s HDL-C<40 mg/dL.
Lp(a)		Liječenje rizičnih faktora z aaterosklerozu; Niacin do 2000 mg/dnevno , kontrola GUK i LDL.

*Probir bolesnika za dislipidemiju, pušenje, hipertenzija, HDL-C<40mg/dL, koronarna bolest u obiteljskoj anamnezi, visoke ili granične vrijednosti LDL-C

**Rizik za koronarnu bolest uključuje dijabetes, aterosklerozu (periferna arterijska bolest, aneurizma abdominalne aorte, simptomatska karotidna bolest)

Fibrilacija atrijsa

Fibrilacija atrijsa je jedan od najznačajnijih nezavisnih čimbenika rizika za nastanak moždanog udara. Fibrilacija atrijsa povisuje učestalost moždanog udara za otprilike pet puta. Kontrolirane kliničke studije su pokazale da se primjenom peroralnih antikoagulanasa (varfarin) može smanjiti rizik nastanka moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijsa za otprilike 70%. **U bolesnika mlađih od 65 godina s fibrilacijom atrijsa u sklopu prevencije moždanog udara potrebno je uvesti terapiju peroralnim antikoagulanima i održavati vrijednosti INR (international normalised ratio) na 2,5 (raspon između 2,0 i 3,0) što je dovoljno za uspješnu prevenciju nastanka moždanog udara, a nije povezano s povećanim rizikom krvarenja. Bolesnici stariji od 65 godina koji imaju izoliranu fibrilaciju atrijsa i oni bolesnici koji iz bilo kojeg razloga ne mogu uzimati peroralne antikoagulanse, mogu uzimati acetilsalicilnu kiselinu u dozi između 100 i 300 mg dnevno. Antikoagulantna terapija ne smije se propisivati bolesnicima koji su preboljeli hemoragijski moždani udar.** Procjena rizika za moždani udar u bolesnika s fibrilacijom atrijsa vrši se prema sljedećim shemama: CHADS2 (American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines) i prema ACC/AHA/ESC (American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology) shemi. CHADS2 koristi sustav bodovanja s po jednim bodom za kongestivno zatajenje srca, hipertenziju, starosnu dob ≥ 75 godina, diabetes mellitus i dva boda za prethodni moždani udar/TIA. Ukupan zbroj 0 označava nizak rizik (0.5% do 1.7% godišnje); 1 bod, umjeren rizik (1.2% do 2,2% godišnje); i ≥ 2 boda, visoki rizik (1.9% do 7.6% godišnje). ACC/AHA/ESC preporuke za stratifikaciju rizika za moždani udar izdane su 2006. godine i gotovo su identične.

Stratifikacija rizika za moždani udar u bolesnika s fibrilacijom atrijsa

CHADS2	ACC/AHA/ESC 2006 preporuke
Kongestivno zatajenje srca-1 bod	Visoki rizik
Hipertenzija-1 bod	Prethodna tromboembolija
Starosna dob >75 g-1 bod	Prisutno >2 rizičnih obilježja umjerenog intenziteta
Dijabetes-1 bod	Umjereni rizik
Moždani udar/TIA-2 boda	Starosna dob >75 g
Zbroj 0-6	Hipertenzija, dijabetes
Nizak rizik=0 bodova	Zatajivanje srca,
Umjereni rizik=1 bod	LVEF $<35\%$
Visoki rizik= ≥ 2 boda	Nizak rizik: bez prisustva rizičnih obilježja umjerenog ili jakog intenziteta

Ostale bolesti srca

Kardiogena embolija uzrokuje približno 20% ishemijskih moždanih udara. Kriptogeni moždani udar često pokazuje obilježja kardiogene embolije. Kratioembolijski moždani udari čine oko 40% svih kriptogenih moždanih udara. Ostale bolesti srca povezane s visokim rizikom za moždani udar uključuju aritmije atrijsa, sick sinus sindrom, trombu u lijevom atriju, primarni kardiogeni tumori, kardijalne vegetacije, umjetni zalisci, dilatativna kardiomiopatija, koronarna bolest srca, bolesti srčanih zalistaka i enokarditis. Kongenitalne kardijalne anomalije-otvoreni ili **patentni foramen ovale** (PFO), atrijalni septalni defekti, atrijska septalna aneurizma povezani su s moždanim udarom u mlađih osoba. Kliničke studije za procjenu učinkovitosti intervencijskog zatvaranja PFO su u tijeku, a studije za procjenu

učinkovitosti medikamentoznog ili intervencijog liječenja osoba s PFO koji nemaju cerebrovaskularne simptome trenutno se ne provode. Rezultati nekih studija su pokazali da je **aterosklerotski plak luka aorte** deblji od 4 mm povezan s povećanim rizikom za moždani udar. Nejasno je da li je aterosklerotski aortni plak nezavisni rizični faktor za kriptogeni moždani udar jer ne postoje istraživanja vezana uz primarnu prevenciju moždanog udara u bolesnika s aortnim plakom. **Prema ACC/AHA smjernicama liječenje bolesti srčanih zalistaka, nestabilne angine, kronične stabilne angine i akutnog infarkta miokarda je potrebna za smanjenje rizika od moždanog udara. Probir bolesnika s PFO u odsutnosti drugih neuroloških poremećaja ili specifičnih bolesti srca se ne preporuča.**

Značajna stenoza karotidnih arterija

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 primijenjuju kriteriji ECST-a. Značajna stenoza karotidne arterije povezana je sa izraženim rizikom nastanka ipsilateralnog moždanog udara. **Sve bolesnike u kojih se dijagnosticira značajna stenoza karotidne arterije treba uputiti vaskularnom kirurgu da se učini endarterektomija u centru koji ima perioperativni i postoperativni mortalitet i morbiditet manji od 3%.**

Asimptomatska karotidna stenoza

U slučaju asimptomatske karotidne stenozе, studija ACAS (The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study), karotidna endarterektomija je pokazala dobrotvoran učinak u muškaraca sa stenozom od 60-99%, ali ne i u ženskoj populaciji. Podaci iz novijih istraživanja pokazuju da je godišnja stopa moždanog udara u bolesnika s asimptomatskom karotidnom stenozom, koji se liječeni medikamentozno (aspirin) smanjena za otprilike $\leq 1\%$. Studija ACST (The Asymptomatic Carotid Surgery Trial) je pokazala da hitna endarterektomija u bolesnika ≤ 75 godina sa stenozom $\geq 70\%$ smanjuje rizik od moždanog udara za 50%. **Većina stručnjaka danas smatra da bolesnike sa značajnom stenozom karotidne arterije treba operirati u centru koji ima perioperativni rizik manji od 3%, mada u slučaju asimptomatske karotidne stenozе neki smatraju da odluku treba donijeti individualno.** Rezultati novijih istraživanja (SAPPHIRE-Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy, CaRESS-Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis, CREST-Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) nisu pokazali značajnu razliku između karotidne endarterektomije i karotidne arterijske angioplastike i stentiranja. **U bolesnika s asimptomatskom karotidnom stenozom treba liječiti faktore rizika na koje se može utjecati te preporučiti promjenu životnog stila i medikamentoznu terapiju (klasa I; razina dokaza C). Selekcija asimptomatskih bolesnika za karotidnu revaskularizaciju treba biti usmjerena na procjenu komorbiditeta i očekivano trajanje života te povoljnih i štetnih učinaka i na individualni stav bolesnika (klasa I, razina dokaza C). Primjena aspirina zajedno s CEA se preporuča ukoliko nema kontraindikacija (klasa I, razina dokaza C). Profilaktička CEA može biti korisna u strogo selektiranih bolesnika koji imaju (minimalno 60% pomoću angiografije, 70% pomoću Dopplera) (klasa IIa, razina dokaza A). Profilaktičko stentiranje može se uzeti u obzir u strogo selektiranih bolesnika s asimptomatskom karotidnom stenozom ($\geq 60\%$ pomoću angiografije, $\geq 70\%$ pomoću Dopplera ili $\geq 80\%$ na CTA ili MRA ukoliko je stenoza na Doppleru bila 50%-69%). Prednost revaskularizacije pred medikamentoznom terapijom nije jasno utvrđena (klasa IIb, razina dokaza B). Korist CAS pred CEA nije jasno utvrđena u asimptomatskih bolesnika s karotidnom stenozom (klasa IIb, razina dokaza C)**

