

**PREPORUKE ZA ZBRINJAVANJE BOLESNIKA
S MOŽDANIM UDAROM
DRUGI DIO: Primarna i sekundarna prevencija moždanog udara**

**RECOMMENDATIONS FOR STROKE MANAGEMENT
SECOND PART: Primary and secondary prevention of stroke**

VIDA DEMARIN, ARIJANA LOVRENČIĆ-HUZJAN, VESNA ŠERIĆ, VESNA VARGEK-SOLTER,
ZLATKO TRKANJEC, VLASTA VUKOVIĆ, VELIMIR LUPRET, MILJENKO KALOUSEK, DRAGO DESYO,
DRAGUTIN KADOJIĆ, IVO LUŠIĆ, MARINKO DIKANOVIĆ, MARIJA VITAS*

Deskriptori: Moždani udar – prevencija i kontrola; Neurologija – organizacija; Radne smjernice; Hrvatska

Sažetak. Usprkos velikom napretku postignutom posljednjih godina u dijagnostici, liječenju i rehabilitaciji bolesnika s moždanim udarom, prevencija i nadalje ostaje glavna strategija u pristupu moždanom udaru. Nakon opsežna prikaza o organizaciji skrbi, liječenju i neurorehabilitaciji bolesnika s moždanim udarom u prvom dijelu, u ovom dijelu prikazane su preporuke za primarnu i sekundarnu prevenciju moždanog udara Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskog društva za prevenciju moždanog udara.

Descriptors: Cerebrovascular accident – prevention and control; Neurology – organization and administration; Practice guidelines; Croatia

Summary. Despite the enormous progress done in the course of last years in diagnosis, treatment and rehabilitation of stroke patients, prevention is still main strategy in approaching the stroke. After the comprehensive review of the organization of stroke care, treatment and neurorehabilitation of stroke patients, this part shows the recommendations of the Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association and the Croatian Stroke Society for primary and secondary prevention of stroke.

Liječ Vjesn 2003;125:322–328

Usprkos velikom napretku postignutom posljednjih godina u svim područjima etiopatogeneze moždanog udara, dijagnostike, liječenja i neurorehabilitacije bolesnika s moždanim udarom, prevencija ostaje najvažnija strategija u pristupu moždanom udaru. Moglo bi se reći da za moždani udar i nadalje vrijedi narodna poslovice: »Bolje spriječiti nego liječiti.« Nakon prikaza preporuka o organizaciji skrbi za bolesnike s moždanim udarom, liječenju bolesnika s moždanim udarom i neurorehabilitaciji u prvom dijelu, u ovom dijelu prikazane su preporuke za primarnu i sekundarnu prevenciju moždanog udara Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskog društva za prevenciju moždanog udara.

Na tablici 1. skupno su prikazane razine dokaza (levels of evidence) temeljem kojih su procijenjene pojedine preporuke.

Primarna prevencija moždanog udara

Cilj je primarne prevencije smanjiti rizik od nastanka moždanog udara u asimptomatskih osoba. Način života i određene bolesti prepoznati su kao faktori rizika za nastanak moždanog udara.¹⁻⁴ Najčešći faktori rizika uključuju neprikladnu prehranu, konzumiranje alkohola, pušenje, smanjenu tjelesnu aktivnost, hipertenziju, šećernu bolest, povišene vrijednosti kolesterola u serumu, infarkt miokarda, fibrilaciju atrija i karotidnu stenozu.^{2,5}

Način života

Rezultati objavljeni u Framinghamskoj studiji upućuju na to da povećani dnevni unos voća i povrća može smanjiti rizik od nastanka moždanog udara.⁶

Tjelesna aktivnost obrnuto je povezana s rizikom od nastanka moždanog udara. Prospektivna studija muških ispitanika u The Physician's Health Study pokazala je da je energična tjele vježba povezana sa smanjenim rizikom od nastanka moždanog udara.⁷ Ova povezanost posredovana je povoljnim učincima tjelesne aktivnosti na tjelesnu težinu, krvni tlak, koncentraciju kolesterola u serumu i na toleranciju glukoze. Osim nabrojanih učinaka, fizička aktivnost nije pokazala nikakav izravni utjecaj na incidenciju nastanka moždanog udara.

Pušenje cigareta izdvojeno je kao nezavisan faktor rizika za nastanak ishemičkoga moždanog udara^{8,9} u muškaraca¹⁰ i u

* **Klinika za neurologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Referentni centar za neurovaskularne poremećaje Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske** (prof. dr. sc. Vida Demarin, dr. med.; dr. sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan, dr. med.; doc. dr. sc. Vesna Šerić, dr. med.; prim. dr. sc. Vesna Vargek-Solter, dr. med.; doc. dr. sc. Zlatko Trkanjec, dr. med.; mr. sc. Vlasta Vuković, dr. med.), **Klinika za neurokirurgiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Referentni centar za cerebrovaskularnu kirurgiju Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske** (prim. dr. sc. Velimir Lupret, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (prof. dr. sc. Miljenko Kalousek, dr. med.), **Odjel za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (prof. dr. sc. Drago DeSyo, dr. med.), **Klinika za neurologiju, Klinička bolnica Osijek** (doc. dr. sc. Dragutin Kadojić, dr. med.), **Klinika za neurologiju, Klinička bolnica Split** (doc. dr. sc. Ivo Lušić, dr. med.), **Odjel za neurologiju, Opća bolnica »Dr. J. Benčević«, Slavonski Brod** (mr. sc. Marinko Dikanović, dr. med.), **Odjel za neurologiju, Opća bolnica Karlovac** (Marija Vitas, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. V. Demarin, Klinika za neurologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Referentni centar za neurovaskularne poremećaje Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

Primljeno 7. siječnja 2002., prihvaćeno 21. ožujka 2002.

