

# SEKUNDARNA PREVENCIJA MOŽDANOG UDARA

---

**Knežević, Mirna**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:918562>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mirna Knežević

SEKUNDARNA PREVENCIJA MOŽDANOG UDARA

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mirna Knežević

SEKUNDARNA PREVENCIJA MOŽDANOG UDARA

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

Mentor rada: Prof.dr.sc. Lidija Tuškan-Mohar

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži 24 stranice, 1 sliku, 2 tablice, 22 literaturna navoda.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Lidiji Tuškan-Mohar na pomoći, strpljenju i savjetima pruženim prilikom pisanja ovog diplomskog rada. Hvala mojim prijateljima i kolegama koji su mi tijekom studiranja pružili puno nezaboravnih trenutaka koje ću zauvijek pamtiti. Najviše od svega, hvala mojoj majci na razumijevanju i velikoj podršci pruženoj za vrijeme studija.

## SADRŽAJ

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1.   | UVOD.....                                      | 1  |
| 2.   | SVRHA RADA.....                                | 3  |
| 3.   | MOŽDANI UDAR I NJEGOVE POSLJEDICE .....        | 4  |
| 4.   | ČIMBENICI RIZIKA .....                         | 5  |
| 5.   | PREVENCIJA.....                                | 6  |
| 5.1. | PRIMARNA PREVENCIJA.....                       | 6  |
| 5.2. | SEKUNDARNA PREVENCIJA.....                     | 7  |
| 6.   | PROMJENE NEZDRAVIH ŽIVOTNIH NAVIKA .....       | 8  |
| 7.   | LIJEČENJE PRATEĆIH BOLESTI .....               | 8  |
| 7.1. | LIJEČENJE HIPERTENZIJE .....                   | 8  |
| 7.2. | LIJEČENJE DISLIPIDEMIJE .....                  | 10 |
| 7.3. | LIJEČENJE POREMEĆAJA METABOLIZMA GLUKOZE ..... | 10 |
| 7.4. | STENOZA KAROTIDNE ARTERIJE.....                | 11 |
| 8.   | SPECIFIČNA TERAPIJA .....                      | 12 |
| 8.1. | ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI.....                 | 12 |
| 8.2. | ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI .....                 | 14 |
| 9.   | RASPRAVA .....                                 | 16 |
| 10.  | ZAKLJUČCI.....                                 | 18 |
| 11.  | SAŽETAK .....                                  | 19 |
| 12.  | SUMMARY .....                                  | 20 |
| 13.  | LITERATURA.....                                | 21 |
| 14.  | ŽIVOTOPIS .....                                | 24 |

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA:**

MU- moždani udar

IMU- ishemijski moždani udar

TIA- tranzitorna ishemijska ataka

CVB- cerebrovaskularne bolesti

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

CT- kompjutorska tomografija

MR- magnetna rezonanca

ASK- acetilsalicilna kiselina

AHA/ASA (eng. *American Heart Association/American Stroke Association*) - Američka udruga kardiologa/ Američka udruga za moždani udar

ICH (eng. *intracerebral hemorrhage*) - intracerebralno krvarenje

TEA- trombendarterektomija

FA- fibrilacija atrijska

## 1. UVOD

Moždani udar (MU), prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), definira se kao klinički sindrom koji se očituje naglim nastankom fokalnog ili globalnog moždanog deficita u trajanju dužem od 24 sata ili završava smrtnim ishodom. Njegov nastanak ima vaskularnu etiologiju i može se objasniti samo oštećenjem krvnih žila. [1,2]

Možemo ga podijeliti na ishemijski MU, koji čini otprilike 85%, i hemoragijski MU, koji čini oko 15% MU-a. [3] Ishemijski MU nastaje začepljenjem krvne žile, dok hemoragijski nastaje pucanjem krvnih žila i krvarenjem u okolno tkivo. [4] Tranzitorna ishemijska ataka (TIA) ima slične simptome kao IMU, ali za razliku od njega ima drugačiji klinički tijek i trajanje. Iako se TIA-u ranije definiralo kao klinički entitet s trajanjem simptoma kraćim od 24 sata, danas se ona procjenjuje kao kliničko stanje koje traje kraće od jednog sata prilikom kojeg ne ostavlja trajni neurološki deficit. [3]

Posljedice koje MU nosi sa sobom su raznolike, a možemo ih podijeliti na motorne ispade, kognitivna oštećenja i emocionalne promjene ličnosti i raspoloženja. Motorni ispadi prezentiraju se paralizom ili parezom ekstremiteta, smetnjama ravnoteže, mogu biti popraćeni različitim oštećenjima govora i njegovog razumijevanja, senzornim ispadima ili pak može doći do poremećaja u kontroli sfinktera i gutanja. Kognitivna oštećenja imaju kao posljedicu teškoće u razmišljanju i pamćenju. Danas je MU jedan od glavnih uzroka invaliditeta, demencije i depresije. [4]

Treba naglasiti da je MU hitno medicinsko stanje te je potrebna dobra edukacija čim većeg broja ljudi, hitan prijem, dobra povezanost i liječenje u specijaliziranim ustanovama kako bi posljedice bile čim manje, a oporavak bolesnika brži. [4] Kada govorimo o MU trebamo imati na umu da je on vodeći uzrok invalidnosti i treći uzrok smrtnosti odraslih osoba u svijetu. [1] U Hrvatskoj pak čini drugi uzrok smrtnosti i prvi invalidnosti. [4]



Unatoč napretku u dijagnostici i liječenju MU glavni pristup toj patologiji ostaje prevencija. Sekundarna prevencija uključuje prepoznavanje i liječenje pacijenata koji imaju više faktora rizika te liječenje i kasniju neurorehabilitaciju bolesnika s već preboljenim MU. Njezin glavni cilj je sprečavanje ponovnog razvoja MU-a. [2]

## **2. SVRHA RADA**

Moždani udar predstavlja značajan javno-zdravstveni i socijalno-ekonomski problem kako u Hrvatskoj tako i u svijetu. Razlozi tomu leže u činjenici da MU pogađa sve više mlađu, još uvijek radno aktivnu populaciju, u visokim troškovima liječenja, invaliditetu bolesnika i dugotrajnoj neurorehabilitaciji. Osobe koje su preboljele MU često ostaju trajno radno onesposobljene ili u potpunosti ovisne o pomoći drugih.

