

Antitrombotska terapija i ponovljeni moždani udar u osoba s fibrilacijom atrijske.

Vidaković, Dorotea

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:813594>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA
U OSIJEKU**

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI
I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Dorotea Vidaković

**ANTITROMBOTSKA TERAPIJA I PONOVLJENI
MOŽDANI UDAR U OSOBA S FIBRILACIJOM
ATRIJA**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA
U OSIJEKU**

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI
I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Dorotea Vidaković

**ANTITROMBOTSKA TERAPIJA I PONOVLJENI
MOŽDANI UDAR U OSOBA S FIBRILACIJOM
ATRIJA**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju Klinike za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u Zagrebu.

Mentor rada: doc. dr. sc. Hrvoje Budinčević

Rad ima 33 lista i 20 tablica.

.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	III
1. UVOD:	1
1.1. MOŽDANI UDAR.....	1
1.1.1. Definicija moždanog udara	1
1.1.2. Epidemiologija	1
1.1.3. Etiologija	1
1.1.4. Etiologija ishemijskog moždanog udara	1
1.1.5. Klinička slika u svrhu dijagnoze kardiogenog moždanog udara.....	1
1.1.6. Slikovne pretrage mozga u svrhu dijagnoze kardiogenog moždanog udara	2
1.1.7. Pretrage srca i krvnih žila u svrhu dijagnoze kardiogenog moždanog udara.....	2
1.1.8. Čimbenici rizika	2
1.1.9. Čimbenici rizika za kardiogeni moždani udar.....	3
1.1.10. Primarna prevencija.....	3
1.1.11. Ponovljeni moždani udar i sekundarna prevencija.....	3
1.2. FIBRILACIJA ATRIJA	3
1.2.1. Epidemiologija	3
1.2.2. Patologija i klinička slika	3
1.2.3. Čimbenici rizika	4
1.2.4. CHADS ₂	4
1.3. FIBRILACIJA ATRIJA I MOŽDANI UDAR.....	4
1.3.1. Antitrombotska terapija.....	5
1.3.2. Ishod moždanog udara u osoba s fibrilacijom atriya.....	6
2. CILJEVI	7
3. ISPITANICI I METODE	8
3.1. Ustroj studije	8
3.2. Ispitanici	8
3.3. Metode.....	8
3.4. Statistička analiza	8
4. REZULTATI.....	10
4.1. Osnovna obilježja ispitanika.....	10

4.2. Karakteristike ponovljenog ishemijskog moždanog udara u odnosu na prethodnu antitrombotsku terapiju.....	11
4.3. Karakteristike ponovljenog ishemijskog moždanog udara u odnosu na izostanak primjene antitrombotske terapije i primjene antiagregacijske terapije, odnosno antikoagulantne terapije.....	14
5. RASPRAVA.....	21
6. ZAKLJUČCI.....	25
7. SAŽETAK.....	26
8. SUMMARY.....	27
9. LITERATURA.....	28
10. ŽIVOTOPIS.....	32
11. PRILOG.....	33

POPIS KRATICA:

CHADS₂- kongestivno srčano zatajenje, hipertenzija, dob > 75 godina, šećerna bolest, prethodni moždani udar / tranzitorna ishemijska ataka / tromboembolija (engl. *Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75 years, Diabetes mellitus, Stroke / transient ischemic attack / thromboembolism*)

CHA₂DS₂-VASc - kongestivno srčano zatajenje, hipertenzija, dob > 75 godina, šećerna bolest, prethodni moždani udar / tranzitorna ishemijska ataka / tromboembolija, vaskularna bolest, dob 65. - 74. godine, spol (engl. *Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75 years, Diabetes mellitus, Stroke / transient ischemic attack / thromboembolism, Vascular disease, Age 65 - 74 years, Sex category*)

COX - Ciklooksigenaza

COX-1 – Ciklooksigenaza-1

COX-2 – Ciklooksigenaza-2

CT - kompjuterizirana tomografija (engl. *Computed tomography*)

DALY - bolesti prilagođena godina života (engl. *Disability-adjusted life year*)

EKG - elektrokardiogram

ESC - Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)

FHS - engl. *Framingham Heart Study*

INR - međunarodni normalizirani omjer (engl. *International normalized ratio*)

KB - klinička bolnica

LACI - lakunarni moždani udar (engl. *Lacunar cerebral infarct*);

MR - magnetska rezonanca (engl. *Magnetic resonance*)

mRS - modificirana Rankinova skala (engl. *Modified Rankin Scale*)