Tablica – Table 1. *Razine dokaza / Levels of evidence*

Razina I: visoka razina dokaza Level I: high level of evidence	Izvor a: primarni krajnji cilj randomiziranih, dvostruko slijepih studija s dovoljno velikim brojem ispitanika Izvor b: kvalitetna metaanaliza izvrsnih randomiziranih studija Source a: primary endpoint from randomized, double-blind study with sufficient sample size Source b: properly performed metaanalysis of qualitatively outstanding randomized trials
Razina II: srednja razina dokaza Level II: intermediate level of evidence	Izvor a: randomizirane, neslijepe studije Izvor b: mali randomizirani pokusi Izvor c: predefrirani sekundarni krajnji ciljevi velikih randomiziranih studija Source a: randomized, non-blind studies Source b: small randomized trials Source c: predefined secondary endpoints of large randomized trials
Razina III: niska razina dokaza Level III: low level of evidence	Izvor a: prospektivne studije slučajeva s kontrolnom skupinom Izvor b: <i>post hoc</i> analize randomiziranih studija Source a: a prospective case series with concurrent or historical control Source b: <i>post hoc</i> analyses of randomized trials
Razina IV: neodređena razina dokaza Level IV: undetermined level of evidence	Izvor a: male serije slučajeva bez kontrole, prikazi bolesnika Izvor b: općenito slaganje stručnjaka bez obzira na nedostatak znanstvenih dokaza iz kontroliranih studija Source a: small case series without control, case reports Source b: general agreement despite the lack of scientific evidence from controlled trials

žena.¹¹ Rizici izravno ovise o količini pušenih cigareta i mogu biti šesterostruko veći u odnosu na nepušače. U obje studije osobe koje su prestale pušiti značajno su smanjile rizik od nastanka moždanog udara, do 50%.^{10,11}

Novija istraživanja¹² upućuju na to da umjerena upotreba alkohola (do dvije čaše žestokih pića, dvije limenke piva ili dvije čaše vina na dan) smanjuju rizik od nastanka ishemičkog moždanog udara. Naprotiv, prekomjerno konzumiranje alkoholnih pića povezano je s povećanim rizikom od nastanka i ishemičkog i hemoragijskog infarkta.¹² Reakcija na stres pospješuje agregaciju trombocita, aktivira renin-angiotenzinski sustav i produkciju angiotenzina II te dovodi do porasta krvnog tlaka. Stres uzrokuje višu incidenciju nastanka kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti.^{13–15} Međutim, malobrojni su podaci koji govore o izravnoj povezanosti između stresa i moždanog udara.^{16–22} Većina tih studija teška je za usporedbu zbog različitih populacija ispitanika, različitih načina ispitivanja, kao i zbog teškoća u definiranju stresa. Ipak, podaci iz tih studija mogli bi pokazivati da je stres povezan pogotovo s nastankom hemoragijskog infarkta.

Rizik za nastanak MU, i pogotovo ishemijskog MU, povećan je u osoba koje uzimaju oralne kontraceptive s visokim količinama estrogena.^{23,24} Još nije jasno da li i oralni kontraceptivi s niskom dozom estrogena nose u sebi rizik od nastanka moždanog udara s obzirom na činjenicu da sadašnji podaci ne pokazuju povećani rizik u SAD-u;²⁵ rizik od nastanka MU umjereno je povećan u Europi, a trostruko je povećan rizik od nastanka MU u Africi, Aziji i Latinskoj Americi.²⁶ Ovi podaci mogli bi biti posljedica visoke prevalencije hipertenzije i pušenja u zemljama izvan SAD-a ili nekih drugih nepoznatih faktora. Studija Svjetske zdravstvene organizacije provedena u zemljama u razvoju²⁷ pokazala je da je rizik od nastanka moždanog krvarenja povećan među korisnicima oralnih kontraceptiva. Rizik se pokazao to većim što je doza oralnih kontraceptiva bila viša. Također, rizik znatno raste s povećanjem dobi (žene starije od 35 godina) i s postojanjem ostalih čimbenika rizika kao što su hipertenzija i pušenje. Uporaba oralnih kontraceptiva povezana je i s malim porastom rizika od nastanka subarahnoidalnog krvarenja. Ovaj porast rizika neznan je u preparatima koji sadržavaju niske doze estrogena, ali je znatno povećan ako postoji i prateća hipertenzija.²³

Postoje brojne studije o povezanosti hormonskoga nadomjesnog liječenja (HNL) u postmenopauzi i rizika od nastanka moždanog udara.^{28–31} Nažalost, s obzirom na pogreške u selekciji bolesnika koje se odnose na to da se žene kojima je takva terapija propisana i koje ju redovito provode značajno razlikuju u mnogočemu u odnosu na žene koje ne primaju tu terapiju, rezultati takvih studija ne mogu biti uzeti kao nedvojbni. Me-

đutim, HERS studija (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) nije pokazala razlike u učestalosti koronarnih incidentata u grupi od 2763 žene koje su uzimale hormonsko nadomjesno liječenje ili placebo u trajanju od prosječno 4,1 godinu.³²

Uporaba kokaina, osobito alkaloidnih formi (»crack«) povezana je s povećanom pojavom cerebrovaskularne bolesti, kako ishemijske tako i hemoragijske.³³

Hipertenzija

Hipertenzija je najvažniji faktor rizika od nastanka moždanog udara,^{2,5} ali i faktor na koji možemo utjecati terapijskim metodama, pa liječenje povišenog tlaka značajno smanjuje rizik od nastanka moždanog udara. Metaanaliza četrnaest ispitivanja pokazala je da smanjenje od svega 5–6 mmHg dijastoličkoga krvnog tlaka u pacijenata s hipertenzijom dovodi do smanjenja od 42% u incidenciji nastanka moždanog udara.³⁴

The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)³⁵ pokazao je da liječenje izolirane sistoličke hipertenzije (veće od 160 mmHg) u pacijenata starijih od 60 godina, smanjuje ukupnu incidenciju nastanka infarkta za 36%, odnosno 50% za intracerebralna krvarenja.³⁶ Apsolutni povoljni učinak antihipertenzivne terapije tijekom razdoblja od 5 godina jest sprečavanje 30 slučajeva na 1000 ispitanika.³⁴ Optimalni krvni tlak još nije definitivno utvrđen, ali postoji bojazan da naglo sniženje krvnog tlaka može biti povezano s povećanim kardiovaskularnim morbiditetom.