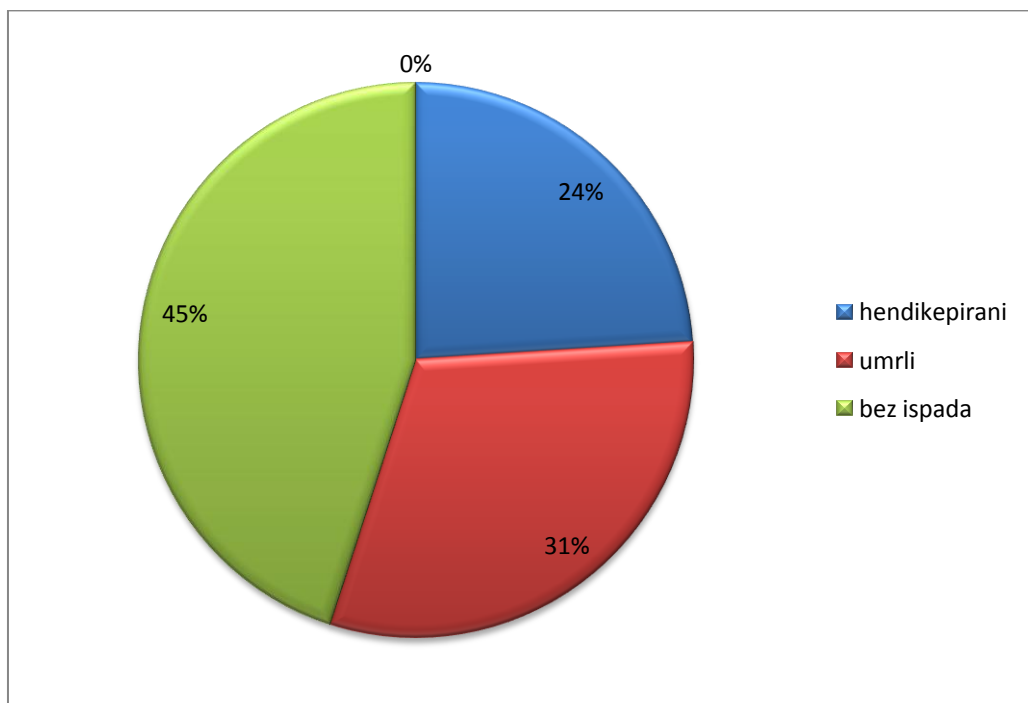
Svrha ovog rada je prikazati glavne smjernice djelovanja i sprečavanja ponovnog razvoja MU-a i njegovih posljedica te načine pristupa bolesnicima visokog rizika.

### 3. MOŽDANI UDAR I NJEGOVE POSLJEDICE

Cerebrovaskularne bolesti (CVB) su poremećaji multifaktorijalnog karaktera kod kojih različiti etiološki i rizični čimbenici doprinose razvoju bolesti.

Procjenjuje se da 250 000 osoba doživi neki oblik MU svake godine u Europi. [3] Od toga 75% osoba doživi po prvi puta MU, a ostatak čine recidivi prijašnjih udara. [1] Nadalje, 30% bolesnika umire unutar jedne godine nakon MU-a. Sam ishod nakon preboljelog MU-a ovisi o tipu MU-a i podtipu IMU-a. [3]

Grafikon 1. Stanje bolesnika godinu dana nakon moždanog udara



Najveći prediktori recidiva MU su: vrsta MU-a, ranije TIA-e, hipertenzija, fibrilacija atrijska, bolest srčanih zalistaka, hiperglikemija, muški spol i konzumacija alkohola.

#### 4. ČIMBENICI RIZIKA

Čimbenici rizika za nastanak MU-a su bolesna stanja, osobine ili navike koje su evidentne kod pojedinaca, skupine ili cijele zajednice. Oni svojim djelovanjem povećavaju vjerojatnost nastanka MU bolesti te utječu na njezin tijek. Postojanje više čimbenika rizika, dužina njihova trajanja i izraženost same pojave u korelaciji je sa pojavom CVB. Čimbenike rizika za MU dijelimo na one koje možemo modificirati i one koje ne možemo. [1]

Tablica 1. Čimbenici rizika za nastanak moždanog udara

| Čimbenici rizika na koje možemo utjecati   | Čimbenici rizika na koje ne možemo utjecati   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>✓ arterijska hipertenzija</li><li>✓ pušenje</li><li>✓ konzumacija droga</li><li>✓ prekomjerna tjelesna masa</li><li>✓ fizička neaktivnost</li><li>✓ dislipidemija</li><li>✓ dijabetes melitus</li><li>✓ bolesti srca i perifernih krvnih žila</li><li>✓ hiperkoagulabilna stanja (povišen fibrinogen)</li><li>✓ uzimanje kontraceptiva</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>✗ životna dob</li><li>✗ spol</li><li>✗ genski čimbenici (MU u obitelji, rasa)</li></ul> |