Oralni kontraceptivi

Rizik nastanka moždanog udara povećan je u žena koje uzimaju oralne kontraceptive, pogotovo oralne kontraceptive s visokim sadržajem estrogena. Još uvijek nije jasno da li oralni kontraceptivi s malom dozom estrogena povećavaju rizik nastanka moždanog udara. Dokazano je da uzimanje oralnih kontraceptiva povećava rizik nastanka moždanog udara u žena koje imaju i druge čimbenike rizika (žene starije od 35 godina, hipertenzija, pušenje). U studiji Svjetske zdravstvene organizacije u zemljama u razvoju, rizik moždnog krvarenja bio je značajno veći kod žena koje su uzimale oralne kontraceptive. Oralni kontraceptivi su povezani i s povećanjem rizika subarahnoidalnog krvarenja, što je naročito izraženo u žena koje imaju i hipertenziju. **Oralni kontraceptivi mogu biti štetni u žena s dodatnim rizičnim faktorima (pušenje, prethodna tromboembolija) (klasa II, razina dokaza C). Za one žene koje se odluče na oralne kontraceptive unatoč povećanom riziku, intenzivno liječenje rizičnih faktora za moždani udar može biti korisno (klasa IIb, razina dokaza C).**

Postmenopauzalna hormonska terapija

Za žene s moždanim udarom ili TIA-om, postmenopauzalna hormonska terapija (s estrogenomima i s ili bez progesterina) se ne preporuča (klasa III, razina dokaza A).

Prehrana

Prema novijim podacima koje je izdala AHA (American Heart Association), prehrana može utjecati na krvni tlak koji je glavni modificirajući faktor rizika za nastanak moždanog udara. Podaci ukazuju da povećani unos soli, nizak unos kalija, prekomjerna tjelesna težina i pretjerano konzumiranje alkohola mogu povisiti krvni tlak a time i rizik za nastanak moždanog udara. Preporuča se prehrana bogata voćem i povrćem, siromašna mliječnim proizvodima s niskim udjelom mliječnih masnoća te nizak unos prehrambenih namirnica koje sadržavaju zasićene masti. Voće i povrće obiluje kalijem koji povoljno utječe na sniženje krvnog tlaka a time smanjuje rizik za moždani udar, stoga se preporuča do pet obroka voća i povrća dnevno. **Smanjen unos natrija i povećan unos kalija preporuča se za snižavanje krvnog tlaka (Klasa I, razina dokaza A). Preporuča se povećan unos voća i povrća te redukcija mliječnih proizvoda s visokim udjelom masnoća (klasa I, razina dokaza A).**

Tjelesna neaktivnost i prekomjerna tjelesna težina

U Framinghamskoj studiji pokazana je negativna povezanost tjelesne aktivnosti i učestalosti moždanog udara u muškoj populaciji. Novija istraživanja pokazuju da je povećana tjelesna aktivnost povezana sa smanjivanjem rizika moždanog udara i u žena, kao i da je abdominalni tip pretilosti značajan, neovisni čimbenik rizika za nastanak moždanog udara. **Redukcija tjelesne težine se preporuča u pretilih osoba kako bi se snizio krvni tlak i smanjio rizik od moždanog udara (Klasa IIa, razina dokaza B).** 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 i do promocije zdravog načina života. **Povećana fizička aktivnost se preporuča jer je povezana sa smanjenjem rizika za moždani udar (klasa I, razina dokaza B).** Prema američkim preporukama preporuča se umjerena fizička aktivnost u trajanju od barem 150 minuta tjedno (2 sata i 30 minuta) ili 75 minuta (1 sat i 15 minuta) tjedno pojačane fizičke aktivnosti (klasa I, razina dokaza B).

Čimbenici rizika za nastanak moždanog udara na koje se možda može utjecati

Migrena

Moguće je da je migrenska glavobolja, a poglavito migrena s aurom povezana s moždanim udarom u žena koje su mlađe od 55 godina. Dosadašnji podaci nisu pokazali da je migrenska profilaksa korisna za redukciju rizika za moždani udar; osim za smanjenje učestalosti migrenskih napadaja u migreni s aurom. Ne postoje smjernice u primarnoj prevenciji za bolesnike s migrenom i bolesnike s migrenom i PFO. **Kako je potvrđena povezanost između povećane učestalosti migrenskih napadaja i rizika za moždani udar, terapija u cilju smanjenja migrenskih napadaja može biti učinkovita, ali ne postoje podaci da bi takvo liječenje moglo smanjiti rizik od prvog moždanog udara (klasa IIb, razina dokaza C).**

Metabolički sindrom

Prema NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP III klasifikaciji, metabolički sindrom je definiran prisustvom tri ili više sljedećih komponenti: (1) abdominalna pretilost određena opsegom struka >102 cm za muškarce i >88 cm za žene; (2) trigliceridi ≥ 150 mg/dL; (3) HDL kolesterol <40 mg/dL za muškarce i <50 mg/dL za žene; (4) krvni tlak $\geq 130/ \geq 85$ mmHg i (5) GUK ≥ 110 mg/dL. Pojedine komponente metaboličkog sindroma su povezane s povišenim rizikom za ishemijski moždani udar i potrebno ih je liječiti. Moguće je da je specifičan rizik za nastanak moždanog udara u osoba s metaboličkim sindromom viši, ali podaci o tome još nisu potvrđeni kao ni učinak liječenja metaboličkog sindroma. Unatoč tomu, **preporučeno je liječenje pojedinih komponenti metaboličkih sindroma, uključujući promjene načina života (gubitak tjelesne težine, redovita tjelovježba, balansirana prehrana) te farmakoterapija u liječenju hipertenzije, kontrola glikemije, sniženje lipida i antagregacijska terapija.**

Alkohol

Zloraba alkohola svakako predstavlja značajan čimbenik rizika za nastanak moždanog udara. Naša istraživanja pokazala su da su krvne žile alkoholičara prosječno deset godina starije od biološke starosti alkoholičara. Međutim, pijenje malih količina alkohola (do dva pića dnevno) povezano je sa snižavanjem rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara. Postoje podaci da je najbolje uzimanje jedne čaše crnog vina dnevno jer se u crnom vinu nalaze flavinoidi koji djeluju kao antioksidansi. Rizik nastanka ishemijskog moždanog udara značajno raste ako se popiju više od dva alkoholna pića dnevno. Utvrđena je povezanost pijenja alkoholnih pića i učestalosti moždanog udara u obliku slova J: incidencija ishemijskog moždanog udara se smanjuje pri pijenju do dva alkoholna pića dnevno, a pri povećanom unosu alkohola raste učestalost ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara. **Pri konzumiranju alkohola, preporuča se ≤ 2 alkoholna pića dnevno za muškarce i ≤ 1 alkoholno piće za žene koje nisu trudne (klasa IIb, razina dokaza B).**

Zloraba opojnih droga

Upotreba kokaina, pogotovo u njegovom alkaloidnom obliku ("crack") povezana je s povećanom učestalošću cerebrovaskularne bolesti, kako ishemijske tako i hemoragijske. **Ovisnike je potrebno uputiti na liječenje od ovisnosti (klasa IIb, razina dokaza C).**

Apneja tijekom spavanja-Sleep apnea

Apneja tijekom spavanja je povezana s ostalim rizičnim faktorima za nastanak moždanog udara i ostalih kardiovaskularnih incidenata. Apneja tijekom spavanja može nezavisno od ostalih faktora rizika doprinijeti povećanom riziku za moždani udar. Uspješno liječenje sleep apneje može smanjiti krvni tlak. Ne postoje prospektivne randomizirane studije čiji bi podaci pokazali da liječenje sleep apneje smanjuje rizik od moždanog udara. **Obzirom da je povezana s ostalim kardiovaskularnim rizičnim faktorima i kardiovaskularnim morbiditetom, evaluacija apneje tijekom spavanja, kroz detaljnu anamnezu ili specifično testiranje, se preporuča a naročito u osoba s abdominalnom pretilosti, hipertenzijom, bolestima srca ili farmakorezistentom hipertenzijom (klasa I, razina dokaza A). Moguće je da liječenje apneje tijekom spavanja može smanjiti rizik od moždanog udara, iako učinak liječenja nije poznat (klasa IIb, razina dokaza C).**