Nedavno je pokazano smanjenje rizika za nastanak MU u randomiziranim placebo kontroliranim ispitivanjima inhibitorima enzima angiotenzin-konvertaze (HOPE i PROGRESS), u grupi visokorizičnih bolesnika koja je uključivala hipertenzivne i nehipertenzivne ispitanike.^{37,38}

Šećerna bolest

Iako je šećerna bolest prepoznata kao nezavisan faktor rizika od nastanka ishemičkog MU,⁵ nije utvrđeno da li stroga kontrola glukoze u krvi može biti čimbenik u prevenciji moždanog udara. U bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti intenzivna terapija preparatima sulfonilureje i/ili inzulinska terapija smanjili su mikrovaskularne sistemske komplikacije osnovne bolesti, ali ne i makrovaskularne komplikacije kao što je MU.³⁹

Hiperkolesterolemija

Iako prethodne studije (40) nisu pokazale značajnu povezanost između razine serumskog kolesterola i MU, dvije velike studije^{41,42} pokazale su da statini (pravastatin i simvastatin) mogu smanjiti rizik od nastanka moždanog udara u pacijenata s koronarnom bolešću srca.

U studiji CARE primjenom pravastatina pokazano je smanjenje rizika od nastanka MU od 32%.⁴³ a 4S studija primjenom simvastatina pokazala je smanjenje rizika od nastanka MU od 24% (28% je smanjen rizik od nastanka MU i tranzitornih ishemijskih ataka /TIA/).⁴⁴ Nedavno provedena metaanaliza koja je uključivala podatke iz gore navedenih studija potvrdila je ukupno smanjenje rizika od 31% za nastanak svih oblika MU, osim za one s fatalnim ishodom.⁴⁵

Antiagregacijski lijekovi

Brojne studije potvrdile su djelotvornost acetilsalicilne kiseline (ASK) u sekundarnoj prevenciji moždanog udara.⁴⁶ Svega se nekoliko studija osvrnulo na djelovanje ASK u primarnoj prevenciji. U britanskoj otvorenoj studiji⁴⁷ 5139 liječnika je slučajnim uzorkom izabrano da uzimaju ili ne uzimaju 500 mg ASK na dan. Nije postojala razlika u incidenciji nastanka infarkta miokarda, ali teži moždani udari bili su češći među onima koji su uzimali ASK. Viša incidencija moždanih udara u grupi koja je primala ASK vjerojatno je posljedica veće incidencije hemoragijskog MU. Studija The Physician's Health Study⁴⁸ u kojoj je sudjelovao 22071 liječnik (primali su ili 325 mg ASK ili placebo svakog drugog dana u randomiziranom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju), pokazala je smanjenje od 44% rizika od nastanka infarkta miokarda, ali i neznatno porast rizika od nastanka MU. U podgrupi s hemoragijskim inzultom ASK je povezan s povećanim rizikom od nastanka MU sa statistički graničnom važnosti.

Rezultati studije Nurses' Health Study⁴⁹ kojom je nadzirana incidencija moždanog udara u žena koje su uzimale ASK, pokazali su da su žene koje su uzimale ASK imale manji relativni rizik od infarkta miokarda, ali bez utjecaja na rizik od nastanka moždanog udara.

Kirurški zahvati

Studija The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)⁵⁰ pokazala je da su bolesnici s asimptomatskom karotidnom stenozom većom od 60% imali smanjenje relativnog rizika od nastanka ipsilateralnog MU tijekom pet godina od 53% ako su bili podvrgnuti karotidnoj endarterektomiji (CEA). Iako je apsolutno smanjenje rizika maleno (5,9% MU tijekom pet godina), veće je nego udio ipsilateralnih MU u grupi ispitanika koji su liječeni medikamentno (11,0% MU tijekom pet godina ili 2,3% na godinu). Ovi rezultati promatrani su sa združenom stopom perioperativnog mortaliteta od 2,3%. Komplikacije su bile 2–3 puta češće kad je karotidna endarterektomija učinjena u sekundarnoj prevenciji nastanka inzulta.^{51,52}

Preporuke:

1. Pušenje cigareta treba prekinuti (razina II).
2. Treba izbjegavati prekomjernu konzumaciju alkohola, dok je umjerena konzumacija alkohola dopuštena (razina II).
3. Preporučuje se redovita tjelesna aktivnost (razina II).
4. Preporučuje se povećana konzumacija voća i povrća (razina III).
5. Preporučuje se izbjegavati stresne situacije ili naučiti kako se nositi s njima (razina IV).
6. Treba izbjegavati uporabu oralnih kontraceptiva s visokom dozom estrogena i izbjegavati uporabu oralnih kontraceptiva u žena starijih od 35 godina koje imaju prateću hipertenziju ili puše (razina II).
7. Izbjegavati kokain (razina IV).
8. Preporučuje se liječenje hipertenzije kao najučinkovitije sredstvo u smanjenju morbiditeta i mortaliteta zbog ishemijskog i hemoragijskog MU. Vrijednosti krvnog tlaka treba držati ispod 140/85 mmHg modifikacijom načina života i/ili medikamentnim liječenjem (razina I).

9. Iako još nije dokazano da su stroga kontrola glukoze u bolesnika sa šećernom bolešću i visoke koncentracije kolesterola povezane sa smanjenjem rizika od nastanka MU u općoj populaciji, ove postupke treba poticati zbog povoljnog djelovanja na ostale bolesti koje su faktori rizika od nastanka MU (razina III).
10. U bolesnika s koronarnom bolešću terapija statinima smanjuje rizik od nastanka MU. Statine treba propisivati bolesnicima s koronarnom bolešću koji imaju visoke ili srednje visoke vrijednosti kolesterola. Povoljni učinci statina vjerojatno se mogu proširiti i na bolesnike s moždanim udarom i visokim koncentracijama kolesterola (razina II).
11. Ne postoje znanstveno utemeljeni dokazi za propisivanje ASK kako bi se smanjio rizik od nastanka MU u asimptomatskih pacijenata. Međutim, ASK smanjuje rizik od nastanka infarkta miokarda u asimptomatskoj populaciji (razina I).
12. Preporučuje se napraviti ultrazvučni pregled krvnih žila, kao screening metodu u bolesnika s poznatim faktorima rizika⁵³ (razina III).
13. Karotidna endarterektomija ne preporučuje se bolesnicima sa stenozom manjom od 50% (razina I).
14. Karotidnu endarterektomiju treba izvesti u asimptomatskih pacijenata s niskim kirurškim rizikom (<3%) i očekivanim trajanjem života od najmanje pet godina (razina II) koji imaju stenozu između 60–99% u centrima koji imaju perioperativne komplikacije (MU i smrt) manje od 6% (razina I).