Glavna zadaća kod redukcije učestalosti MU i njegovih posljedica je smanjenje i uklanjanje njegovih čimbenika rizika. Čimbenici rizika koji se povezuju s MU su brojni, a najčešći i dobro dokumentirani su hipertenzija, povišeni serumski lipidi, fibrilacija atrijska, stenoza karotide, dijabetes, nedostatak fizičke aktivnosti, neprikladna prehrana te konzumacija alkohola i pušenje. U novije vrijeme, sve se više pažnje posvećuje novim čimbenicima rizika među koje spadaju povećani indeks tjelesne mase, povećani opseg bokova, infekcije i upale, hiperhomocisteinemija i genski faktori. Razlog tome leži u činjenici da se konvencionalnim čimbenicima rizika ne može objasniti trećina nastalih MU-a. Najznačajniji među čimbenicima

rizika i dalje ostaju hipertenzija i hiperlipoproteinemija, osobito hiperkolesterolemija. Široko su rasprostranjeni u populaciji te danas posjedujemo dobru i učinkovitu terapiju za njih. Stoga na njih možemo adekvatno djelovati i na taj način smanjiti rizik za nastanak MU-a kod osobe koja boluje od navedenih stanja. [5]

## **5. PREVENCIJA**

Kada govorimo o prevenciji, razlikuje se primarna i sekundarnu prevencija. Oba pristupa se preklapaju i komplementarni su u uspješnoj prevenciji MU. Primarna prevencija uključuje mjere koje se poduzimaju s ciljem sprečavanja MU u asimptomatskih osoba dok se u sekundarnoj prevenciji poduzimaju sve mjere identifikacije i modifikacije rizičnih čimbenika koji su doveli do MU ili TIA-e s ciljem da se spriječe recidivi.

### **5.1. PRIMARNA PREVENCIJA**

U primarnu prevenciju ubrajamo mjere koje obuhvaćaju velik broj ljudi, tzv. masovni pristup. Tu spada edukacija široke populacije kroz javne medije, organiziranje akcija redovnih kontrola krvnog tlaka, šećera u krvi, ukazivanje na štetnosti pušenja, pravilnu prehranu te ukazivanje na redovito kretanje i fizičku aktivnost. [1]

Sve se češće, pod pravilnom prehranom, spominje mediteranska prehrana. Brojna ispitivanja potvrdila su njezin preventivni učinak na pojavnost raznih bolesti, između ostalog i kardiovaskularnih. Ustanovljeno je da ona učinkovito smanjuje razinu LDL kolesterola, glukoze u krvi, opsega struka te da značajno poboljšava funkciju endotela. [6]

## 5.2. SEKUNDARNA PREVENCIJA

Kada govorimo o sekundarnoj prevenciji zapravo govorimo o liječenju i rehabilitaciji bolesnika koji su preboljeli MU ili TIA-u u svrhu sprečavanja recidiva. To se postiže primjenom svih mjera iz primarne prevencije kao što su promjena stila života, redukcija čimbenika rizika te uvođenjem ciljane terapije (antiagregacijska terapija, antikoagulantna terapija) i/ili operacijskim zahvatima na krvnim žilama.

Sekundarna prevencija povećava stopu preživljavanja, poboljšava kvalitetu života i smanjuje pojavu ponovnog MU. Ranije je spomenuto kako sekundarna prevencija ima za cilj spriječiti ponovni nastanak MU. Vrlo je važno da osoba prima adekvatnu terapiju i da se liječi ukoliko ima hipertenziju, dijabetes, dislipidemiju, fibrilaciju atriya i druge srčane bolesti. [4]

Unutar prvih 90 dana postoji najveći rizik za ponovnu pojavu IMU-a ili TIA-e koji iznosi oko 20%. Nakon toga razdoblja učestalost pojavljivanja iznosi 5%. Važna činjenica je i da unutar prva dva dana i do 50% bolesnika s TIA-om razvija IMU. [1]

Infarkt mozga ili TIA nastataju zbog različitog broja etiopatogenetskih mehanizama. Ukoliko se uspije odrediti točan mehanizam nastanka može se bolje predvidjeti ishod te odrediti adekvatna terapija. Stoga je zadatak ustanoviti jedan od osnovnih mehanizama nastanka IMU-a ili TIA-e: makroangiopatiju, mikroangiopatiju odnosno kardioemboliju. Prethodna tri mehanizma zajedno čine 95% uzroka. Ovisno o tipu preboljelog MU-a u sekundarnoj prevenciji primjenjuje se i specifična terapija. [1]

## **6. PROMJENE NEZDRAVIH ŽIVOTNIH NAVIKA**

Prvi korak, a ujedno i najteži u prevenciji, je promjena nezdravog načina života. To uključuje prestanak pušenja, promjenu prehrane i redukciju tjelesne težine te povećanje tjelesne aktivnosti. [4]

Promjena životnog stila može biti izuzetno učinkovit način borbe protiv nastanka samog MU-a. Tako povećana tjelesna masa nosi približno isti rizik za razvoj MU-a kao i povišeni kolesterol dok fizička neaktivnost pospješuje rizik za pojavu 50%-tne asimptomatske stenozе unutarnje karotidne arterije. [1]

## **7. LIJEČENJE PRATEĆIH BOLESTI**

### **7.1. LIJEČENJE HIPERTENZIJE**

Liječenje hipertenzije jedan je od najvažniji postupaka kod sekundarne prevencije IMU-a. Hipertenzija se definira kao povećanje sistoličkog krvnog tlaka 140 mm Hg i/ili dijastoličkog krvnog tlaka 90 mmHg. Njezina prevalencija kod osoba koje su prethodno preboljele IMU iznosi približno 70%. Prvu liniju liječenja hipertenzije nakon preboljelog MU-a čine tiazidski diuretici, blokatori kalcijevih kanala, ACE – inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora. Beta blokatori čine drugu liniju liječenja zbog smanjenog preventivnog učinka unatoč podjednakoј redukciji krvnog tlaka. [7,8]