Hiperhomocisteinemija

Hiperhomocisteinemija je povezana s povećanim rizikom za nastanak moždanog udara. Rezultati istraživanja sniženja razine homocisteina pomoću terapije vitaminima B kompleksa nisu potpuni. Smanjenje moždanog udara vezano uz pad koncentracije homocisteina od 20%, zabilježeno je u ispitanika koji nisu imali moždani udar u anamnezi i koji su bili liječeni zbog hiperhomocisteinemije. Razumijevanje mehanizama pomoću kojih homocistein utječe na razvoj ateroskleroze će vjerojano omogućiti učinkovitije i ciljano liječenje za smanjenje rizika od moždanog udara u bolesnika s povišenom razinom homocisteina. **Korištenje kompleksa vitamina B, piridoksina (B6), kobalamina (B12) i folne kiseline može se uzeti u obzir za prevenciju ishemijskog moždanog udara u bolesnika s hiperhomocisteinemijom, ali učinkovitost liječenja još nije potvrđena (klasa IIb, razina dokaza B).**

Povišen lipoprotein (a)-Lp(a)

Rezultati nekih epidemioloških studija su pokazali da je lipoprotein (a)-Lp(a) povezan s povećanim rizikom za moždani udar. U Physicians' Health Study u kojoj su sudjelovali isključivo zdravi muškarci srednjih godina, nije zabilježen povećan rizik za moždani udar i povećane koncentracije Lp(a) u serumu. U Cardiovascular Health Study, rizik za moždani udar je bio povećan 3 puta u starijih muškaraca s povišenim Lp(a). U ARIC studiji incidencija ishemijskog moždanog udara je bila povećana gotovo 80% u ispitanika s povišenim Lp(a), naročito kod Afro-amerikanaca-muškog i ženskog spola. Rezultati nekoliko studija su pokazali da je Lp(a) povezan s karotidnom stenozom i okluzijom te da je Lp(a) viši u bolesnika s moždanim udarom zbog bolesti velikih arterija. Meta analiza 31. studije u kojoj je sudjelovalo 56 010 ispitanika je pokazala da je razina Lp(a) bila povišena u bolesnika s moždanim udarom za 22%. **Korištenje niacina može se uzeti u obzir za prevenciju ishemijskog moždanog udara u bolesnika koji imaju visok Lp(a), ali učinak liječenja nije potvrđen (klasa IIb, razina dokaza B).**

Hiperkoagulabilnost

Prevalencija antifosfolipidnih antitijela je viša u populaciji mladih žena s ishemičnim moždanim udarom. Koncentracija antifosfolipidnih protutijela također raste s progresijom dobi u oba spola. Većina studija nije pokazala povezanost između nasljednih hiperkoagulabilnih stanja i moždanog udara. Povezanost između PFO i trombofilije zaslužuje daljnja ispitivanja, jer se odnosi i na primarnu i na sekundarnu prevenciju moždanog udara. Velike prospektivne studije su potrebne kako bi se utvrdila povezanost trombofilija s venskom tromboembolijom i ishemijskim moždanim udarom. Iako je patološka uloga protromotskih poremećaja kao rizičnih faktora za prvi i rekurentni moždani udar sve jasnija;

zbog nedostatka kliničkih podataka i manjka istraživanja teško je odrediti preporuke za probir ili liječenje bolesnika. **Korist genetičkog probira za detekciju nasljednih hiperkoagulabilnih stanja u prevenciji prvog moždanog udara nije jasno utvrđena, kao niti korist od specifičnog liječenja u asimptomatskih bolesnika s nasljednim ili stečenim trombofilijama (klasa IIb, razina dokaza C) Aspirin (81mg/dnevno) nije indiciran za primarnu prevenciju moždanog udara u osoba koje su pozitivne na antifosfolipidna protutijela klasa III, razina dokaza B).**

Upala i infekcija

Povezanost upale i moždanog udara najčešće se spominje u okviru kronične virusne (npr. influenza virus) ili bakterijske upale (npr. *Helicobacter pylori*), koja pak može potaknuti aterosklerozu. Rezultati nekoliko randomiziranih studija u kojima je ispitivana učinkovitost antibiotske terapije, nisu pokazali učinkovitost u prevenciji kardiovaskularnih događaja-uključujući moždani udar. Novija istraživanja ispituju mehanizme akutne upale i infekcije u nastanku moždanog udara. Mogući mehanizmi uključuju indukciju prokoagulantne akutne faze ili destabilizaciju aterosklerotskog plaka. Zabilježen je porast kardiovaskularnih smrti koji je povezan s virusom influenze. Upala potiče rast i destabilizaciju aterosklerotskog plaka ali procjena rizika u primarnoj prevenciji moždanog udara je još uvijek nejasna. **Mjerenje upalnih markera kao što su CRP ili Lp-PLA2 u bolesnika bez cerebrovaskularnih poremećaja može se uzeti u obzir kod prepoznavanja osoba s povećanim rizikom od moždanog udara (klasa IIb, razina dokaza B). Bolesnici s kroničnim upalnim bolestima (reumatoidni artritis, SLE) imaju povišen rizik za nastanak moždanog udara (klasa I, razina dokaza B). Nekoliko velikih prospektivnih studija je pokazalo da osobe oboljele od reumatoidnog artritisa i sistemskog lupusa imaju 2 puta veći rizik za nastanak moždanog udara. Liječenje bolesnika s povećanim CRP pomoću statina kako bi se smanjio rizik za moždani udar može se uzeti u obzir (klasa IIb, razina dokaza B). Primjena antibiotika u liječenju kroničnih infekcija u prevenciji moždanog udara se ne preporuča (klasa III, razina dokaza A). Godišnje cijepljenje bolesnika s rizikom za nastanak moždanog udara može biti korisno (klasa IIa, razina dokaza B).**

Stres

Reakcija na stres povećava agregaciju trombocita, aktivira renin-angiotenzin sistem i na taj način povećava stvaranje angiotenzina II koji povisuje krvni tlak. Stoga stres uzrokuje povećanu učestalost kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Međutim, postoje teškoće u točnom definiranju stresa i načinu mjerenja "jačine" stresa. 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. Podaci iz navedenih studija upućuju ne moguću povezanost stresa i povećane učestalosti hemoragijskog moždanog udara.

Aspirin u primarnoj prevenciji moždanog udara

U nekoliko velikih kliničkih studija nije zabilježen učinak aspirina u primarnoj prevenciji moždanog udara. Studija JPAD apanese (Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes) nije pokazala povoljan učinak u osoba s diabetesom u primarnoj prevenciji moždanog udara. Studija POPADAD (The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes) nije pokazala učinak aspirina u primarnoj prevenciji u osoba s perifernom arterijskom bolesti i diabetesom. **Aspirin (81 mg dnevno ili 100 mg svaki drugi dan) može biti koristan u primarnoj prevenciji moždanog udara u žena (klasa IIa, razina dokaza B).** Studija WHS (Women's Health Study) je zabilježila redukciju rizika za moždani udar u žena, naročito izraženu u žena koje su starije od 65 godina. **Primjena aspirina u**

kardiovaskularno profilaksi (uključujući moždani udar) se preporuča osobama s visokim rizikom za kardiovaskularne incidente (10-godišnji rizik za kardiovaskularne incidente od 6%-10%; klasa I, razina dokaza A). Aspirin nije koristan u prevenciji prvog moždanog udara u bolesnika s dijabetesom i asimptomatskom perifernom arterijskom bolesti koji nemaju kardiovaskularne bolesti (klasa III, razina dokaza B). Aspirin nije koristan u prevenciji prvog moždanog udara u osoba s malim rizikom za moždani udar (klasa II, razina dokaza A).

Procjena rizika za moždani udar

U svakog bolesnika potrebno je provesti procjenu rizika za nastanak moždanog udara. Jedna od metoda za procjenu rizika od moždanog udara je i primjena tzv. FSP profila (The Framingham Stroke Profile), pomoću kojeg je moguće identificirati osobe s rizičnim faktorima na koje se može utjecati i koji se mogu liječiti (klasa IIa, razina dokaza B). Svaki bolesnik treba proći kroz procjenu faktora rizika za moždani udar (klasa I, razina dokaza A)

Primarna prevencija moždanog udara u hitnoj službi

Primarna prevencija moždanog udara može se vršiti i u hitnoj službi. Preporuča se prepoznavanje rizičnih faktora za nastanak moždanog udara a poglavito atrijske fibrilacije i procjena bolesnika za primjenu antikoagulante terapije. Također, preporuča se probir bolesnika koji boluju od hipertenzije i diabetesa, te bolesnika s problemom zlorabe alkohola ili opojnih droga (klasa IIA, razina dokaza C).

