

Primarna prevencija moždanog udara

Primary Stroke Prevention

LIDIJA ŠAPINA

Opća bolnica „Dr. J. Benčević“, Slavonski Brod

SAŽETAK — Moždani udar tradicionalno definiramo kao infarkt tkiva središnjega živčanog sustava. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije moždani udar je klinički sindrom vaskularne etiologije koji se očituje naglim nastankom žarišnoga ili difuznoga moždanog deficita trajanja dužeg od 24 sata, a koji može završiti smrću. Moždani udar jedan je od tri najčešća uzroka smrti u svijetu i vodeći uzrok trajnoga funkcionalnog oštećenja. Oko 85 % svih moždanih udara uzrokovano je ishemijskim, a oko 15 % uzrokovano je hemoragijskim. Mijenja živote ne samo onih koji dožive moždani udar već i njihovih obitelji i drugih skrbnika. Više od polovice osoba s komorbiditetima smatra da je veliki moždani udar gori od smrti upravo zbog posljedica: psihičkog, kognitivnog i tjelesnog invaliditeta. Unatoč pojavi reperfuzijskih terapija za odabrane pacijente s akutnim ishemijskim moždanim udarom, učinkovita prevencija ostaje i dalje najbolji pristup za smanjenje rizika od moždanog udara.

KLJUČNE RIJEČI: moždani udar, moždano krvarenje, primarna prevencija, terapija, čimbenici rizika

SUMMARY — Stroke is customarily defined as an infarction of the central nervous system. As defined by the World Health Organization, stroke is a clinical syndrome of vascular etiology that manifests itself in the sudden development of a focal neurologic deficit lasting more than 24 hours, and which can result in death. Stroke is one of the three most prevalent causes of death in the world and the leading cause of permanent functional impairment. About 85% of all strokes are caused by ischemia and about 15% are caused by hemorrhage. It transforms the lives not only of those who have suffered from it, but also that of their families and caregivers. More than half of those with comorbidities believe that a major stroke is worse than death because of its consequences: mental, cognitive and physical disability. Despite the development of reperfusion therapies for patients with acute ischemic stroke, proper prevention remains the best approach to reduce the risk of stroke.

KEY WORDS: stroke, cerebral hemorrhage, primary prevention, therapy, risk factors



Uvod

Primarna prevencija primjenjuje se kod osoba koje nisu doživjele niti imale naznaka moždanog udara, ali imaju čimbenike rizika za moždani udar. Istodobno, preporuke koje vrijede za prevenciju moždanog udara, vrijede i za prevenciju srčanog udara i liječenje periferne arterijske bolesti. Primarna prevencija ishemijskoga moždanog udara uključuje: modifikaciju životnog stila, zdravu prehranu i dijetalne mjere, liječenje arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, poremećaja metabolizma masnoća, prestanak uzimanja alkohola, antiagregacijsku terapiju za bolesnike visokog rizika za vaskularne incidente i antikoagulantnu terapiju kod bolesnika s dokazanom atrijskom fibrilacijom.

Određeni čimbenici rizika za moždani udar specifični su za ženski spol kao oralni kontraceptivi i hormonska nadomjesna terapija sukladno provedenim znanstvenim istraživanjima.

Na određene čimbenike rizika za moždani udar ne možemo djelovati primarnom prevencijom: dob, spol, rasa/etnička pripadnost, niska porođajna masa i genetski čimbenici. Djelomično možemo utjecati na stres koji povećava učestalost moždanog udara, posebice kronični stres zato što po-

visuje krvni tlak, mijenja metabolizam glukoze i masnoća. Moguće je primijeniti dva glavna pristupa u prevenciji moždanog udara:

1. smanjiti čimbenike rizika za moždani udar kod visokorizičnih pojedinaca – tu strategiju obično uvode zdravstveni profesionalci kao što su kliničari i medicinske sestre,
2. populacijski pristup – smanjiti čimbenike rizika u općoj populaciji – tu strategiju uvode vlade ili zdravstvene organizacije (1).