U studiji HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), pokazalo se da korištenjem ramiprila (ACE inhibitora) u kombinaciji s drugom medicinskom terapijom, uključujući antiagregacijsku, dolazi do redukcije relativnog rizika za pojavu MU-a, smrti i infarkta miokarda za 32% u usporedbi s placebom. Svega 40% efikasnosti ramiprila može se pridodati

njegovom efektu na sniženje krvnog tlaka te se pretpostavlja da posjeduje protektivni učinak na endotel. [9]

U PROGRESS ( Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) studiji koristili su se perindopril i indapamid. Kombinacijom ACE inhibitora i tiazidskog diuretika, krvni tlak kod ispitanika se prosječno smanjio za 9/4 mmHg, a time i relativni rizik za nastanak MU-a za 28%. Kombiniranom terapijom postignuta je veća redukcija rizika. [10]

Meta analiza 10 randomiziranih studija potvrdila je da antihipertenzivi smanjuju rizik od recidiva MU-a. Studije su bile publicirane kroz 2009. godinu i uspoređivale su terapiju za hipertenziju s placebo ili bez terapije. Rezultati su pokazali da liječenje antihipertenzivima značajno pridonosi smanjenju recidiva MU-a. Liječenje ovim lijekovima također je pokazalo i smanjenje rizika od infarkta miokarda i svih vaskularnih događaja. [11]

Sve smjernice ukazuju na važnost promjene načina života. Kod hipertenzije, osim uvođenja medikamentne terapije, potrebno je reducirati težinu, povećati konzumaciju voća i povrća, reducirati unos soli, limitirati konzumaciju alkohola te povećati fizičku aktivnosti. [7]

Prema smjernicama koje propisuje AHA/ASA početak terapije indiciran je kod prethodno neliječenih pacijenata sa IMU ili TIA koji su, nakon prvih nekoliko dana, imali vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka  $\geq 140$  mm Hg i/ili dijastolički krvni tlak  $\geq 90$  mmHg. Za bolesnike koji imaju manje vrijednosti krvnog tlaka nije dokazana učinkovitost antihipertenzivne terapije. Povratak na antihipertenzivnu terapiju indiciran je kod bolesnika kod kojih je poznata hipertenzija u cilju prevencije recidiva MU i prevencije ostalih vaskularnih poremećaja. Ciljevi za postizanje ciljanih vrijednosti tlaka trebali bi se individualizirati, ali bi bilo poželjno postići vrijednosti sistoličkog tlaka ispod 140 mmHg i dijastoličkog ispod 90mmHg. Kod korištenja antihipertenzivnih lijekova prednost se daje diureticima i kombinaciji diuretika sa ACE inhibitorima. Odabir specifičnog lijeka trebao bi biti individualan s obzirom na



farmakološka svojstva, mehanizam djelovanja i bolesnikovo stanje za koje je određeni lijek indiciran. [7]

## 7.2. LIJEČENJE DISLIPIDEMIJE

Sniženje vrijednosti LDL kolesterola ima važnu ulogu u smanjenju rizika za razvoj recidiva IMU i TIA-e. Nekoliko kliničkih ispitivanja pokazalo je da su statini efikasni u smanjenju rizika za pojavu MU-a bez rizika za pojavu ICH.

U studiji SPARCIL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) sudjelovalo je 4731 bolesnika s moždanim udarom ili TIA-om. Kroz 5-godišnji period praćenja, primjenom 80 mg atorvastatina, smanjenje rizika iznosilo je 2.2%. U HPS (Heart Protection Study) studiji, provedenoj na 3200 bolesnika, uočeno je da se primjenom simvastatina smanjuje 25% rizik za MU. [12, 13]

Smjernice preporučaju uvođenje statina u terapiju bolesnika koji su imali IMU ili TIA-u aterosklerotske etiologije i čija je razina LDL kolesterola  $\geq 100$  mg/dL s ili bez dokaza druge aterosklerotske CVB. Njihova upotreba preporučena je i kod osoba s razinom LDL kolesterola  $\leq 100$  mg/dL, a koji nemaju dokazano prisustvo druge kliničke aterosklerotske CVB. [7]

## 7.3. LIJEČENJE POREMEĆAJA METABOLIZMA GLUKOZE

Primarne poremećaje u metabolizmu glukoze dijelimo na dijabetes tip 1 i dijabetes tip 2. Oba poremećaja dijagnosticiraju se mjerenjem glukoze u krvi, HbA<sub>1c</sub> i simptomima hiperglikemije. Normalna vrijednost glukoze je ispod 5.6 mmol/L. Dijabetes se definira kada

je HbA<sub>1c</sub> veći 5.5%, razina glukoze u krvi veća od 7.0 mmol/L, te ukoliko je postprandijalna razina glukoze veća od 11.1 mmol/L. [7]

Smjernice propisuju da bi svi pacijenti nakon TIA-e ili IMU-a trebali biti podvrgnuti testovima za mjerenje poremećaja metabolizma glukoze. Izbor testa ovisi o kliničkoj procjeni no generalno najprikladniji test izbora je HbA<sub>1c</sub>. [7]

Iako ni jedan lijek nije dokazao rizik smanjenja makrovaskularnih poremećaja, preliminarni rezultati dokazuju moguće učinke kod metformina i pioglitazona. [7,14]