Antikoagulantna terapija

Fibrilacija atriya

Fibrilacija atriya česta je aritmija i važan je faktor rizika od nastanka MU^{2,5} s utvrđenom učinkovitom terapijom u prevenciji moždanog udara. Godišnji rizik od nastanka MU u neselektiranih bolesnika s nevalvularnom (nereumatskom) fibrilacijom atriya iznosi 5%, sa širokim klinički značajnim varijacijama između subpopulacija pacijenata s fibrilacijom atriya (0,5–12% na godinu).⁵⁴ Skupna analiza nekoliko ispitivanja⁵⁵ pokazuje da oralna antikoagulantna terapija antagonistom vitamina K, varfarinom, smanjuje stopu ishemijskog MU za 70% u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali antikoagulantnu terapiju (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA, SPINAF). Procjena optimalnog intenziteta antikoagulantne terapije koja dovodi do vrijednosti INR (International Normalized Ratio) između 2,0 i 2,9 smanjila je kombiniranu stopu incidencije ishemijskih i hemoragijskih incidenata za 80% u usporedbi s vrijednostima INR ispod 2,0.⁵⁶ Vrijednosti INR iznad 5,0 dovode do neprihvatljivo visokog rizika od krvarenja, dok nije primijećeno značajno sniženje rizika od tromboembolizma kod vrijednosti INR ispod 2,0.

U četiri odvojeno provedena, randomizirana ispitivanja proučavan je učinak ASK.⁵⁷ ASK je doveo do smanjenja rizika od nastanka MU od 21% u usporedbi s placebo. Dva od ovih istraživanja pokazala su da je ASK značajno manje učinkovit od varfarina.

Prosječna dob pacijenata s atrijskom fibrilacijom iznosi 75 godina. The Framingham Heart Study zabilježila je dramatičan porast nastanka moždanog udara sa starenjem kod pacijenata s fibrilacijom atriya, od 1,5% za osobe u dobi od 50 do 59 godina, a do 23,5% za osobe u dobi od 80 do 89 godina.⁵⁸ Dodatno, fibrilacija atriya je povezana s vjerojatnošću smrti od 1,5 (95%-tni interval pouzdanosti /CI/ od 1,2 do 1,8) u muškaraca i 1,9 (95% CI od 1,5 do 2,2) u žena nakon prilagodbe zbog ostalih faktora rizika. Bolesnici s fibrilacijom atriya bez

drugih kardiovaskularnih bolesti, a mlađi od 65 godina imaju vrlo nizak rizik od nastanka MU pa oni ne trebaju terapiju ili im se preporučuje ASK. Bolesnici stariji od 65 godina bez ostalih faktora rizika imaju umjereni rizik od nastanka MU pa terapija tih pacijenata može uključiti varfarin ili ASK. Doza ASK iznosi 300 mg na dan, jer je dokazano djelotvorna u bolesnika s fibrilacijom atrijske.

Za bolesnike koji su stariji od 75 godina treba razmotriti nižu vrijednost INR od 2,0 (1,6–2,5) zbog povećane mogućnosti krvarenja. Međutim, učinkovitost niže doze varfarina nije potvrđena i mnogi autori ne uzimaju u obzir dob te prihvaćaju samo ciljnu vrijednost INR od 2,5.

Nadalje, postoje bolesnici u kojih se može dati prednost ASK u odnosu na varfarin, a to su najčešće oni s prijašnjim krvarenjima, stariji od 80 godina i bolesnici kod kojih ne postoji mogućnost kvalitetne kontrole antikoagulantne terapije zbog slabog pridržavanja uputa o upotrebi lijeka i kontrolama (nesuradljivost), bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom (sistolčki tlak iznad 180 mmHg ili dijastolički tlak iznad 100 mmHg), bolesnici koji prekomjerno konzumiraju alkohol i oni s oštećenjem jetre.⁵⁹ U ovih pacijenata rizik od nastanka krvarenja može biti povećan (tablica 2).

Tablica 2. Preporuke za terapiju fibrilacije atrijske u primarnoj prevenciji
Table 2. Guidelines for atrial fibrillation management in primary prevention

Dob <65 godina, bez faktora rizika Age <65 years, no risk factors	ASK 300 mg/dan Aspirin 300 mg/day
Dob <65 godina, s faktorima rizika Age <65 years, with risk factors	varfarin (ciljni INR 2,5; raspon 2,0–3,0) Warfarin (target INR 2.5; range 2.0–3.0)
Dob 65–75 godina, bez faktora rizika Age 65–75 years, no risk factors	ASK 300 mg/dan ili varfarin Aspirin 300 mg/day or warfarin
Dob 65–75 godina, s faktorima rizika Age 65–75 years, with risk factors	varfarin (ciljni INR 2,5; raspon 2,0–3,0) Warfarin (target INR 2.5; range 2.0–3.0)
Dob >75 godina, s faktorima rizika ili bez njih Age >75 years, with or without risk factors	varfarin (ciljni INR 2,0; raspon 1,6–2,5) Warfarin (target INR 2.0; range 1.6–2.5)

Preporuke:

1. U svih bolesnika s visokim rizikom od nastanka MU mora se razmotriti primjena dugotrajne oralne antikoagulantne terapije (ciljne vrijednosti INR 2,5; raspon od 2,0 do 3,0) (razina I).
2. Bolesnici koji su mlađi od 65 godina, a ne boluju od kardiovaskularnih bolesti ili bolesnici koji ne mogu primati oralnu antikoagulantnu terapiju trebaju uzimati ASK u dnevnoj dozi od 300 mg (razina I).
3. Bolesnicima starijima od 65 godina bez faktora rizika može se propisati antikoagulantna terapija ili dnevna doza ASK od 300 mg (razina III).
4. U bolesnika starijih od 75 godina terapija oralnim antikoagulantima može se uzeti u obzir s nižim vrijednostima INR (ciljne vrijednosti INR iznose 2,0 u rasponu od 1,6 do 2,5), kako bi se smanjio rizik od krvarenja (razina IV).