Sekundarna prevencija moždanog udara

Sekundarna prevencija podrazumijeva liječenje i rehabilitaciju bolesnika koji su imali moždani udar ili prolazni ishemijski napad (TIA) kako bi se spriječio rekurentni moždani udar. Sekundarna prevencija može produžiti preživljavanje, poboljšati kvalitetu života, smanjiti potrebu za kirurškim zahvatima, te smanjiti učestalost moždanog udara. Sekundarna prevencija obuhvaća promjenu načina života: prestanak pušenja, povećanje tjelesne aktivnosti, smanjenje tjelesne težine, promjenu prehranbenih navika i liječenje bolesti: hipertenzije, dijabetesa, povišenih lipida u serumu, liječenje srčanih bolesti i fibrilacije atriya te primjenu lijekova za prevenciju ishemijskog moždanog udara i primjenu kirurških zahvata: karotidne endarterektomije i angioplastike. Promjena načina života, liječenje bolesti i kirurški zahvati su mjere sekundarne prevencije za ishemijski i hemoragijski moždani udar, dok je propisivanje antitrombotske i antikoagulantne terapije rezervirano samo za sekundarnu prevenciju ishemijskog moždanog udara. Sve što je navedeno u primarnoj prevenciji vezano uz prehranu, fizičku aktivnosti, pretilost, pušenje, konzumaciju alkohola i utjecaju stresa provodi se i u sekundarnoj prevenciji moždanog udara.

I. Kontrola faktora rizika u bolesnika s TIA-om ili ishemijskim moždanim udarom

Hipertenzija

Brojni znanstveni dokazi podržavaju važnost liječenja hipertenzije u primarnoj prevenciji moždanog udara, međutim podaci o važnosti liječenja hipertenzije u sekundarnoj prevenciji kod osoba s moždanim udarom ili TIA su relativno oskudni. Meta-analiza randomiziranih kontroliranih pokusa za procjenu učinkovitosti antihipertenzivnih lijekova u sekundarnoj prevenciji moždanog udara pokazala je redukciju relativnog rizika za moždani udar (RRR) od gotovo 30%. Rezultati meta-analiza randomiziranih studija u kojima su sudjelovali bolesnici s ishemijskim moždanim udarom, TIA-om, ili hemoragijskim moždanim udarom pokazali su značajno smanjenje stope moždanog udara kod primjene diuretika ili diuretika u kombinaciji s ACE inhibitorima. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) studija je također pokazala učinkovitost ACE inhibitora (ramipril) u smanjenju stope moždanog udara u skupini ispitanika s ramiprilom, u usporedbi s placebo grupom (RRR 0,78; 95% CI: 0,70-0,80). PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) studija je pokazala da perindopril smanjuje rizik od rekurentnog moždanog udara za 28% u odnosu na placebo, a kombinacija perindoprila i indapamida smanjuje rizik od moždanog udara za 43%. Antihipertenzivno liječenje se preporučuje za sekundarnu prevenciju moždanog udara ili TIA, a dosadašnji podaci podupiru korištenje diuretika i kombinacije diuretika i ACEI. Podaci iz novijih studija PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke) s telmisartanom te studija MOSES (Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention) s eprosartanom i nitredipinom nisu pokazale značajnu učinkovitost blokatora angiotenzinskih receptora u sekundarnoj prevenciji moždanog udara. **Preporuča se sniženje krvnog tlaka u sekundarnoj prevenciji moždanog udara i prevenciji ostalih vaskularnih incidenata u bolesnika koji su preboljeli ishemijski moždani udar ili TIA, već 24 sata od nastanka simptoma (klasa I, razina dokaza A). Povoljan učinak antihipertenzivnog liječenja je zabilježen pri redukciji krvnog tlaka od 10/5 mmHg, a za normalne vrijednosti određen je krvni tlak <120/80 mmHg, prema JNC 7 (klasa IIa, razina dokaza B). Promjena životnih navika (redukcija unosa soli i tjelesne težine, prehrana obogaćena voćem, povrćem, redovita aerobna tjelesna aktivnost i ograničena konzumacija alkohola se preporuča (klasa IIa,**

razina dokaza C). Prema raspoloživim podacima diuretici ili kombinacija diuretika i ACE inhibitora su korisni u sekundarnoj prevenciji moždanog udara (klasa I, razina dokaza A).

Diabetes

Nekoliko velikih randomiziranih kliničkih studija u bolesnika s diabetesom i anamnestičkim podacima o kardiovaskularnim bolestima, moždanim udarom i dodatnim vaskularnim faktorima rizika nisu pokazali redukciju kardiovaskularnih incidenata ili smrtnih ishoda u bolesnika s antidijabetičkom terapijom. **Preporuča se redovita kontrola GUK-a i kontrola vrijednosti krvnog tlaka u bolesnika s dijabetesom koji su preboljeli moždani udar ili TIA-u (klasa I, razina dokaza B).**

Lipidi

Velike epidemiološke studije su pokazale umjerenu povezanost između povišenog ukupnog kolesterola ili LDL kolesterola s povećanim rizikom za ishemijski moždani udar. Neka novija istraživanja su pak pokazala povezanost između povišenih vrijednosti triglicerida s rekurentnim ishemijskim moždanim udarom zbog bolesti velikih arterija te pokazala povezanost niske koncentracije HDL kolesterola s povećanim rizikom za ishemijski moždani udar. Velika meta-analiza s preko 90 000 bolesnika koji su bili uključeni u studije za ispitivanje učinkovitosti statina je pokazala da je sniženje LDL kolesterola povezano s redukcijom rizika za moždani udar. Studija HPS (Heart Protection Study) je pokazala 20%-tnu redukciju vaskularnih incidenata te 19%-tnu redukciju ishemijskog moždanog udara. U studiju SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) su bili uključeni bolesnici s moždanim udarom ili TIA-om te randomizirani u grupu s atorvastatinom ili placebo. U grupi s atorvastatinom zabilježena je apsolutna redukcija rizika za moždani udar od 2,2% a za kardiovaskularne incidente zabilježena redukcija je bila 3,5%. Sjernice NCEP su usmjerene prvenstveno na sniženje LDL kolesterola, što je povezano s redukcijom ukupnog mortaliteta, koronarnog mortaliteta, velikih kardiovaskularnih događaja te moždanog udara u bolesnika s koronarnom bolesti srca. **Statini se preporučuju u bolesnika koji su preboljeli ishemijski moždani udar ili TIA-u a nemaju evidentiranu koronarnu bolest srca, s LDL kolesterolom ≥ 100 mg/dL (klasa I, razina dokaza B). Preporučene ciljne vrijednosti LDL kolesterola u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om su < 70 mg/dL. Bolesnici koji su preboljeli moždani udar ili TIA-u te imaju povišenim kolesterolom ili koronarnom bolesti srca trebaju se podvrgnuti promjenama životnog stila i medikamentoznoj terapiji (klasa IIa, razina dokaza B). Preporuča se primjena niacina ili gemfibroliza u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om i niskim HDL kolesterolom (klasa IIb, razina dokaza B).**

Pušenje

Brojni dokazi pokazuju da je pušenje nezavisni rizični faktor za ishemijski moždani udar. Sve je veći broj dokaza o štetnom učinku pasivnog pušenja koje povećava rizik za kardiovaskularne bolesti, uključujući moždani udar (klasa IIa, razina dokaza C).

Konsumiranje alkohola

Postoje neosporni dokazi da su kronični alkoholizam i zloraba alkohola rizični faktori za sve tipove moždanog udara. Većina studija upućuje na povezanost između alkohola i ishemijskog moždanog udara u obliku krivulje oblika J (J-shaped curve). Krivulja pokazuje protektivni učinak kod blagog i umjerenog konzumiranja alkohola te štetni i povećani rizik za moždani udar kod zlorabe alkohola. Preporuča se umjerena konzumacija alkohola (ne više od dva

alkohola pića dnevno za muškarce te jedno alkoholno piće za žene) (klasa IIb, razina dokaza B).