#### 7.4. STENOZA KAROTIDNE ARTERIJE

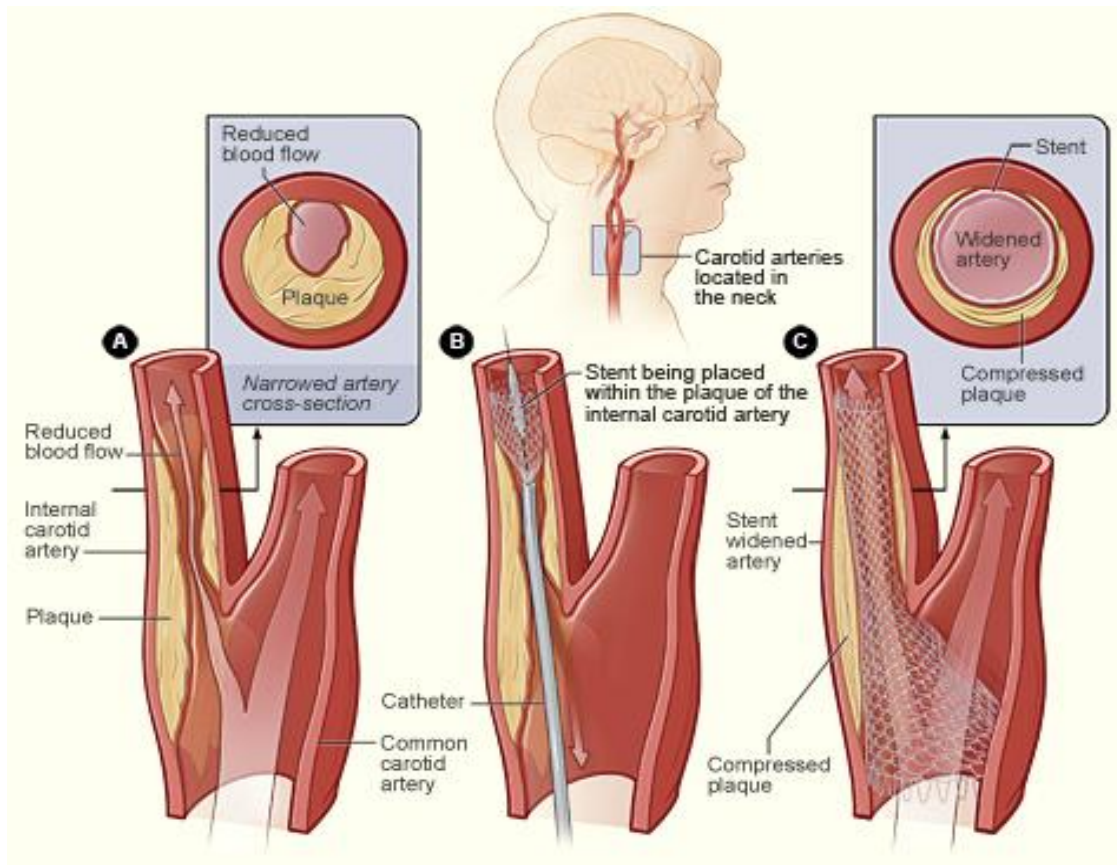
Podlogu nastanka stenozе karotidne arterije najčešće čini arteroskleroza. Rizik za razvoj hipoperfuzije i mogućnost nastanka MU nastaje kad stupanj stenozе karotidne arterije premaši 75%. Ovaj proces može potrajati godinama što omogućava razvoj kolateralne cirkulacije. Zahvaljujući tome, dio bolesnika s okluzijom karotidne arterije ostaje asimptomatski. [1]

Optimalno medicinsko liječenje pokazala je primjena antiagregacijske terapije, statina i stroga redukcija čimbenika rizika. [15]

Metode liječenja značajne stenozе karotidne arterije, među kojima su postavljanje stenta ili karotidna trombendarterektomija (TEA), pokazale su se uspješnim. Nakon MU-a optimalno vrijeme za kiruršku revaskularizaciju je unutar 14 dana od njegove pojave. [1,3]

Karotidna angioplastika i postavljanje stenta manje je invazivna metoda koja skraćuje vrijeme oporavka. Prema smjernicama karotidna TEA preporučuje se kod bolesnika koji su unutar 6 mjeseci imali IMU ili TIA-u, a kod kojih je dokazana značajnija ipsilateralna stenozа (70-99%), u centrima gdje je perioperativni rizik manji od 6% s očekivanim trajanjem života od najmanje pet godina. Kada je razina stenozе manja od 50% karotidna angioplastika i TEA

nisu preporučeni. Ukoliko je razina stenozе 50-69% karotidna TEA se preporučа ovisno o bolesnikovoj dobi, spolu i pratećim komorbiditetima. [7]



Slika 1. Postavljanje stenta, preuzeto sa [16]

## 8. SPECIFIČNA TERAPIJA

### 8.1.ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI

U ovu skupinu lijekova ubrajamo aspirin, klopidogrel, dipiridamol i tiklopidin. Oni su se pokazali veoma uspješnim u sekundarnoj prevenciji jer se pokazalo da smanjuju učestalost vaskularnih incidenata i samog moždanog udara za 25% . [17]

Acetilsalicilna kiselina (ASK, aspirin) primjenjuje se najduže, više od stoljeća, s najviše kliničkih pokusa te je najbolje proučeni lijek u prevenciji MU-a. Aspirin inaktivira ciklo-oksigenazu i tako sprječava sintezu tromboksana (TXA<sub>2</sub>) u trombocitima koji dovodi do njihove agregacije. Aspirin u dozi od oko 100 mg dnevno svojim djelovanjem znatno smanjuje rizik od recidiva moždanog udara. [18]