Sekundarna prevencija moždanog udara

Sekundarna prevencija uključuje liječenje i rehabilitaciju bolesnika koji su preboljeli MU ili TIA-u s ciljem prevencije ponovnog MU. Prevencija se odnosi i na identifikaciju te liječenje pacijenata kod kojih postoji visoki rizik od razvoja moždanog udara, kako bi se spriječila pojava moždanog udara. Pojam

sekundarne prevencije odnosi se i na promjenu načina života (prestanak pušenja, povećanje tjelesne aktivnosti, smanjenje tjelesne težine, mijenjanje prehrane), liječenje popratnih bolesti (hipertenzije, šećerne bolesti, hipertrigliceridemije, kardijalnih bolesti, atrijske fibrilacije), uvođenje medikamentne terapije te provođenje kirurških zahvata (karotidne endarterektomije i angioplastike).^{60,61} Promjena načina života,^{3,4} liječenje pratećih bolesti i kirurški zahvati mjere su sekundarne prevencije koje se primjenjuju za ishemijski i hemoragijski MU, a antiagregacijska i antikoagulantna terapija provodi se u sekundarnoj prevenciji ishemijskoga moždanog udara. Sekundarna prevencija produžava stopu preživljavanja, poboljšava kvalitetu života, smanjuje incidenciju ponovnog moždanog udara i smanjuje potrebu za kirurškim zahvatima. Promjena načina života i liječenje pratećih bolesti opisani su u 1. poglavlju: »Primarna prevencija« pa sve što je navedeno u tom poglavlju primjenjuje se i u sekundarnoj prevenciji moždanog udara.

Lijekovi u sekundarnoj prevenciji ishemijskoga moždanog udara

Antiagregacijski lijekovi

U sekundarnoj prevenciji ishemijskoga moždanog udara rabe se: acetilsalicilna kiselina, tiklopidin, klopidogrel i dipridamol.

Acetilsalicilna kiselina – ASK

Acetilsalicilna kiselina upotrebljava se više od 100 godina te je najbolje proučen lijek u prevenciji moždanog udara. The Antiplatelet Trialists' Collaboration proveo je metaanalizu 145 istraživanja, u koja su bila uključena 51 144 bolesnika na antiagregacijskoj terapiji,⁶² koja je pokazala smanjenje rizika od nastanka MU od 25% (20–28%) u pacijentima koji su primali ASK. Optimalna doza ASK još nije točno definirana. Obično se doza acetilsalicilne kiseline definira kao niska (<160 mg), srednja (160–325 mg) ili visoka (500–1500 mg). Pretpostavlja se da je niska doza učinkovitija od srednje ili visoke doze s obzirom na očuvanje proizvodnje prostaciklina u stanicama endotela.⁶³ U Europi se uglavnom rabe niske i srednje doze ASK,⁶⁴ dok se visoke doze uglavnom rabe u SAD-u.⁶⁵ Studije kojima se nastojala usporediti učinkovitost različitih doza ASK nisu pokazale razlike u učestalosti ponovnih MU između niskih i srednjih doza⁶⁶ ili srednjih i visokih doza.⁶⁷ Prema rezultatima Antiplatelet Trialists' Collaboration⁶² najučinkovitije doze su 160–325 mg na dan, iako postoje dokazi da niske doze od 30 do 50 mg na dan mogu biti učinkovite.^{67,68} Pretpostavlja se da ASK u bilo kojoj dnevnoj dozi višoj od 30 mg značajno pridonosi smanjenju moždanog udara. Osnovna nuspojava ASK je mogućnost krvarenja. Učestalost težih krvarenja, koja zahtijevaju da bolesnik primi transfuziju ili treba biti hospitaliziran ne ovisi o dozi lijeka. Međutim, više doze povećavaju mogućnost gastrointestinalnih nuspojava kao što su indigestija, žgaravica, mučnina i povraćanje. Preporučena doza ASK stoga bi trebala biti između 50–325 mg na dan.⁶⁹

Tiklopidin

Tiklopidin je tienopiridinski derivat koji inhibira adenozin difosfatni put agregacije trombocita. CATS (Canadian American Ticlopidine Study) pokazala je da dnevna doza tiklopidina od 500 mg smanjuje relativni rizik od nastanka moždanog udara za 33,5% u usporedbi s placebom.⁷⁰ U TASS (Ticlopidine Acetilsalicilic Acid Stroke Study) tiklopidin (500 mg/na dan) doveo je do smanjenja fatalnog i nefatalnog MU za 21% u usporedbi s ASK (1300 mg/na dan).⁷¹ Prema tome, tiklopidin je efikasniji od ASK u sekundarnoj prevenciji moždanog udara. Osnovne mane tiklopidina su gastrointestinalne nuspojava: proljev, dispepsija i krvarenje; kožni osip, neutropenija,

trombocitopenija i trombotička trombocitopenična purpura. Većina navedenih nuspojava javlja se u prva tri mjeseca primjene, ali trombocitopenična purpura može se javiti i kasnije.^{72,73} Tiklopidin je lijek s više nuspojava od ASK, a i skuplji je.

Klopidogrel*

Klopidogrel je noviji tienopiridinski derivat i rodan je tiklopidinu. U studiji CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) uspoređivao se učinak klopidogrela (75 mg na dan) i ASK (325 mg na dan) u smanjenju ishemijskoga moždanog udara i infarkta miokarda u 19185 pacijenata te je nađeno značajno smanjenje od 8,7% u pojavi navedenih entiteta u grupi bolesnika koja je uzimala klopidogrel.⁷⁴ Klopidogrel je malo, ali značajno učinkovitiji nego srednja doza ASK. Nuspojave ASK i klopidogrela bile su slične. Nedavno je opisano 11 slučajeva pojave trombocitopeničke purpore vezanih uz terapiju klopidogrelom.⁷⁵ Klopidogrel je lijek izbora za bolesnike kod kojih je kontraindicirana ASK ili koji imaju nuspojave na ASK, a mogao bi biti učinkovitiji u visokorizičnih bolesnika.⁷⁶ Klopidogrel je skuplji od ASK.