Kliničke studije dokazale su da 10 vaskularnih rizičnih čimbenika i popratnih bolesti predstavlja 90 % rizika za moždani udar, a mijenjanje, kontroliranje i liječenje većine od njih predstavlja primarnu prevenciju moždanog udara. Bolesnici često ne prihvaćaju liječničke savjete, stoga je najjednostavnije objasniti i postići suradnju ako ih se jednostavno uputi da mjere i kontroliraju krvni tlak, razinu šećera i masnoća u krvi te da mjere puls i u slučaju vrtoglavice ili osjećaja lupanja srca učine elektrokardiogram (EKG) (2, 3).

Čimbenici rizika na koje možemo utjecati

Modifikacija životnog stila

Modifikacija životnog stila uključuje zdravu prehranu, gu-

bitak tjelesne mase, prestanak pušenja, prestanak pijenja alkohola, uzimanja psihoaktivnih tvari i redovitu tjelesnu aktivnost.

Plava riba trebala bi biti uvrštena u prehranu dva do tri puta tjedno jer je bogata nezasićenim masnim kiselinama koje općenito štite krvne žile. Uz ribu svakako se preporuča i maslinovo ulje.

Zeleno povrće bogato je vitaminom E koji kao snažan antioksidans poboljšava moždane funkcije.

Žitarice su također važan zdravi element prehrane zato što sadrže antioksidanse, prehrambena vlakna, fitoestrogene, vitamine i minerale.

Orašasti plodovi bogati su omega masnim kiselinama što je važno za krvožilni sustav i srce, ali ne treba pretjerivati s količinom. Dovoljna je dnevno jedna manja šaka ili šalica orašastih plodova upravo zbog bogatstva masnim kiselinama.

Šumsko voće bogato je vitaminom C koji djeluje kao snažan antioksidans.

Rajčica ima pozitivan učinak na srca i krvne žile jer snižava krvni tlak, a bogatstvo karotenom, provitaminom A i likopenom snižava rizik razvoja malignih bolesti.

Češnjak ima brojna ljekovita svojstva od kojih su najvažnija: snižavanje krvnog tlaka, kolesterola, sprječavanje zgrušavanja krvi, čime je koristan u snižavanju rizika za moždani i srčani udar.

Preporuča se zeleni čaj radi djelotvorne detoksikacije organizma, jačanja imuniteta i time snižavanja rizika za moždani udar i razvoj malignih bolesti.

Alkoholna pića ne bi trebalo konzumirati, ali preporučuje se dnevno 2 čaše crnog vina zbog sklonosti sprječavanju stvaranja ugrušaka u krvi te time i smanjenje rizika za moždani udar.

Redovita tjelesna aktivnost sastoji se od tridesetominutnoga umjerenog vježbanja ili hodanja.

Utjecaj prehrane na rizik pojave moždanog udara ukazuje na pozitivan učinak zdravog načina prehrane, odnosno dataka prehrani na smanjeni rizik od moždanog udara kao što su: folna kiselina, kompleks B vitamina, mediteranska prehrana, smanjeni unos soli u bolesnika koji imaju visoki krvni tlak. Suprotno tome, kombinacija kalcija i vitamina D može biti povezana s povećanim rizikom pojave moždanog udara (4).

Povećana tjelesna masa

Povećana tjelesna masa povezana je s povećanim rizikom nastanka moždanog udara, a često je povezana s povišenim krvnim tlakom, povećanom razinom glukoze u plazmi, povišenim vrijednostima masnoća u krvi. Obično pretilo osobe konzumiraju hranu bogatu zasićenim masnim kiselinama, smanjeno se kreću. Pretilost predstavlja čimbenik rizika na koji možemo utjecati modifikacijom životnog stila opisanim u prethodnom odlomku (5).

Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je najznačajniji čimbenik rizika za moždani udar. Učestalost moždanog udara povećava se s povišenjem dijastoličkoga i sistoličkoga krvnog tlaka. Snižavanje krvnog tlaka u osoba s arterijskom hipertenzijom visoko je učinkovito u prevenciji ishemijskoga moždanog udara. Snižavanje sistoličkoga krvnog tlaka za 10 mm Hg i dijastoličkoga krvnog tlaka za 5 mm Hg snižava rizik za razvoj moždanog udara 40 % i rizik za srčani udar 20 %. U cilju smanjenja rizika za moždani udar krvni tlak trebao bi biti niži od 140/85 mm Hg u nedijabetičara, a niži od 130/80 mm Hg u dijabetičara. Posebice su rizične žene u dobi oko četrdeset godina s prekomjernom tjelesnom masom u kojih su već počele hormonalne promjene karakteristične za perimenopauzu. Tržište lijekovima danas obiluje preparatima jednodijelovnim, dvodijelovnim i trodijelovnim za liječenje arterijske hipertenzije. Većina antihipertenziva pozitivno utječe na snižavanje rizika od moždanog udara, osim alfa blokatora (6).

Hiperglikemija

Intenzivno liječenje hiperglikemije u bolesnika oboljelih od šećerne bolesti snižava rizik mikrovaskularnih komplikacija, no ne i rizik moždanog udara. To je pokazala studija koja je usporedila primjenu intenzivne terapije snižavanja glukoze u plazmi u odnosu na konvencionalnu terapiju snižavanja razine glukoze u plazmi u bolesnika sa šećernom bolesti tip II. Kod dijabetičara s razvijenim vaskularnim komplikacijama često je ishod moždanog udara lošiji, a posljedice su teže nego kod nedijabetičara (7, 8).

Poremećaj metabolizma lipida

Statini su učinkovitiji u primarnoj prevenciji akutnoga koronarnog sindroma i infarkta srca u usporedbi s ishemičnim moždanim udarom. Brojne studije analizirale su primjenu statina u primarnoj prevenciji cerebrovaskularnih bolesti i pokazale su statistički značajno smanjenje rizika od nefatalnog infarkta srca, mortalitet od cerebrovaskularnih bolesti i nefatalnoga moždanog udara. Apsolutna korist primjene statina ovisi o individualnim čimbenicima rizika za okluzivni vaskularni događaj i postignutoj redukciji LDL kolesterola. Snižavanje razine LDL kolesterola za 1 mmol/L uz pomoć terapije statinima, snižava rizik pojave moždanog udara za 21 %. Primjerice, sniženje koncentracije LDL-a za 2 mmol/L efikasnim, a jeftinim statinom, prevenira veliki vaskularni incident u osoba s većim rizikom za isti za 5 % u primarnoj prevenciji, te u osoba s već postojećim okluzivnim vaskularnim bolestima za 10 % u sekundarnoj prevenciji. Međutim, statini imaju i nuspojave kao što su: bol i slabost u mišićima, miopatija, vrlo rijetko rabdomioliza, novootkrivena šećerna bolest i intracerebralno krvarenje. Atorvasatin i rosuvastatin su najefikasniji u snižavanju ce-

rebrovaskularnih događaja. Nestatinske terapije koje dovede do snižavanja razine LDL kolesterola su: dijeta, ilealni *bypass* i ezetimib, snižavajući tako i rizik za velike vaskularne incidente (9, 10).

Antitrombotička terapija

a) Antiagregacijska terapija

Acetilsalicilna kiselina u dozi od 100 mg često se primjenjuje i u primarnoj (iako za tu indikaciju nije registrirana) i u sekundarnoj prevenciji moždanog udara. U osoba bez cerebrovaskularne bolesti snižava rizik razvoja ishemičnoga moždanog udara, ali jednako tako povećava rizik od intrakranijalnoga krvarenja. U osoba s cerebrovaskularnom bolesti primjena acetilsalicilne kiseline povezana je sa sniženim rizikom ukupnog mortaliteta od moždanog udara, infarkta srca i cerebrovaskularne bolesti. Bolesnicima savjetujemo 1 tabletu iza doručka ili iza ručka uz potrebu obraćanja pažnje na eventualnu pojavu modrica po koži tijela, pojavu krvi u mokraći i želučanih tegoba. U terapiju se dodaje lijek za zaštitu želučane sluznice, a u slučaju modrica po koži tijela savjetujemo manju dozu acetilsalicilne kiseline od 75 mg (11).