Aspirin, u usporedbi s placebom, smanjuje relativni rizik od vaskularnih poremećaja za 15% te nije dokazano da povećanje njegove doze dovodi do boljeg učinka. Nuspojave aspirina uključuju moguća gastrointestinalna krvarenja i gastrointestinalne tegobe. [18]

Tiklopidin je tienopiridinski derivat koji inhibira adenzin-difosfataznu agregaciju trombocita. Pokazao je smanjenje recidiva od MU za 9% u odnosu na aspirin. Njegova preporučena doza iznosi 250 mg, dva puta dnevno. Nuspojave uključuju proljev, svrbež i reverzibilnu agranulocitozu te je potrebno praćenje krvne slike. [18]

Klopidogrel je također tienopiridinski derivat i srodan je tiklopidinu. Nešto je učinkovitiji od aspirina uz slične nuspojave. Indiciran je kao lijek izbora u visokorizičnih bolesnika kao i u onih koji ne podnose aspirin ili su na njega rezistenti. Dvojna terapija aspirin + klopidogrel nije pokazala veću učinkovitost u sekundarnoj prevenciji moždanog udara. [19]

Dipiridamol inhibira cikličku fosfodiesterazu, blokira ponovno preuzimanje adenzina i time sprječava agregacija trombocita. U sekundarnoj prevenciji primjenjuje se u kombinaciji s aspirinom (aspirin 25 mg + dipiridamol 200 mg, dva puta dnevno) jer se na taj način povećava njegova učinkovitost. [19]

## 8.2. ANTIKOAGULANTNI LIJEKOVI

Mnoga klinička istraživanja pokazala su da je peroralna antikoagulantna terapija veoma efikasna kako u primarnoj tako i u sekundarnoj prevenciji kardioembolijskog MU-a. [7]

Fibrilacija atriya (FA) postaje sve učestalija s godinama života te je rangirana kao vodeći uzrok srčanih aritmija u starijoj dobi. Glavna posljedica fibrilacije atriya je kardioembolijski IMU. Rizik od pojave MU kod osoba sa fibrilacijom atriya može se procijeniti putem prediktivne tablice CHADS<sub>2</sub> kojom se procjenjuje rizik ponovnog nastanka MU-a u godinu dana kod bolesnika sa FA. Procjena se vrši bodovanjem za postojeće bolesnikovo stanje: kongestivno zatajenje srca (1 bod) , hipertenziju (1 bod), dob  $\geq 75$  (1 bod), dijabetes (1 bod) te MU ili TIA-u (2 boda) što je prikazano u tablici 2. Bodovi se zbrajaju te se procjenjuje rizik na način prikazan u tablici 3. [7]

Tablica 2. CHADS<sub>2</sub> - kriteriji rizika

|                | CHADS <sub>2</sub> - kriteriji rizika | Bodovi |
|----------------|---------------------------------------|--------|
| C              | Kongestivno srčano zatajenje          | 1      |
| H              | Hipertenzija                          | 1      |
| A              | Dob $\geq 75$                         | 1      |
| D              | Dijabetes                             | 1      |
| S <sub>2</sub> | MU/ TIA                               | 2      |

Tablica 3. CHADS<sub>2</sub> Skor

| CHADS2 skor | Rizik      | Godišnji rizik MU (%) |
|-------------|------------|-----------------------|
| 0           | Nizak      | 1.9                   |
| 1           | Nizak      | 2.8                   |
| 2           | Srednji    | 4                     |
| 3           | Visok      | 5.9                   |
| 4           | Vrlo visok | 8.5                   |
| 5           | Vrlo visok | 12.5                  |
| 6           | Vrlo visok | 18.2                  |

Brojne kliničke studije pokazale su da varfarin ima superioran terapijski učinak u prevenciji tromboembolije kod bolesnika sa nevalvularnom FA. [20] Zbog uske terapijske širine i činjenice da mnogi čimbenici modificiraju njegovo djelovanje kao što je određena hrana i interakcije s drugim lijekovima, varfarin iziskuje praćenje njegove učinkovitosti pomoću međunarodnog normaliziranog omjera za protrombin (engl. International Normalized Ratio, INR) kao i česte promjene terapijske doze. Kao odgovor na to proizvedeno je nekoliko novih oralnih antikoagulansa uključujući inhibitore trombina (dabigatran) i inhibitore faktora Xa (rivaroxaban). Za razliku od varfarina za kojeg postoji antidot vitamin K, kod novih oralnih antikoagulansa to nije slučaj. Ipak kratko poluvrijeme života ovih lijekova pruža jedan oblik zaštite. [7]

## 9. RASPRAVA

Dugo je već poznato da liječenje hipertenzije i hiperkolesterolemije igra veliku ulogu u sekundarnoj prevenciji MU. U novije vrijeme rezultati randomiziranih kliničkih studija pokazali su da je smanjenje krvnog tlaka i razine kolesterola povezano sa značajnim smanjenjem učestalosti MU. Hipertenzija je i dalje izuzetno važan čimbenik rizika na kojeg možemo utjecati. Smanjenjem sistoličkog krvnog tlaka za 10 mmHg, za trećinu se smanjuje rizik pojave MU. Nažalost, adekvatna kontrola krvnog tlaka uspije se postići samo u četvrtine bolesnika. Smatra se da nove generacije antihipertenziva, smanjenjem krvnog tlaka, smanjuju rizik za pojavu MU. ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora poboljšavaju funkciju endotela i time usporavaju progresiju ateroskleroze. Antagonisti kalcijevih kanala visoko su lipofilni te imaju antioksidativni učinak. Amlodipin, lacidipin i nifedipin imaju potencijalno anti-aterosklerotski učinak. [21]