Fizička aktivnost

Fizička aktivnost ima blagotvoran učinak na brojne rizične faktore. Nedavne studije su pokazale da osobe koje su umjereno do značajno fizički aktivne imaju niži rizik za moždani udar od osoba koje fizički nisu bile aktivne. **Preporuča se umjerena tjelesna aktivnost u trajanju od 30 minuta, 1-3 puta tjedno u bolesnika s preboljelim moždanim udarom ili TIA-om koje nemaju značajni invaliditet (klasa IIb, razina dokaza C).**

Metabolički sindrom

Za sada nije utvrđena korist u probiru bolesnika s preboljelim moždanim udarom i metaboličkim sindromom (klasa IIb, razina dokaza C). U bolesnika s metaboličkim sindromom preporuča se modifikacija životnih navika, redovita tjelovježba, gubitak tjelesne težine i balansirana prehrana u smanjenju vaskularnog rizika (klasa I, razina dokaza C). Preventivne mjere uključuju liječenje pojedinih komponenti sindroma koje predstavljaju rizične faktore za moždani udar, naročito liječenje dislipidemije i hipertenzije (klasa I, razina dokaza A).

II. Intervencijski pristup u bolesnika s aterosklerozom velikih arterija

Simptomatska ekstrakranijska karotidna bolest

U bolesnika s recentnom TIA-om ili preboljelim ishemijskim moždanim udarom te značajnom ipsilateralnom karotidnom stenozom (70-90%) preporuča se CEA samo u centrima gdje je perioperativni morbiditet i mortalitet <6% (klasa I, razina dokaza A). U bolesnika s recentnom TIA-om ili ishemijskim moždanim udarom te ipsilateralnom umjerenom karotidnom stenozom (50-60%) preporuča se CEA ovisno o prisustvu ostalih rizičnih faktora kao što su dob, spol i ostaki komorbiditeti, samo u centrima gdje je perioperativni morbiditet i mortalitet procjenjen na <6% (klasa I, razina dokaza B). Ako je stupanj stenozе <50% ne postoji indikacija za CEA ili CAS (klasa III, razina dokaza A). Preporuča se provesti CEA unutar 2 tjedna od nastanka moždanog udara ukoliko nema kontraindikacija za ranu revaskularizaciju (klasa IIa, razina dokaza B). CAS je indiciran umjesto CEA kada je promjer ACI sužen više od 70% što je potvrđenom neinvazivnim prikazom ili više od 50% što je potvrđeno angiografijom, za simptomatske bolesnike s prosječnim ili niskim rizikom za komplikacije koje su povezane s endovaskularnim intervencijama (klasa I, razina dokaza B). CAS može biti indiciran u bolesnika sa simptomatskom značajnom stenozom >70% koja je kirurški nepristupačna, stenozom ili restenozom nakon radioterapije ili ukoliko postoje druge bolesti ili poremećaji koji bi mogli povećati rizik od operacije (klasa IIb, razina dokaza B). CAS se može izvodi u medicinskim centrima s utvrđenom periproceduralnim morbiditetom i mortalitetom od 4%-6% (klasa III, razina dokaza B). Ne preporuča se EC/IC bypass za bolesnike sa simptomatskom ekstrakranijskom karotidnom okluzijom (klasa III, razina dokaza A). Optimalna medicinska terapija koja uključuje antiagregacijsku terapiju, terapiju statinima i modifikaciju rizičnih faktora se preporuča svim bolesnicima s karotidnom stenozom i TIA-om ili moždanim udarom (klasa I, razina dokaza B).

Ekstrakranijska vertebrobazilarna bolest

Optimalna medicinska terapija koja uključuje antiagregacijsku terapiju, statine i modifikaciju faktora rizika se preporuča za sve bolesnike sa stenozom vertebralne arterije i TIA-om ili preboljelim moždanim udarom (klasa I, razina dokaza B). Endovaskularno i kirurško liječenje bolesnika s ekstrakranijskom vertebralnom stenozom može se uzeti u obzir u bolesnika koji imaju simptome unatoč optimalnoj medicinskoj terapiji (kontrola faktora rizika, antiagregacijska terapija, statini) (klasa IIB, razina dokaza C).

Intrakranijska ateroskleroza

U bolesnika s moždanim udarom ili TIA-om i stenozom velikih intrakranijskih arterija od 50%-99%, preporuča se aspirin koji je u prednosti pred varfarinom (klasa I, razina dokaza B). Bolesnici sa simptomatskom intrakranijskom stenozom imaju veliki rizik za nastanak moždanog udara. U WASID (The Warfarin–Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) studiji, bolesnici su bili liječeni aspirin 1300 mg/d ali optimalna doza aspirina nije utvrđena. Na temelju podataka o učinkovitosti i sigurnosti liječenja, preporuča se aspirin u dozi 50 mg do 325 mg dnevno (klasa I, razina dokaza B). U bolesnika s moždanim udarom ili TIA-om i stenozom velikih intrakranijskih arterija od 50% do 99%, korist od angioplastike ili stenta nije poznata i još je predmet istraživanja (klasa IIB, razina dokaza B). U bolesnika s moždanim udarom ili TIA-om zbog 50% do 99% stenozе velikih intrakranijskih arterija, EC-IC bypass se ne preporuča (klasa III, razina dokaza C).

III. Medikamentozno liječenje bolesnika s kardiogenim embolizmom

Atrijska fibrilacija

Preporuča se antikoagulantna terapija s antagonistima vitamina K u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om s paroksizmalnom (intermitentnoj) ili permanentnom fibrilacijom atrijske (INR 2.5; 2.0-3.0) (klasa I, razina dokaza A). Preporuča se primjena aspirina u bolesnika koji ne mogu primiti antikoagulantnu terapiju (klasa I, razina dokaza A). Kombinacija klopidogrel plus aspirin ima otprilike sličan rizik od krvarenja kao i varfarin; stoga se ne preporuča u bolesnika u kojih je varfarin kontraindiciran (klasa III, razina dokaza B). Bolesnici s fibrilacijom atrijske i visokim rizikom za moždani udar (moždani udar ili TIA u zadnja 3 mjeseca, CHADS2 zbroj 5 ili 6, mehaničkim zaliscima ili reumatskom bolesti srčanih zalistaka) kojima je privremeno potrebno prekinuti oralnu antikoagulantnu terapiju, mogu prijeći na niskomolekularni heparin sc (klasa IIA, razina dokaza C).

Akutni infarkt miokarda i tromb lijevog ventrikula

U bolesnika s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om te s akutnim infarktom miokarda koji je kompliciran s muralnim trombom u lijevom ventrikulu i potvrđen ehokardiografijom preporuča se oralna antikoagulantna terapija (INR 2.5; od 2.0-3.0) barem 3 mjeseca (klasa I, razina dokaza B).

Kardiomiopatija

U bolesnika s preboljelim moždanim udarom ili TIA-om koji imaju kardiomiopatiju sa sistoličkom disfunkcijom (LVEF \leq 35%) i sinus ritam, nije utvrđena korist od primjene varfarina (klasa IIB, razina dokaza B). Varfarin (INR 2.0 do 3.0), aspirin (81 mg/d), klopidogrel (75 mg/d) ili kombinacija aspirina (25 mg 2 puta dnevno) plus dipiradmol ER

(200 mg 2 puta dnevno) mogu se uzeti u obzir za prevenciju rekurentnih ishemijskih događaja u bolesnika s prethodnim ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om i kardiomiopatijom (klasa IIb, razina dokaza B).