Acetilsalicilna kiselina i kombinacija acetilsalicilne kiseline i klopidogrela imaju samo ograničenu korist u prevenciji moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijske te zbog toga mogu biti primijenjeni samo kod onih bolesnika koji odbijaju antikoagulantnu terapiju. Acetilsalicilna kiselina s klopidogrelom je puno efikasnija od monoterapije acetilsalicilnom kiselinom. Usprkos koristi od primjene ovih lijekova povećan je i rizik od krvarenja (12).

b) Antikoagulantna terapija

Fibrilacija atrijske predstavlja glavni čimbenik rizika za moždani udar. Oralni antikoagulansi snižavaju rizik moždanog udara za 60 do 80 % u usporedbi s neantikoagulansima. Studije u kojima je uspoređivana primjena direktnih oralnih antikoagulansa (DOAK) i varfarina ukazala je da direktni oralni antikoagulansi značajno snižavaju rizik moždanog udara ili sistemskih embolizama za 19 % u odnosu na varfarin i snižavaju rizik hemoragijskoga moždanog udara za 50 %. Dodatne koristi primjene DOAK-a su što njihova primjena ne zahtijeva regularno praćenje antikoagulantne aktivnosti i ne ulaze u interakcije s hranom za razliku od varfarina. Ograničenja primjene DOAK-a odnose se na nemogućnost primjene kod bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 15 ml/min) ili u pacijenata kod kojih se provodi proces dijalize (13).

Asimptomatska karotidna stenoza

Bolesnici s asimptomatskom karotidnom stenozom imaju vrlo nizak rizik od moždanog udara primjenom suvremene medikamentozne terapije. Randomizirana klinička istra-

živanja koja su uspoređivala karotidnu endarterektomiju (CEA) s medikamentoznom terapijom ukazala su da odgovarajuća medikamentozna terapija može biti jednako efikasna kao CEA ili stentiranje (14).

ACB studija (*Asymptomatic Cervical Bruit study*) jedino je randomizirano istraživanje koje je usporedilo bolesnike s asimptomatskom karotidnom stenozom podijeljene u dvije grupe: jedni su uzimali acetilsalicilnu kiselinu u dozi 325 mg dnevno, a drugi placebo, i trajala je 2,3 godine. Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji ishemičnih incidenata (tranzitorna ishemična ataka, infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris, infarkt miokarda) (14). Druga studija usporedila je primjenu niskih doza rivaroksabana (2 x 2,5 mg dnevno) i acetilsalicilne kiseline (100 mg), s monoterapijom rivaroksabanom (2 x 2,5 mg dnevno) i monoterapijom acetilsalicilnom kiselinom (100 mg dnevno) u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti i perifernom arterijskom bolesti. Podgrupa pacijenata koja je imala i asimptomatsku karotidnu stenozu imala je i pozitivne učinke kombinacije terapije (rivaroksaban + acetilsalicilna kiselina) u odnosu na monoterapiju (15, 16).

Neki terapijski pokušaji nisu opravdani u primarnoj prevenciji moždanog udara, primjerice, kao primjena hormonskoga nadomjesnog liječenja u menopauzi. Transdermalni hormonalni naljepci s malom dozom estrogena također nisu pridonijeli niti liječenju niti porastu učestalosti moždanog udara (17, 18).

Okkluzija otvorenog foramena ovale u primarnoj prevenciji moždanog udara također nije preporučljiva, izuzev kod profesionalnih vozača (19).