Statini svojim utjecajem na razinu kolesterola imaju učinak na smanjenje nastanka MU. Snižavanjem razine kolesterola statini potiču vazodilataciju, stabiliziraju aterosklerotski plak, utječu na upalni odgovor endotelne stanice te reduciraju prijanjanje trombocita na rupturirani plak. Isto tako, ograničavaju akumulaciju upalnih stanica i inhibiraju proliferaciju glatkih mišićnih stanica te poboljšavaju endotelno-vaskularnu funkciju. Iz navedenog, možemo pretpostaviti da šira upotreba novih antihipertenziva i statina može značajno smanjiti pojavu MU. [21]

Dijabetes je poznati čimbenik rizika za sve vaskularne poremećaje, pa tako i IMU. Osobe koje boluju od dijabetesa tipa 2 često imaju pridružene poremećaje u vidu hipertenzije, hiperlipidemije i pretilosti te je kod njih prisutna ranija pojava kardiovaskularnih bolesti i IMU. Kod ovih bolesnika potreban je multidisciplinarni pristup. To podrazumijeva adekvatan način prehrane, uvođenje prilagođene tjelesne aktivnosti te dobru kontrolu glikemijskog indeksa. [21]

Učestalost stenozе karotidne arterije među IMU-om i TIA-om doseže i do 20%. Ona je potencijalni uzrok MU-a te je zbog toga njezino prepoznavanje i liječenje od iznimne važnosti. Kod pacijenata sa stenozom karotidne arterije indicirano je liječenje čimbenika rizika poput hipertenzije, dislipidemije i dijabetesa te reduciranje loših životnih navika, prvenstveno pušenja. U terapiji se koriste statini i antriagregacijska terapija koju čine aspirin, kombinacija aspirina i dipiridamola te klopidogrel. Ukoliko je kod osobe prisutna značajna stenozа karotidne arterije potrebno je razmotriti različite metode liječenja. U njih ubrajamo medikamentoznu terapiju, karotidnu TEA-u i endovaskularni zahvat - karotidnu angioplastiku odnosno postavljanje stenta. Izbor bolesnika za kirurške ili endovaskularne zahvate provodi se individualno za svakog pojedinog pacijenta. Kirurški zahvati provode se samo u centrima gdje je perioperativni rizik komplikacija manji od 6%. [15]

Kad govorimo o FA, antikoagulantna terapija ostaje glavni načini prevencije ponovnog nastanka kardioembolijskog MU. Varfarin je najčešći lijek koji se propisuje za ovo stanje jer se pokazalo da smanjuje 40% više rizika u odnosu na antiagregacijske lijekove. U novije vrijeme, uz njega su se pojavili novi peroralni antikoagulansi. Pokazalo se da su jednako učinkoviti i da pokazuju manje nuspojave. [21]

Antiagregacijska terapija koristi se kod bolesnika sa moždanom makroangiopatijom i moždanom mikroangiopatijom u čijoj podlozi se nalazi ateroskleroza. Antiagregacijsku terapiju koja se najviše primjenjuje čine aspirin kao monoterapija, aspirin u kombinaciji sa dipiridamolom i monoterapija klopidogrelom. Svi navedeni lijekovi, u monoterapiji ili kombinaciji zadovoljavajuće su opcije u sekundarnoj prevenciji. [22]



## 10. ZAKLJUČCI

- Napredak farmaceutske industrije i dijagnostike donio je bolji pristup ne samo u liječenju MU-a, već i u njegovoj prevenciji.
- Prevencija je najbolji način pristupa MU-u. Ona se prvenstveno orijentira na prepoznavanje čimbenika rizika te njihovo uklanjanje ili reduciranje.
- MU je klinička dijagnoza sa puno etioloških podskupina koje se ponekad preklapaju.
- Identitet čimbenika rizika dobro je poznat, a njihovo liječenje dostupno.
- Sekundarna prevencija je kombinacija raznolikih pristupa s ciljem sprečavanja ponovne pojave MU-a.
- Važno je promijeniti loše navike kao što je pušenje i prekomjerno konzumiranje alkohola te provoditi zdrav stil života, koristiti mediteransku prehranu, povećati fizičku aktivnost.
- U sekundarnoj prevenciji, ovisno o subtipu MU-a, primjenjuju se specifični lijekovi, antiagregacijski ili antikoagulantni lijekovi.
- Moždani udar kao bolest može se kontrolirati i uvelike prevenirati. Mjerama sekundarne prevencije može se smanjiti rizik ponovnog javljanja MU-a.

## 11. SAŽETAK

Moždani udar jedan je od glavnih uzroka smrti i invaliditeta u svijetu koji sa sobom nosi brojne posljedice. Iako je došlo do napretka u dijagnostici i liječenju, danas je glavni pristup kod njega prevencija. Sekundarna prevencija primjenjuje se kod osoba koje su preboljele MU ili TIA-u s ciljem sprječavanja ponovnog recidiva. Među najznačajnije čimbenike rizika ubrajaju se hipertenzija, dislipidemija, fibrilacija atrijska, karotidna stenoza i dijabetes. Prvi korak u prevenciji je promjena nezdravog načina života. To uključuje prestanak pušenja, promjenu prehrane i redukciju tjelesne težine te povećanje tjelesne aktivnosti. Ukoliko osoba ima prateću bolest koja je povezana s razvojem MU, uvodi se ciljana terapija. Tako se kod liječenja hipertenzije prednost daje diureticima i kombinaciji diuretika sa ACE inhibitorima dok se liječenje dislipidemije provodi uvođenjem statina. Kod stenozе karotidne arterije optimalno liječenje postiže se primjenom antiagregacijske terapije, uvođenjem statina i strogom redukcijom čimbenika rizika. Ukoliko je prisutna značajna stenoza karotidne arterije, indicirana je karotidna TEA ili se provodi endovaskularni zahvat. Aspirin, klopidogrel, dipiridamol i tiklopidin spadaju u skupinu antiagregacijskih lijekova, svojim djelovanjem smanjuju učestalost vaskularnih incidenata i samog MU-a. Peroralna antikoagulantna terapija veoma je učinkovita u prevenciji kardioembolijskog MU-a koji je najčešće uzrokovan fibrilacijom atrijskom. Najbolji terapijski učinak postiže se varfarinom. Ipak zbog njegove uske terapijske širine i nuspojava proizvedeni su novi oralni antikoagulansi.