Dipiridamol*

Dipiridamol je antiagregacijski lijek koji inhibira cikličku fosfodiesterazu i blokira preuzimanje (uptake) adenoizina.⁷⁷ Četiri ispitivanja proučavala su je li kombinacija ASK i dipiridamola učinkovitija od dipiridamola i tri od njih su pokazala negativne rezultate.⁷⁸⁻⁸⁰ The European Stroke Prevention Study II analizirala je 6602 bolesnika s moždanim udarom ili TIA-om koji su randomizirano uzimali samo ASK (50 mg na dan), samo dipiridamol (400 mg na dan),* kombinaciju ASK i dipiridamola (50+400 mg na dan)* ili placebo.⁶⁸

Smanjenje rizika od nastanka moždanog udara u grupi koja je uzimala kombinaciju ASK i dipiridamola (37%) bilo je značajno veće od grupe koja je primala samo ASK (18,1%) i od grupe koja je uzimala samo dipiridamol (16,3%). Rezultati studije su pokazali da je primjena kombinirane terapije ASK (25 mg) i dipiridamola (200 mg) dva puta na dan najučinkovitija terapija.

Preporuke:

1. Niska ili srednja doza acetilsalicilne kiseline (50–325 mg) lijek je prvog izbora u smanjenju rizika od recidiva ishemijskoga moždanog udara (razina I). Alternativno, kombinacija acetilsalicilne kiseline (25 mg) i dipiridamola (200 mg) dva puta na dan može biti također terapija prvog izbora (razina I).
2. Tiklopidin je u nekim slučajevima učinkovitiji od acetilsalicilne kiseline u sekundarnoj prevenciji ishemijskoga moždanog udara (razina I), ali se zbog nuspojava propisuje samo bolesnicima koji ne podnose acetilsalicilnu kiselinu (razina I).
3. Klopidogrel je malo učinkovitiji od acetilsalicilne kiseline (razina I), ali se kao lijek prvog izbora propisuje samo visokorizičnim bolesnicima ili kad postoji nepodnošljivost acetilsalicilne kiseline (razina III).
4. Bolesnicima kojima se uvodi terapija tienopiridinskim derivatima treba uvesti klopidogrel umjesto tiklopidina zbog manjeg broja nuspojava (razina I). Bolesnici koji su već pod terapijom tiklopidinom trebaju nastaviti s terapijom jer se najteže nuspojave u liječenju ovim lijekom pojavljuju na početku terapije.
5. Bolesnici koji ne podnose acetilsalicilnu kiselinu, tiklopidin ili klopidogrel mogu uzimati dipiridamol (ret. 2×200 mg na dan) (razina I).

Antikoagulantna terapija nakon kardioemboličkog ishemijskog udara

Oralna antikoagulantna terapija, uz održavanje vrijednosti INR između 2,0 i 3,0, smanjuje rizik od recidiva MU u bolesnika s fibrilacijom atriya i recentnim ishemijskim MU.⁵⁶ Oralne antikoagulanse treba uzeti u obzir i za liječenje mnogih utvrđenih potencijalnih uzroka embolizma. Iako još nedostaju dokazi iz randomiziranih studija, dugotrajna antikoagulantna terapija često se propisuje bolesnicima koji imaju ugrađene umjetne srčane zaliske. U takvih bolesnika preporučuje se viša ciljna vrijednost INR između 3,0 i 4,0.⁸¹ Dugotrajna antikoagulantna terapija s vrijednosti INR između 2,0 i 3,0 može biti indicirana u bolesnika s reumatskom bolesti srčanih zalistaka, infarktom miokarda, popuštanjem srca, kardiomiopatijom, drugim aritmijama, osim fibrilacije atriya, ili u pacijenata s otvorenim foramenom ovale.

Preporuke:

1. Oralna antikoagulantna terapija (INR 2,0–3,0) indicirana je nakon ishemijskoga moždanog udara povezanog s fibrilacijom atriya (razina I)
2. Bolesnici s ugrađenim umjetnim srčanim zaliscima trebaju primati trajnu antikoagulantnu terapiju (INR 3,0–4,0) (razina III)
3. Bolesnici s potvrđenim kardioemboličkim inzultom trebaju uzimati antikoagulantnu terapiju ako postoji visoki rizik od recidiva moždanog udara s ciljnom vrijednošću INR između 2,0 i 3,0 (razina III)

Kirurški zahvati

Karotidna endarterektomija

The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaboration (NASCET)⁵¹ i The European Carotid Surgery Trial (ECST)⁵² utvrdili su da je karotidna endarterektomija učinkovita u simptomatskih bolesnika s ipsilateralnom karotidnom stenozom većom od 70%. Iako su te studije upotrebljavale različite metode mjerenja stenozе, moguće je preračunati postotak stenozе iz jedne u drugu metodu i postoji samo mala razlika u mogućnostima predviđanja ipsilateralnog MU. U NASCET studiji bolesnici podvrgnuti karotidnoj endarterektomiji imali su apsolutno smanjenje rizika od nastanka ipsilateralnog MU od 17% za period od 2 godine. Autori su ipak upozorili da se učinkovitost kirurškog zahvata smanjuje ako perioperativne komplikacije premaše stopu od 2,1%, a da se učinak potpuno gubi kada stopa prijeđe 10%. Iako je u ECST studiji stopa perioperativnih komplikacija bila viša (7,5% smrtnih ishoda, teških MU i MU čiji simptomi traju duže od 7 dana), bolesnici podvrgnuti kirurškom zahvatu imali su značajno apsolutno smanjenje (6,5%) rizika od nastanka ipsilateralnog MU, odnosno relativno smanjenje rizika od 39%. Nedavna NASCET analiza pokazala je smanjenje apsolutnog rizika za 6,5% i relativno smanjenje rizika od 29% u bolesnika sa stenozom od 50 do 69% u simptomatskih bolesnika koji su operirani.⁸²

Angioplastika i stenting

Karotidna perkutana transluminalna angioplastika (PTA) potencijalno je vrijedna tehnika. Njezine prednosti pred karotidnom endarterektomijom su: kratka hospitalizacija, izbjegavanje opće anestezije i kirurške incizije te mogućnost da se kirurški zahvat izvede na nedostupnim lokacijama, npr. stenozu unutarne karotidne arterije na bazi lubanje. Nadalje, karotidna perkutana transluminalna angioplastika sa stentingom možda je učinkovitija u liječenju restenozе nakon inicijalne karotidne