U slabo razvijenim zemljama s ograničenim mogućnostima liječenja terapijski pristup koji obuhvaća primjenu kombinacija lijekova – acetilsalicilna kiselina, atorvastatin, hidroklorotiazid, enalapril ili valsartan mogu prevenirati moždani udar i u visoko rizičnih bolesnika.

Primarna prevencija cerebralne hemoragije

Najvažniji čimbenici rizika za intrakranijalno krvarenje su starija životna dob, arterijska hipertenzija, uzimanje antitrombotičnih lijekova, prekomjerno pijenje alkohola, pušenje, teška bolest malih krvnih žila, uključujući amiloidnu cerebralnu angiopatiju.

Od svih čimbenika rizika za moždano krvarenje, u primarnoj prevenciji možemo utjecati na visoki krvni tlak, uporabu antitrombotičnih lijekova, smanjiti ili prestati piti veće količine alkohola i prestati pušiti. Studija PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*) dokazala je učinkovitost istodobne primjene perindopрила i indapamida u snižavanju rizika prvoga i ponovljenoga moždanog krvarenja (20, 21).

Acetilsalicilna kiselina ima ograničenu ulogu u primarnoj prevenciji moždanog udara uz povećani rizik od možda-

noga krvarenja. Direktni oralni antikoagulantni lijekovi imaju prednost pred antagonistima vitamina K u prevenciji moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijske, većinom i zato što smanjuju rizik moždanoga krvarenja u usporedbi s antagonistima vitamina K za 50 % do 80 %. U studiji AVEROES (*Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patient who have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*) apixaban je imao isti rizik za intracerebralno krvarenje kao i acetilsalicilna kiselina, ali je zato bio značajno efikasniji u prevenciji ishemijskoga moždanog udara (18, 22 – 29).

Čimbenici rizika na koje ne možemo utjecati

Dob

Kumulativni učinci starenja na kardiovaskularni sustav i progresivna priroda čimbenika rizika od moždanog udara tijekom duljeg razdoblja značajno povećavaju rizik od ishemijskoga moždanog udara i intracerebralnoga krvarenja (ICH). Analiza podataka iz 8 europskih zemalja od 1980. do 2006. godine pokazala je da se kombinirani rizik od fatalnoga i nefatalnoga moždanog udara povećao za 9 % godišnje u muškaraca i 10 % godišnje u žena, a incidencija ICH raste s dobi od 45 godina do 85 godina, bez snižavanja stopa incidencije u godinama koje su slijedile.

Spol

Muškarci češće obolijevaju od moždanog udara, ali žene umiru češće od moždanog udara. Moždani udar ubije godišnje više žena nego rak dojke, a s obzirom na to da se javlja češće u dobi iznad 60. godine života, povezuje se s prestankom zaštitnog djelovanja ženskih spolnih hormona.

Niska porođajna masa

Niska porođajna masa povezana je u nekoliko populacija s rizikom od moždanog udara u kasnijoj životnoj dobi. Stope smrtnosti od moždanog udara među odraslim osobama u Engleskoj i Walesu veće su među osobama s nižom porođajnom masom. Majke beba male porođajne mase obično su bile siromašne, pothranjene, lošega općeg zdravstvenog stanja i socijalno ugrožene. Rizik za moždani udar bio je više nego dvostruk za one s porođajnom masom < 2 500 grama u usporedbi s onima koji su imali masu > / = 4 000 grama. Ostaje razjasniti uzročnu povezanost niske porođajne mase s rizikom od moždanog udara.

Rasa/etnička pripadnost

Epidemiološke studije podupiru rasne i etničke razlike u riziku od moždanog udara. Crnci i neki etnički pripadnici Hispanjolaca/Latinoamerikanaca imaju veću učestalost svih tipova moždanog udara i veću stopu smrtnosti u us-

poredbi s bijelcima, posebice mladi i sredovječni crnci koji imaju znatno veći rizik od subarahnoidalnoga i intracerebralnoga krvarenja u odnosu na bijelce iste dobi. U studiji o riziku od ateroskleroze u zajednicama, crnci su imali incidenciju svih tipova moždanog udara 38 % višu od one kod bijelaca. Američki Indijanci imaju visoku stopu incidencije za moždani udar u odnosu na bijelce.