Ključne riječi: moždani udar, sekundarna prevencija, čimbenici rizika

## 12. SUMMARY

A stroke is one of the major death and disability causes in the world and has many consequences. Even though there has been a lot of progress in diagnostics and treatment, the main approach today is prevention. Secondary prevention can be used in people who have already had a stroke or TIA in order to prevent its relapse. The most important risk factors are hypertension, dyslipidemia, atrial fibrillation, carotid stenosis and diabetes. The first prevention step is to change the way of life which includes diet changes, reduction of body weight, increasing physical activity and quitting smoking. A more targeted therapy is used in people who have an accompanying disease. Therefore, diuretics and combination of diuretics and ACE inhibitors are used in treating hypertension, while dyslipidemia is treated with statins. An optimal treatment in carotid artery stenosis includes antiplatelet therapy, statins and a strict reduction of risk factors. Placing a stent or a carotid thrombendarterectomy is indicated if there is a significant level of carotid artery stenosis. Aspirin, clopidogrel, dipyridamole and ticlopidine, as representatives of platelet antiaggregation group of medications, decrease the frequency of vascular incidents and the stroke itself. Peroral anticoagulant therapy is proven to be very effective in preventing a cardioembolic stroke which is primarily caused with atrial fibrillation. In those cases, the best therapeutical effect is achieved with warfarin. However, due to its narrow therapeutic range and its side effects new oral anticoagulant drugs have been manufactured.

Key words: stroke, secondary prevention, risk factors

### 13. LITERATURA

1. Vesna Brinar i suradnici, Neurologija za medicinare, Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
2. Hrvatski časopis za javno zdravstvo, vol 7, broj 28, 7. listopada 2011.
3. Vida Demarin, Stroke, Periodicum biologorum, vol. 114, No 3, 237–238, 2012
4. Vida Demarin, Vanja Bašić Kes, Klinički put za moždani udar, Medix br. 86 – veljača 2010.
5. Vida Demarin, Stroke prevention, Acta clin croat, Vol. 49, (Suppl) No. 2, 2010.
6. Vida Demarin, Marijana Lisak and Sandra Morović. Mediterranean diet in healthy lifestyle and prevention of stroke. Acta clin croat 2011; 50:67-77 Review
7. AHA/ASA guideline, guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack preuzeto sa: <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2014/04/30/STR.000000000000024.full.pdf+html> , 24.2.2015.
8. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. Neurology. 2004; 62:569–573.
9. 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 Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000 Jan 20;342(3):145-53.
10. PROGRESS collaborative group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet, 2001;358:1033-1041.

11. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, Wang J. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res.* 2009;32:1032–1040.
12. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549–559.
13. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals. A randomized placebo controlled trial, *Lancet* 2002;360:7-22.
14. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefčbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279–1289.
15. Arijana Lovrencic-Huzjan, Tatjana Rundek, Michael Katsnelson. Recommendations for management of patients with carotid stenosis, Hindawi Publishing Corporation, Stroke research and treatment, volume 2012, article ID 175869, 12 pages, doi:10.1155/2012/175869

16. Carotid Stents - Peripheral Vascular Disease Treatments;  
[http://www.wkhs.com/Heart/Services/Peripheral\\_Vascular\\_Disease\\_Treatments/Carotid\\_Stents.aspx](http://www.wkhs.com/Heart/Services/Peripheral_Vascular_Disease_Treatments/Carotid_Stents.aspx); preuzeto: 6.6.2015.
17. Knjiga sažetaka - Simpozij Kardiovaskularno zdravlje 2007. - Javnozdravstveni aspekti sekundarne prevencije i rehabilitacije, Medicinska naklada Zagreb
18. H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, P.K. More, Farmakologija, Golden marketing-Tehnička knjiga, Zagreb 2006.
19. Hans-Christoph Diener, Christian Weimar, and Ralph Weber; Antiplatelet therapy in secondary stroke prevention – state of the art, *J Cell Mol Med.* 2010 Nov; 14(11): 2552–2560. Published online 2010 Jan 29. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01163.x
20. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation., *Ann Intern Med.* 2007;146:857–867.
21. Vida Demarin, Sandra Morović, Tatjana Rundek. Current trends in stroke management. Rad 517. *Medical Sciences*, 39 (2013) : 9-33
22. Tatjana Rundek, Vanja Bašić-Kes, Sandra Morović and Vida Demarin; Update on Antithrombotic Agents in Secondary Stroke Prevention, *Acta clin croat* 2011; 50:101-106 Review

## **14. ŽIVOTOPIS**

Mirna Knežević rođena je 16. travnja 1990. godine u Rijeci. Nakon završetka Osnovne škole Nikola Tesla, 2005.godine, upisuje Gimnaziju Andrije Mohorovičića u Rijeci. Srednjoškolsko obrazovanje završava 2009. godine. Iste godine upisuje studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.