* Lijek nije registriran u Hrvatskoj

endarterektomije.⁸³ S obzirom na to da se radi o relativno novijoj tehnici, glavni problem je u tome što ne postoje objavljeni podaci koji bi govorili o usporedbi dugotrajne učinkovitosti i usporedbe s karotidnom endarterektomijom. Randomizirane studije su u tijeku. U međuvremenu, karotidna perkutana angioplastika može se razmotriti kao eksperimentalna alternativna metoda za karotidnu endarterektomiju. Rezultati Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study, prve randomizirane usporedbe angioplastike i karotidne endarterektomije pokazali su da ove dvije metode imaju slične stupnjeve rizika i učinkovitosti promatrajući bolesnike tijekom tri godine. Tijekom prve godine restenoze su se češće javljale nakon angioplastike nego nakon CEA. Za sada se angioplastika preporučuje samo kod strogo indiciranih bolesnika – stenoza na nepristupačnom mjestu ili bolesnici s visokim rizikom od kirurškog zahvata (kardiopati).⁸⁴

Preporuke:

1. Karotidna endarterektomija indicirana je u simptomatskih bolesnika sa stenozom između 70–99%, ali samo u specijaliziranim centrima gdje je stopa perioperativnih komplikacija manja od 6% (razina I).
2. Karotidna endarterektomija može biti indicirana nekim bolesnicima sa stenozom od 50 do 69% bez ozbiljnoga neurološkog deficita. To također vrijedi za specijalizirane centre sa stopom perioperativnih komplikacija manjom od 6%. Podgrupa pacijenata kod kojih je ova metoda vjerojatno najučinkovitija jesu muškarci s recentnim hemisfernim simptomima (razina I).
3. Karotidna endarterektomija ne preporučuje se bolesnicima s karotidnom stenozom manjom od 50% (razina I).
4. Karotidna endarterektomija trebala bi se obavljati u centrima čija stopa perioperativnih komplikacija odgovara NASCET ili ECST kriterijima (razina I).
5. Karotidna endarterektomija može biti indicirana za neke bolesnike koji imaju karotidnu stenozu 60–99% s niskim kirurškim rizikom (<3%) i očekivanim trajanjem života od najmanje 5 godina (razina II).
6. Karotidna PTA, sa stentingom ili bez njega, izvodi se u pacijenata u kojih je karotidna endarterektomija kontraindicirana (razina II).
7. Karotidna PTA, sa stentingom ili bez njega može biti indicirana u pacijenata sa stenozom na kirurški nedostupnim mjestima (razina II).
8. Karotidna PTA, sa stentingom ili bez njega, može biti indicirana u pacijenata s restenozom nakon inicijalne karotidne endarterektomije (razina II).

LITERATURA

1. Demarin V, Rundek T, Tomljanović B, Carillo-Pintos J, Masso-Estrade J. Prevention of stroke – a report from collaboration project between Zagreb and Barcelona. *Neurol Croat* 1992;41:43–50.
2. Demarin V, Huzjan-Lovrenčić A, Bosnar M, Podobnik-Šarkanji S, Thaller N. Čimbenici rizika za razvoj ishemičnog moždanog udara. *Liječ Vjesn* 1999;(Supl.1):86.
3. Demarin V. Ključ za zdrave dane mozak i žile bez mane. 2. izd. Zagreb: Naprijed, 1995.
4. Demarin V. Zdravi stil življenja u prevenciji cerebrovaskularnih bolesti. U: Mirić D, Vlahović D (ur.). *Zdravlje i turizam*. Split – Hvar: Hrvatsko kardiološko društvo – ogranak Split i Turistička zajednica, 1998:295–301.
5. Lovrenčić-Huzjan A, Bosnar M, Huzjan R, Demarin V. Frequency of different risk factors for ischemic stroke. *Acta clin Croat* 1999;38:159–63.
6. Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BM, Ellison RC, Castelli WP, Wolf PA. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995;273:1113–7.
7. Lee I, Hennekens C, Berger K, Buring J, Manson J. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke* 1999;30:1–6.
8. Hodek-Demarin V, Blažić-Čop N, Hudolin Vi, Thaller N. Ocjena stanja cerebralne cirkulacije pušača. *Anali KB »Dr. M. Stojanović«* 1978;17:109–14.
9. Demarin V, Blažić-Čop N, Đorđević V, Bošnjak M, Rundek T, Posavec V. Transcranial Doppler investigation in cigarette smokers. *Arteries et Veines*. 1991;10:113–9.
10. Abbott R, Yin Y, Reed D, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717–20.
11. Colditz G, Bonita R, Stampfer M, Willett W et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937–41.
12. Sacco R, Elkind M, Boden-Albala B, Lin I et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischaemic stroke. *JAMA* 1999;281:53–60.
13. Schenk MJ. Is psychological stress a risk factor for cerebrovascular disease? *Neuroepidemiology* 1997;16:174–9.
14. Manuck SB, Kaplan JR, Matthews KA. Behavioral antecedents of coronary heart disease and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986;6:1–14.
15. 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;96:3841–8.
16. 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;31:233–8.
17. Kleinman Y, Korn-Lubetzki I, Elaishiv S, Abramsky O, Eliakim M. High frequency of hemorrhagic strokes in Jerusalem during the Persian Gulf War. *Neurology* 1992;42:2225–6.
18. Dimitrijević J, Gavranović M, Džirko K, Bratić M, Hrnjica M, Bulić G, Hebib LJ. Cerebrovascular accidents in Sarajevo during the war. *Rev Neurol* 1999;155:359–64.
19. Kadojić D, Demarin V, Kadojić M, Mihaljević I, Barac B. Influence of prolonged stress on risk factors for cerebrovascular disease. *Coll Anthropol* 1999;23:213–9.
20. Lušić I, Janković S, Anđelinović Š. Incidence of stroke in central Dalmatia during the war in the Republic of Croatia. *Rev Neurol* 1999;29:23–6.
21. Dikanović M. Transcranial doppler sonography for post-traumatic stress disorder. *Acta clin Croat* 1999;38:294–8.
22. Kadojić D, Barac B. Stress as a triggering mechanism for the appearance of subarachnoid hemorrhage. *Neuroepidemiology* 2001;20:45–6.
23. Boussier MG, Kittner SJ. Oral contraceptives and stroke. *Cephalalgia* 2000;20:183–9.
24. Demarin V, Rajković D, Hodek B. Evaluation of Cerebral Circulation During Oral Contraceptives Taking. *Medit J Soc Psychiatry*. 1986;7:57–61.
25. Schwartz SM, Petitti DB, Sincovich DA, Longstreth WT Jr et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women. A pooled analysis of two US studies. *Stroke* 1998;29:2277–84.
26. 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.
27. WHO Collaborative Study. Cardiovascular Disease, Steroid Hormone, Contraception. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996;348:505–10.
28. Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A. Estrogen replacement therapy: a review of its potential benefits in neurology. *Acta clin Croat* 1998;37:201–6.
29. Kittner SJ, Boussier MG. Post-menopausal hormone replacement therapy and stroke risk. *Cephalalgia* 2000;20:208–13.
30. Pentz Vuković I, Demarin V, Grubišić G, Kuna K, Lovrenčić Huzjan A. Carotid artery intima thickness and flow velocity after discontinuation of hormone replacement therapy in postmenopausal women: follow-up study. *Croat Med J* 2001;42:54–7.
31. Demarin V. Učinak hormonskog nadomjesnog liječenja u neurologiji. Drugi hrvatski konsenzus o hormonskom nadomjesnom liječenju u klimakteriju i postmenopauzi. Poreč: Drugi hrvatski konsenzus o hormonskom nadomjesnom liječenju u klimakteriju i postmenopauzi, 1998:35–40.
32. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, Barrett-Connor E, Hulley SB. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*. 2001;103:638–42.
33. Levine SR, Brust JC, Futrell N, Ho KL et al. Cerebrovascular complications of the use of the 'crack' form of alkaloidal cocaine. *N Engl J Med* 1990;323:699–704.
34. Collins R, Peto P, MacMahon S, Herbert P, Fiebach N, Eberlein K. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. 2. Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827–38.
35. 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;365:3255–64.
36. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of various stroke types by treatment of isolated systolic hypertension. Presented at: International Stroke Society's Second World Congress of Stroke; Washington, DC; September 1992.