Ostaje nejasno jesu li te rasne razlike genetske, ekološke ili predstavljaju interakciju ta dva čimbenika. Mogući razlozi za veću učestalost i stopu smrtnosti od moždanog udara u crnaca uključuju veću prevalenciju prehipertenzije, hipertenzije, pretilosti i šećerne bolesti. Rasne/etničke razlike mogu biti rezultat društvenih odrednica, uključujući karakteristike susjedstva, zemljopisni položaj, jezik, pristup i dostupnost zdravstvene skrbi.

Genetski faktori/obiteljska anamneza

Metaanaliza kohortnih studija pokazala je da pozitivna obiteljska anamneza moždanog udara povećava rizik od moždanog udara za ≈ 30 %. Framinghamska studija ukazuje da je pozitivna obiteljska anamneza moždanog udara u roditelja prije 65. godine života povezana s trostrukim povećanjem rizika od moždanog udara u potomaka. Šanse da oba monozigotna blizanca dobiju moždani udar su 1,65 puta veća nego kod dizigotnih blizanaca. Mlađi pacijenti s moždanim udarom češće imaju srodnika u prvom koljenu s moždanim udarom. Žene s moždanim udarom imaju veću vjerojatnost pozitivne obiteljske anamneze moždanog udara u odnosu na muškarce. Nadalje, koagulacijski poremećaji kao, primjerice, protein C i S, faktor V Leiden, PAI, MTHFR, trombofilija povećavaju rizik za razvoj moždanog udara (30).

Stres

Stres povećava učestalost moždanog udara vjerojatno tako što mijenja metabolizam glukoze, masnoća i povisuje krvni tlak.

Zaključak

Sukladno svemu navedenom bolesnike treba poticati na smanjivanje ili otklanjanje utjecaja čimbenika rizika:

- pušači trebaju prestati pušiti,
- treba prestati piti veće količine alkoholnih pića i ne uzimati psihoaktivne tvari,
- pretili trebaju smršavjeti uz primjenu redovite umjerene tjelesne aktivnosti i zdravog načina prehrane,
- osobe koje boluju od visokoga krvnoga tlaka isti trebaju sniziti ispod 140/85 mmHg,
- osobe koje boluju od šećerne bolesti trebaju održavati vrijednosti glukoze u serumu unutar referentnih vrijednosti i vrijednosti krvnog tlaka ispod 130/80 mmHg,
- osobama s povišenim kolesterolom preporuča se snižava-

nje kolesterola unutar referentnih vrijednosti, – treba adekvatno liječiti srčane bolesti. Liječenje arterijske hipertenzije predstavlja glavnu terapiju u smanjenju rizika za moždano krvarenje. Arterijska hipertenzija je glavni promjenjivi čimbenik rizika za moždani udar i to oko 1/3 moždanih udara u razvijenim zemljama i 2/3 moždanih udara u zemljama u razvoju. Acetilsalicilna kiselina često se primjenjuje i u primarnoj prevenciji moždanog udara iako je prema današnjim smjernicama indicirana u sekundarnoj prevenciji moždanog udara. Preporučena doza je 100 miligrama, ali i uz mogućnost primjene acetilsalicilne kiseline u dozi od 75 miligrama, posebice u slučaju primijećenih modrica po koži tijela, sklonosti krvarenjima iz probavnog ili mokraćnog sustava. U bolesnika s fibrilacijom atrijske preporuča se antikoagulantna terapija,

DOAK se preferira u odnosu na antagonist vitamina K. Lijekovi koji snižavaju razinu lipida u serumu nisu povezani s porastom rizika od intracerebralnoga krvarenja u primarnoj prevenciji. Više od 90 % svih moždanih udara može se prevenirati i ublažiti djelovanjem na 10 promjenjivih čimbenika rizika.