Bolesti srčanih zalistaka

U bolesnika s ishemijskim moždanim udarom i TIA-om koji boluju od reumatske bolesti mitralnih zalistaka, s ili bez AF, dugotrajna terapija varfarinom se preporuča s ciljnim INR od 2.5 (2.0 do 3.0) (klasa IIa, razina dokaza C). Antiagregacijski lijekovi se ne bi trebali dodavati varfarinu rutinski, s ciljem izbjegavanja dodatnog krvarenja (klasa III, razina dokaza C). U bolesnika s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om i nasljednom ili stečenom bolesti srčanih zalistaka koji nemaju AF, antiagregacijska terapija može koristiti (klasa IIb, razina dokaza C). Za bolesnike s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om i mitralnim kalcifikacijama, antiagregacijska terapija također može biti korisna (klasa IIb, razina dokaza C). U bolesnika s prolapsom mitralne valvule koji su imali ishemijski moždani udar ili TIA-u, dugotrajna antiagregacijska terapija može doći u obzir (klasa IIb, razina dokaza C). U bolesnika s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om koji imaju umjetne srčane valvule, preporuča se terapija varfarinom s INR od 3.0 (2.5 do 3.5) (klasa I, razina dokaza B). U bolesnika s mehaničkim srčanim zaliscima koji imaju moždani udar ili sistemsku emboliju unatoč antikoagulantnoj terapiji, aspirin 75 mg/dnevno do 100 mg/dnevno se može dodati antikoagulantnoj terapiji s ciljnim INR 3.0 (2.5 do 3.5) ukoliko bolesnik nema povećani rizik od krvarenja (prethodna hemoragija, varikoziteti ili vaskularne anomalije s povećanim rizikom za hemoragiju ili koagulopatiju) (klasa IIa, razina dokaza B). Bolesnici s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om koji imaju bioprostetičke srčane zaliske bez drugih mogućih izvora tromboembolije, antikoagulantna terapija varfarinom (INR 2.0 do 3.0) može se uzeti u obzir (klasa IIb, razina dokaza C).

IV. Lijekovi u sekundarnoj prevenciji ishemijskog moždanog udara

Antiagregacijska terapija

U sekundarnoj prevenciji ishemijskog moždanog udara propisuju se antiagregacijski lijekovi. Najpropisivaniji su lijekovi: acetilsalicilna kiselina (ASK), tiklopidin, klopidogrel i dipiridamol. Suradna grupa ispitivača za antiagregacijske lijekove objavila je pregled kontroliranih kliničkih studija primjene antiagregacijskih lijekova u prevenciji vaskularnih bolesti. Analizirano je 145 ispitivanja u kojim a je bilo uključeno više od 51 000 bolesnika. Zaključeno je da je primjena antiagregacijskih lijekova dovodi do relativnog smanjenja rizika svih vaskularnih bolesti od 22%. U slučaju moždanog udara relativno smanjenje rizika iznosilo je 23%.

Acetilsalicilna kiselina (ASK)

Acetilsalicilna kiselina (ASK) je lijek otkriven pred više od stotinu godina. ASK inhibira ciklooksigenazu i na taj način sprječava sintezu tromboksana A2 (TXA2) u trombocitima, ali i sintezu prostaciklina (PGI2) u endotelnim stanicama. U publikaciji Suradna grupa ispitivača za antitrombocitne lijekove utvrdila je relativno smanjenje rizika moždanog udara od 25% u bolesnika koji su uzimali ASK5. Optimalna doza ASK u prevenciji moždanog udara još uvijek nije nedvojbeno utvrđena. U raznim istraživanjima primjenjivale su se doze od ASK od 30 do 1500 mg/dan. Istraživanja nisu pokazala značajnih razlika između malih (<100 mg/dan), srednjih (100-500 mg/dan) i visokih doza (>500 mg/dan). Pretpostavlja se da su male doze učinkovitije od srednjih i visokih jer djeluju na sintezu tromboksana A2 u

trombocitima, a ne djeluju u tolikoj mjeri na sintezu prostaciklina u stanicama endotela. Izgleda da ASK u svakoj dozi većoj od 30 mg/dan smanjuje rizik moždanog udara, a veće doze povezane su sa povećanom učestalošću nuspojava ASK (krvarenje iz probavnog trakta, probavne smetnje, žgaravica, mučnina, povraćanje). Stoga bi upreventivnoj ishemijskog moždanog udara trebalo propisivati niže doze ASK 100-300 mg/dan.

Tiklopidin

Tiklopidin je tienopiridinski derivat koji blokira adenzin-difosfatni put agregacije trombocita. U istraživanju Canadian-American Ticlopidine Study (CATS) tiklopidin u dozi od 500 mg/dan doveo je do 33%-tnog smanjenja rizika nastanka moždanog udara. U istraživanju Ticlopidine Aspirin Stroke Study (TASS) tiklopidin u dozi od 500 mg/dan smanjio je rizik nastanka moždanog udara ili smrti za 12% u usporedbi s ASK u dozi od 1300 mg/dan. Tiklopidin je ili podjednako učinkovit u sekundarnoj prevenciji moždanog udara kao i ASK ili čak i učinkovitiji od ASK. Međutim, glavni nedostatak ovoga lijeka su nuspojave: dijareja, osipi, te ozbiljne nuspojave: neutropenija, trombocitopenija, trombocitopenična trombotična purpura i pancitopenija. Tiklopidin je lijek s više ozbiljnih nuspojava od ASK. Većina nuspojava povezanih s funkcijom koštane srži nastaje u prva tri mjeseca nakon uvođenja tiklopidina u terapiju, pa u tom vremenu treba bolesnicima učestalo kontrolirati krvnu sliku. Međutim, trombocitopenična trombotična purpura može nastati i nakon tog vremena.

Klopidogrel

Klopidogrel je kemijski sličan tiklopidinu, koji također blokira adenzin-difosfatni put agregacije trombocita. U studiji Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) je klopidogrel u dozi od 75 mg/dan u usporedbi s ASK u dozi od 325 mg/dan doveo do relativnog smanjenja rizika vaskularnih bolesti od 8,7%. Za razliku od tiklopidina, klopidogrel nema bitno većih nuspojava od ASK. Klopidogrel je nešto učinkovitiji od srednjih doza ASK. klopidogrel predstavlja lijek izbora u sekundarnoj prevenciji moždanog udara u bolesnika u koji ne podnose ASK. S obzirom na različit mehanizam djelovanja, zanimljiva je bila kombinacija ASK i klopidogrela. Međutim, rezultati nedavno objavljene studije MATCH pokazali su da dodavanjem ASK klopidogrelu nije postignuta značajna razlika u smanjenju vaskularnih događaja, a u grupi bolesnika koja je primala ASK i klopidogrel zabilježena je veća učestalost krvarenja.

Dipiridamol

Smatra se da dipiridamol sprječava agregaciju trombocita na više načina: inhibirajući fosfodiesterazu, što dovodi do povećanja razine antitrombotskog cikličnog adenzin monofosfata u trombocitima, inhibiranjem staničnog preuzimanja i metabolizma adenzina, a time povećanja koncentracije adenzina u plazmi, te izravnim poticanjem otpuštanja prostaciklina iz endotelnih stanica. U European Stroke Prevention Study (ESPS-1) je kombinacija ASK u dozi od 990 mg/dan i dipiridamola u dozi od 225 mg/dan dovela do relativnog smanjenja rizika moždanog udara od 38%. Ispitivanje European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2) pokazala je relativno smanjenje rizika od 18% za ASK u dozi od 50 mg/dan, 16% za dipiridamol u dozi od 400 mg/dan i 37% za kombinaciju ASK i dipiridamola u istim dozama. Prijašnja manja istraživanja nisu pokazala značajnu razliku između primjene ASK same ili u kombinaciji s dipiridamolom^{63, 64}. U prevenciji moždanog udara kombinacija ASK u dozi od 25 mg i dipiridamola u dozi od 200 mg koja se primjenjuje dva puta dnevno može biti lijek prvog izbora. Većina autora drži da antiagregacijske lijekove u sekundarnoj prevenciji moždanog udara treba primjenjivati sve dok postoji rizik nastanka moždanog udara, što u većine bolesnika znači doživotno.