37. The HOPE Investigators: Effects of an ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
38. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke of transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41.
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 (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
40. 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.
41. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C *et al*. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301–7.
42. 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.
43. Plehn J, Davis B, Sacks F, Rouleau J *et al*. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation* 1999;99:216–33.
44. Pedersen TR, Kjeshus J, Pyorala K, Olsson AG *et al*. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81:333–5.
45. Blaw G, Lagaay A, Smelt A, Westendorp R. Stroke, statins and cholesterol. A meta-analysis of randomised, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997;28:946–50.
46. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569–81.
47. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K *et al*. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988;296:313–6.
48. Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group. Final report of the ongoing physicians health study. *N Engl J Med* 1989;321:129–35.
49. Manson J, Stampfer M, Colditz G, Willett W *et al*. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991;266:521–7.
50. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421–8.
51. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–53.
52. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70–90%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235–43.
53. Qureshi AD, Janardhan V, Bennet SE, Luft AR, Hopkins LN, Guterman LR. Who should be screened for asymptomatic carotid artery stenosis? Experience from the Western New York Stroke Screening Program. *J Neuroimaging* 2001;11:105–11.
54. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo J-M, Bogousslavsky J. European Stroke Initiative (EUSI) Recommendations for Stroke Management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Europ J Neurol* 2000;7:607–23.
55. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Jacobson A, Singer D. Anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998;114:579–89.
56. European Atrial Fibrillation Study Group. Optimal oral anticoagulation therapy with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischaemia. *N Engl J Med* 1995;333:5–10.
57. Hart R, Sherman D, Easton D, Cairnes J. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Views and reviews. *Neurology* 1998;51:674–81.
58. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB *et al*. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–52.
59. Bogousslavsky J (ed). Stroke prevention by the practitioner. *Cerebrovasc Dis* 1999;(Suppl 4):9.
60. Trkanjec Z, Demarin V. Antiplatelet therapy in secondary prevention of stroke. *Acta clin Croat* 1999;38(Suppl D):41–3.
61. Demarin V. Moždani udar – priručnik za bolesnike i članove njihove obitelji. Koprivnica: Belupo, 2001.
62. 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.
63. SALT collaborative group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991;228:1345–9.
64. Patrono C, Roth GJ. Aspirin in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1996;27:756–60.
65. Dyken ML, Barnett HJM, Easton JD *et al*. Low-dose aspirin and stroke: »It ain't necessarily so«. *Stroke* 1992;23:1395–9.
66. Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or a minor stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261–6.
67. UK-TIA Study Group. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044–54.
68. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Silvenius J, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study 2, dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1–13.
69. Diener HC. Stroke prevention. Antiplatelet and antithrombotic therapy. *Neurolog Clinics* 2000;19:343–55.
70. Gent M, Blakely JA, Easton JD *et al*. The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215–20.
71. Hass WK, Easton JD, Adams HP *et al*. A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk individuals. *N Engl J Med* 1989;321:501–7.
72. Bennett CL, Kiss JE, Weinberg PD *et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura after stenting and ticlopidine. *Lancet* 1998;325:1036–37.
73. Page Y, Tardy B, Zeny F *et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 1991;1:774–6.
74. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.
75. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM *et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773–7.
76. Ringleb PA, Bertram M, Keller E, Hacke W. Hypertension in patients with cerebrovascular accidents, To treat or not to treat? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2179–281.
77. Patrono C, Collier B, Dalen JE *et al*. Platelet-active drugs. The relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1998;114(Suppl):470S–88S.
78. American-Canadian Co-operative Study Group. Persantine-Aspirin in cerebral ischemia, part II: Endpoint results. *Stroke* 1985;16:406–15.
79. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M *et al*. »A.I.C.L.A.«: controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983;13:5–14.
80. Guiraud-Chaumeil B, Rascol A, David J *et al*. Prevention des récurrences des accidents vasculaires cérébraux ischémiques par les anti-agrégants plaquettaires. *Rev Neurol (Paris)* 1982;138:367–85.
81. Cannegieter S, Rosendaal F, Witzen A, Van Der Meer F, Vandenbroucke J, Briët E. Optimal oral anticoagulation therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11–7.
82. Barnnett H, Taylor W, Eliasziw M, Fox A, Ferguson G, Haynes R *et al*. Benefit of endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998;339:1415–25.
83. Yadav J, Roubin G, King P, Ivery S, Vitek J. Angioplasty and stenting for restenosis after carotid endarterectomy, initial experience. *Stroke* 1996;27:2975–9.
84. CAVATAS investigators. Endovascular surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729–37.