Optimalna prevencija moždanog udara podrazumijeva harmoničan, ujednačeni pristup podučavanju o čimbenicima rizika za moždani udar i zdravim načinima ponašanja. Jednostavno prepoznavanje promjenjivih čimbenika rizika, mijenjanje stila života i liječenje osoba s promjenjivim čimbenicima rizika kao i utjecaj na socijalne i okolišne čimbenike rizika neophodni su saveznici u snižavanju rizika za moždani udar.

LITERATURA

- Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B i sur; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(12):3754–832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046.
- Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(15):1804–18. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.072.
- Doehner W, Mazighi M, Hofmann BM i sur. Cardiovascular care of patients with stroke and high risk of stroke: the need for interdisciplinary action: a consensus report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27(7):682–92. DOI: 10.1177/2047487319873460.
- O'Donnell MJ, Chin LS, Rangarajan S i sur. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388(10046):761–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
- Khan SU, Khan MU, Riaz H i sur. Effects of Nutritional supplements and dietary interventions on cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Ann Intern Med* 2019;171(3):190–8. DOI: 10.7326/M19-0341.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665.
- Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL i sur. Intensive glucose control in patients with type 2 diabetes - 15-year follow-up. *N Engl J Med* 2019;380(23):2215–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1806802.
- Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, Du HY, Sun YX, Zhong LY. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;218:50–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.163.
- Collins R, Reit C, Emberson J i sur. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388(10059):2532–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
- Yeboyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhon MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J* 2019;210:1–28. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.12.007.
- Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;321(3):277–87. DOI: 10.1001/jama.2018.20578.
- Raman G, Moorthy D, Hadar N i sur. Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158(9):676–85. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00007.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS i sur. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018;20(8):1231–42. DOI: 10.1093/europace/euy054.

14. Côté R, Battista RN. Asymptomatic cervical bruits. *Can Med Assoc J* 1984;130(8): 997–1000.
15. Murphy SJX, Naylor AR, Ricco JB i sur. Optimal antiplatelet therapy in moderate to severe asymptomatic and symptomatic carotid stenosis: a comprehensive review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57(2):199–211. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.09.018.
16. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J i sur. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118.
17. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519. DOI: 10.1136/bmj.c2519.
18. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F i sur. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention* 2019;14(13):1389–402. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00622.
19. Tzourio C, Anderson C, Chapman N i sur. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1069–75. DOI: 10.1001/archinte.163.9.1069.
20. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
21. Ziff OJ, Banerjee G, Ambler G, Werring DJ. Statins and the risk of intracerebral haemorrhage in patients with stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(1):75–83. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318483.
22. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(17):1243–9. DOI: 10.1056/NEJMoa010534.
23. Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q i sur. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018;363:k5130. DOI: 10.1136/bmj.k5130.
24. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J i sur. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
25. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115(21):2689–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653048.
26. Diener HC, Sacco RL, Easton JD i sur. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019;380(20):1906–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1813959.
27. Benvenuti F, Meucci F, Vuolo L i sur; Heart and Brain Team Careggi University Hospital, Florence, Italy. Relation between the size of patent foramen ovale and the volume of acute cerebral ischemic lesion in young patients with cryptogenic ischemic stroke. *Neurol Sci* 2022;43(1):453–8. DOI: 10.1007/s10072-021-05330-y.
28. Mir H, Siemieniuk RAC, Ge L i sur. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. *BMJ Open* 2018;8(7):e023761. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023761.
29. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2019;393(10191):2613–2623. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30840-2.
30. Cui Q, Naikoo NA. Modifiable and non-modifiable risk factors in ischemic stroke: a meta-analysis. *Afr Health Sci* 2019;19(2): 2121–9. DOI: 10.4314/ahs.v19i2.36.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prim. dr. sc. Lidija Šapina, dr. med.
Opća bolnica „Dr. J. Benčević“, Slavonski Brod
Andrije Štampara 42, 35 000 Slavonski Brod
e-mail: lsapinasb@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

15. siječnja 2022./January 15, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

22. veljače 2022./February 22, 2022