Terapija oralnim antikoagulansima u prevenciji moždanog udara

Oko 20% moždanih udara je kardioembolijskog porijekla, a najčešći izvori su fibrilacija atriya, akutni infarkt miokarda, tromboza zida lijeve klijetke, reumatska bolest srca, umjetni zalisci i slično. O terapija oralnim antikoagulansima treba razmisliti u svim tim stanjima koja su povezana s mogućim uzrocima embolizma u cilju prevencije kardioembolijskih moždanih udara. U prevenciji moždanog udara primjenjuju se dikumarolski oralni antikoagulansi s ciljem postizanja INR vrijednosti između 2,0 i 3,0 u bolesnika s fibrilacijom atriya čime se smanjuje rizik nastanka moždanog udara, a ne povećava se značajno rizik krvarenja. Mada nedostaju podaci iz velikih kontroliranih istraživanja, oralni antikoagulansi se rutinski propisuju bolesnicima s umjetnim srčanim zaliscima gdje se INR vrijednost treba održavati između 3,0 i 4,0. O dugotrajnoj terapiji peroralnim antikoagulansima s održavanjem INR vrijednosti između 2,0 i 3,0 treba razmisliti i u bolesnika s reumatskim bolestima srčanih zalistaka, drugim srčanim aritmijama (osim fibrilacije atriya), infarktom miokarda, popuštanjem srca, kardiomiopatijom i u bolesnika s otvorenim foramen ovale. Bolesnici koji iz bilo kojeg razloga ne mogu uzimati peroralne antikoagulanse, mogu uzimati ASK u dozi između 100 i 300 mg dnevno.

Preporuke:

U bolesnika s moždanim udarom ili TIA-om koji nisu kardioogenog porijekla, primjena antiagregacijske terapije ima prednost pred oralnom antikoagulantnom terapijom. (klasa I, razina dokaza A). Aspirin (50 mg/d do 325 mg/d) (klasa I, razina dokaza A), kombinacija aspirina 25 mg i dipiridamola ER 200 mg /d (klasa I, razina dokaza B), klopidogrel 75 mg/ (klasa IIa, razina dokaza B) su prihvatljivi za inicijalnu terapiju, koja se treba temeljiti na rizičnom profilu svakog pojedinog bolesnika. Dodavanje aspirina u terapiju s klopidogrelom povećava rizik za krvarenje i ne preporuča se za rutinsku sekundarnu prevenciju moždanog udara ili TIA (klasa III, razina dokaza A). Bolesnici koji su alergični na aspirin, mogu koristiti klopidogrel (klasa IIa, razina dokaza C). Povećavanje doze aspirina u bolesnika koji su zadobili moždani udar tijekom terapije aspirinom nema dodatni povoljni učinak (klasa IIb, razina dokaza C).

Ostale bolesti

Arterijska disekcija

U bolesnika s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om i ekstrakranijskom karotidnom ili vertebralnom arterijskom disekcijom, korisno je uvesti antitrombocitnu terapiju u trajanju od 3-6 mjeseci (klasa IIa, razina dokaza B). Relativna učinkovitost antiagregacijske terapije u odnosu na antikoagulantnu terapiju nije utvrđena, u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om i ekstrakranijskom karotidnom ili vertebralnom arterijskom disekcijom (klasa IIb, razina dokaza B). U bolesnika s moždanim udarom ili TIA-om i ekstrakranijskom karotidnom ili vertebralnom arterijskom disekcijom koji imaju rekurentne cerebralne ishemijske incidente, unatoč optimalnoj medicinskoj terapiji, endovaskularna terapija (stent) može doći u obzir (klasa IIb, razina dokaza C). Bolesnici s moždanim udarom ili TIA-om i ekstrakranijskom karotidnom i vertebralnom arterijskom disekcijom koji nisu kandidati za endovaskularno liječenje mogu doći u obzir za kirurško liječenje (klasa IIb, razina dokaza C).

Otvoreni foramen ovale

U bolesnika s moždanim udarom ili TIA-om i otvorenim foramenom ovale, primjenjuje se antiagregacijska terapija (klasa IIa, razina dokaza B). Ne postoji dovoljno dokaza za

utvrđivanje jednakosti ili superiornosti antikoagulantne terapije u odnosu na aspirin za sekundarnu prevenciju moždanog udara u bolesnika s PFO (klasa IIb, razina dokaza B). Ne postoji dovoljan broj podataka na temelju kojih bi se moglo preporučiti intervencijsko zatvaranje otvorenog foramena ovale u bolesnika s moždanim udarom i PFO (klasa IIb, razina dokaza C).

Hiperhomocisteinemija

Iako terapija folatima smanjuje razinu homocisteina i može koristiti u liječenju bolesnika s ishemijskim moždanim udarom i hiperhomocisteinemijom, ne postoje čvrsti dokazi da je sniženje razine homocisteina učinkovito u sekundarnoj prevenciji moždanog udara (klasa IIb, razina dokaza B).

Hiperkoagulabilna stanja: nasljedne trombofilije i antifosfolipidni sindrom

Bolesnike s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om s utvrđenom nasljednom trombofilijom treba obraditi i zbog duboke venske tromboze, koja je indikacija za kratkotrajnu ili dugotrajnu antikoagulantnu terapiju-ovisno o kliničkim i hematološkim nalazima (klasa I, razina dokaza A). Bolesnika treba obraditi i zbog alternativnih mehanizama za nastanak moždanog udara (klasa IIa, razina dokaza C). U odsutnosti duboke venske tromboze u bolesnika s moždanim udarom ili TIA-om i dokazanom trombofilijom, korisna je antikoagulantna ili antiagregacijska terapija. Za bolesnike sa spontanom cerebralnom venskom trombozom i rekurentnim trombozama u anamnezi te nasljednom trombofilijom, dugotrajna antikoagulacijska terapija je vjerojatno indicirana (klasa IIa, razina dokaza C). U bolesnika s kriptogenim ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om te s pozitivnim antifosfolipidnim protutijelima, potrebna je antiagregacijska terapija (klasa IIa, razina dokaza B). Za bolesnike s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om koji zadovoljavaju kriterije za antifosfolipidni sindrom, oralna antikoagulantna terapija s ciljnim INR 2.0 do 3.0 je korisna (klasa IIA, razina dokaza B).

Anemija srpastih stanica

U osoba sa anemijom srpastih stanica i ishemijskom moždanim udarom ili TIA-om, preporuča se kontrola faktora rizika i antiagregacijska terapija (klasa IIa, razina dokaza B). Dodatna terapija u prevenciji moždanog udara uključuje redovite transfuzije krvi s redukcijom hemoglobina S do 30% te ukupnog hemoglobina do 50%, redukcija hidroksiureje; ili pak kirurško liječenje (bypass) u slučajevima uznapredovale okluzivne bolesti (klasa IIb, razina dokaza C).

Tromboza venskih sinusa

Antikoagulantna terapija je vjerojatno učinkovita za bolesnike s akutnom trombozom venskih sinusa (klasa IIa, razina dokaza B). Zbog nedostatka podataka koji bi definirali optimalno trajanje antikoagulantne terapije za akutnu vensku trombozu, preporuča se primjena antikoagulantne terapije barem 3 mjeseca, nakon koje slijedi antiagregacijska terapija (klasa IIA, razina dokaza C).

Fabry bolest

U bolesnika s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om i Fabrijevom bolesti, preporuča se nadomjesna enzimska terapija alfa-galaktozidazom (klasa I, razina dokaza B).

Moždani udar i žene

Trudnoća

U trudnica s ishemijskim moždanim udarom ili TIA-om i visokorizičnim tromboemboličkim stanjima poput hiperkoaguabilnog stanja ili mehaničkih srčanih zalistaka može doći u obzir sljedeće: prilagođena doza nefrakcioniranog heparina tijekom trudnoće, npr. subkutana doza svakih 12 sati s praćenjem APT PV; prilagođena doza niskomolekularnih heparina s praćenjem anti-faktora Xa tijekom trudnoće; ili nefrakcionirani ili niskomolekularni heparin do 13 tjedna trudnoće, nakon čega slijedi terapija varvarinom do sredine 3. tromjesečja i nastavak nefrakcioniranog ili niskomolekularnih heparina do poroda (klasa IIb, razina dokaza C). U odsutnosti visokorizičnog tromboemboličnog stanja, trudnica s moždanim udarom ili TIA-om može se liječiti nefrakcioniranim heparinom ili niskomolekularnim heparinom tijekom prvog tromjesečja, nakon čega slijedi niska doza aspirina tijekom ostatka trudnoće (klasa IIb, razina dokaza C).

Postmenopauzalna hormonska terapija

Za žene s moždanim udarom ili TIA-om, postmenopauzalna hormonska terapija (s estrogenomima i s ili bez progestin) se ne preporuča (klasa III, razina dokaza A).

Primjena antikoagulantne terapije nakon intrakranijskog krvarenja

Za bolesnike s ICH, SAH ili subduralnim hematomom preporuča se ukinuti antikoagulantnu terapiju i antiagregacijsku terapiju tijekom akutnog razdoblja od 1-2 tjedna i odmah u terapiju uvesti svježu plazmu ili koncentrat protrombinskog kompleksa i vitamin K (klasa IIa, razina dokaza B). Protamin sulfat se preporuča u liječenju ICH zbog heparinske terapije (klasa I, razina dokaza B). Odluka o ponovnom uvođenju antitrombotičke terapije nakon ICH ovisi o procjeni rizika za arterijsku ili vensku tromboemboliju, o riziku za rekurentni ICH i općem stanju bolesnika. Za bolesnike s nižim rizikom za moždani udar (npr. AF bez prethodnog moždanog udara) ili s višim rizikom za amiloidnu angiopatiju (npr. stariji bolesnici s lobarnim ICH) ili s osiromašenim neurološkim funkcijama, antiagregacijska terapija dolazi u obzir. U bolesnika s vrlo visokim rizikom za tromboemboliju u kojih se razmatra terapija varfarinom, korisno je ponovno uvesti varfarin 7 do 10 dana nakon početka ICH (klasa IIb, razina dokaza B). Za bolesnike s hemoragičnim moždanim udarom, korisno je nastaviti s antikoagulantnom terapijom, ovisno o kliničkoj slici i indikacijama (klasa IIb, razina dokaza C).

Zaključak

Svaki liječnik u svojoj svakodnevnoj praksi može doprinijeti prevenciji moždanog udara. Svakodnevno treba poticati zdrav način života: nepušenje, odnosno prestanak pušenja, doziranu tjelesnu aktivnost (30 minuta vježbanja svakodnevno), smanjivanje prekomjerne i održavanje poželjne tjelesne težine (indeks tjelesne mase /BMI/ 18,5-24,9 kg/m²) i primjenu zdravih načina prehrane (veće količine voća i povrća u prehrani, treba smanjiti unos zasićenih masnoća, kolesterola, soli i crvenog mesa tzv. mediteranska dijeta), savjetovati pijenje jednog do dva alkoholnog pića dnevno (npr. crno vino do 1 dcl dnevno), a sprječavati prekomjerno pijenje alkoholnih pića. U hipertoničara treba liječiti hipertenziju i održavati vrijednosti arterijskog tlaka u normalnim granicama, tj. barem ispod 140/90 mmHg, odnosno ispod 130/80 mmHg u dijabetičara. U bolesnika s povišenim vrijednostima kolesterola treba savjetovati dijetu i započeti terapiju statinima, te održavati kolesterol ispod 5mmol/L, a LDL kolesterol ispod 3 mmol/L. U dijabetičara treba održavati vrijednosti šećera u vrijednostima što bližim normalnim, u bolesnika s fibrilacijom atriya ordinirati antikoagulanse (INR 2,5 /2,0-3,0/) ili ASK (300 mg/dan), dok u bolesnika sa značajnom stenozom karotidnih arterija (>75%) treba savjetovati operativno liječenje.

Literatura:

1. Goldstein LB et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association /AmericanStroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517-584.
2. Furie KL et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 227-276.
3. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. *Stroke*. *Lancet* 2003; 362: 1211-24.
4. Demarin V et al. Recommendations for management of patients with carotid stenosis. *Acta Clin Croat* 2010; 49: 101-118
5. Demarin V et al. Evidence based guidelines for treatment of primary headaches. *Acta Clin Croat* 2005; 44: 139-183.
6. Demarin V et al. Recommendations for stroke management. *Acta Clinica Croatica* 2001; 40: 127-154.
7. Demarin V et al. Recommendations for stroke management – update 2006. *Acta Clin Croat* 2006; 45:219-85.
8. Demarin V. Stroke diagnostic and therapeutic guidelines. *Acta Clin Croat* 2002; 41 (Suppl 3): 9-10.
9. 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;28:1507-17.
10. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789-94.
11. Wolf PA, D'Agostino RB, Kennel WB, Bonita R; Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *JAMA* 1988; 259: 1025-29.
12. Kiela DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and stroke risk: the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 608-620.
13. Gillum RF, Mussolino Me, Ingram DD. Physical activity and stroke in women and men:the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 860-869.
14. 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 stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2003;34:1586-92..
15. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin I, Kargman D, Hauser W et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ishemic stroke. *JAMA* 1999; 281: 1112-1120.
16. Schenk MJ. Is psychological stress a risk factor for cerebrovascular disease? *Neuroepidemiology* 1997; 16: 174-179.
17. Kamarck TW, Everson SA, Kaplan GA, Manuck SB, Jennings JR, Salonen R, Salonen JT. Exaggerated blood pressure responses during mental stress are associated with enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men. Findings from the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. *Circulation* 1997; 96: 3841-3848.
18. Demarin V, Podobnik-Šarkanji S, Lovrenčić-Huzjan A, Rundek T, Thaller N. Stress as a risk factor in the development of neurological diseases. *Acta Clin Croat* 1992; 31: 233-238.

19. Levine SR, Brust JC, Futrell N, Brass LM, Blake D, Fayad P, Schultz LR, Millikan CH, Ho KL, Welch KM. A comparative study of the cerebrovascular complications of cocaine: alkaloidal versus hydrochloride--a review. *Neurology* 1991;41(8):1173-7.
20. Bousser M-G, Kittner SJ. Oral contraceptives and stroke. *Cephalalgia* 2000; 20: 183-9.
21. WHO, Collaborative Study. Cardiovascular Disease, Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 498-505.
22. Collins R, Peto P, MacMahon S, Herbert P, Fiebach N, Eberlein K. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. II Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
23. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
24. Straessen J, Amery A, Birkenhager W et al. Syst-Eur - a multicenter trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: first interim report. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 120-25.
25. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
26. 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;106:388-91.
27. Lonn E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:363-72.
28. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
29. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
30. European Atrial Fibrillation Study Group. Optimal oral anticoagulation therapy with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 5-10.
31. Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346:1647-53.
32. Byington RP; Jukema JW; Salonen JT; Pitt B; Bruschke AV; Hoen H, Furberg CD; Mancini GB. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation* 1995; 92:2419-25.
33. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.

34. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, Colquhoun DM, Glasziou P, MacMahon S, Kirby AC, West MJ, Tonkin AM. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000;343:317-26.
35. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67.
36. Demarin V, Trkanjec Z. Statins in the prevention of cerebrovascular disease. *Acta Clin Croat* 1998 (Suppl 2): 37: 25-29.
37. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. *JAMA* 1997; 278:313-21.
38. Laakso, M, Lehtos G. Epidemiology of microvascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 294-311.
39. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes. (UPDA 33).*Lancet* 1998; 352: 837-853.
40. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MR European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-87.
41. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effects of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
42. DeSyo D, Despot I, Vukelić M, Lovričević I, Demarin V. Development of carotid endarterectomy at the Sestre milosrdnice University Hospital Zagreb (1970-1998) - What do we have to do now? *Acta Clin Croat* 1998; 37 (Suppl 2): 48-58.
43. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Executive Committee. Endarectomy fo Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-28.
44. Trkanjec Z, Demarin V. Antiplatelet therapy in secondary prevention of stroke. *Acta Clin Croat* 1999; 38 (Suppl 1): 41-43.
45. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
46. Dutch TIA Trial Study Group. A comparisson of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack ar a minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-66.
47. UK-TIA Study Group. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 51: 1044-1054.
48. SALT Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1987; 228: 1345-1349.
49. Gent M, Blakely JA, Easton JD, and the CATS Group. The Canadian-American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 332: 1215-20.
50. Has WK, Easton JD; Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B for the Ticlopidien Aspirin Stroke Study Group. A randomised trial comparing ticlopidine with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-7.
51. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.

52. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ, on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-7.
53. ESPS Group. The European Stroke Prevention Study. *Stroke* 1990; 21: 1122-39.
54. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 142: 1-13.
55. Bousser MG, Eschewege E, Hagenah M, Lefauc-Connier JM, Thibult N, Touboul D, Touboul PJ. AICLA controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14: 5-14.
56. American Canadian Co-operative Study Group. Persantine aspirin trial in cerebral ischemia: endpoint results. *Stroke* 1995; 16: 406-15.
57. Cannegieter S, Rosendaal F, Witzen A, Van Der Meer F, Vandenbroucke J, Briet E. Optimal oral anticoagulation therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333: 11-17.