NIHSS - engl. *National Institute of Health Stroke Scale*

PACI - parcijalni moždani udar prednje cirkulacije (engl. *Partial anterior circulation infarct*);

PGH₂ - Prostaglandin H₂

PGI₂ - Prostaglandin I₂

POCI - moždani udar stražnje cirkulacije (engl. *Posterior circulation infarct*)

PT - protrombinsko vrijeme (engl. *Prothrombine time*)

TACI - totalni moždani udar prednje cirkulacije (engl. *Total anterior circulation infarct*)

TIA - tranzitorna ishemijska ataka (engl. *Transient ischemic attack*)

TXA₂ - Tromboksan A₂

1. UVOD:

1.1. MOŽDANI UDAR

1.1.1. Definicija moždanog udara

Moždani udar, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, predstavlja naglo nastali neurološki ispad koji se može objasniti najčešće fokalnom-lokaliziranom a rjeđe globalnim poremećajem moždane cirkulacije, koji traje duže od 24 sata ili smrtnim ishodom (1).

1.1.2. Epidemiologija

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, 2012. godine moždani udar bio je drugi vodeći uzrok smrti i treći vodeći uzrok onesposobljenosti (2). Incidencija moždanog udara u Hrvatskoj iznosi 152,4 godišnje na 100 000 stanovnika, prevalencija 793,2 godišnje na 100 000 stanovnika te mortalitet 94,6 godišnje na 100 000 stanovnika. Predviđa se porast incidencije za 23 %, prevalencije za 13 %, smrtnih ishoda za 36 %, i stope izgubljenih godina zdravog života (engl. *Disability adjusted life year*, DALY) za 24 % u period od 2015. - 2035. godine u Hrvatskoj (3).

1.1.3. Etiologija

Moždani udar može biti hemoragijski ili ishemijski. Učestalost ishemijskog moždanog udara je oko 80 %, dok je učestalost hemoragijskog moždanog udara manja i iznosi oko 20 % (4).

1.1.4. Etiologija ishemijskog moždanog udara

Najčešći uzrok ishemijskog moždanog udara, u 30 % do 40 % slučajeva, je okluzija velike arterije, vratne ili proksimalne cerebralne. Drugi najčešći uzrok, u 20 % do 31 % slučajeva, je kardiogeni moždani udar, a zatim slijede okluzije malih arterija, u 10 % do 23 % slučajeva (5).

Otpriblike trećina moždanih udara nejasnog je podrijetla te je sve više prihvaćeno da su mnogi od kriptogenih moždanih udara srčanog odnosno embolijskog podrijetla prije nego cerebrovaskularna bolest odnosno tromboza. Istraživanja upućuju da su moždani udari nejasnog podrijetla često uzrokovani subkliničkom fibrilacijom atriya koja može biti dijagnosticirana produljenim praćenjem srčanog ritma. Dokazano je da tromb podrijetlom iz atriya može dovesti do atrijske tromboembolije i bez prisutnosti fibrilacije atriya (6).

1.1.5. Klinička slika u svrhu dijagnoze kardiogenog moždanog udara

Tipično, kardiogeni moždani udar prezentira se naglim nastankom neurološkog deficita koji je najjači odmah po nastanku, dok moždani udar uzrokovan okluzijom malih krvnih žila

(lakunarni moždani udar) ili aterosklerozom velike arterije ima isprekidani tijek. Embolija podrijetlom iz srca često dopiye u distalne arterije koje opskrbljuju cerebralni korteks, dok okluzija malih žila zahvaća subkorteks. Dakle, kortikalni znakovi poput afazije ili ispada u vidnom polju upućuju na kardiogeni moždani udar. Međutim, sama klinička slika nije dovoljna za određivanje uzroka moždanog udara. Ispravna klasifikacija, osim kliničke slike, zahtjeva slikovne pretrage mozga, pretrage srca, i krvnih žila (6).

1.1.6. Slikovne pretrage mozga u svrhu dijagnoze kardiogenog moždanog udara

Većina kardiogenih moždanih udara uključuje lezije u kortikalnom području. Nasuprot tome, lakunarni moždani udar je ograničen na subkortikalno područje. Otprilike polovica kardiogenih moždanih udara uključuje područja opskrbe više cerebralnih arterija, primjerice obje unutarnje cerebralne arterije ili jedne unutarnje cerebralne i jedne bazilarne arterije, što razlikuje kardiogeni moždani udar od cerebralne ateroskleroze (6).

1.1.7. Pretrage srca i krvnih žila u svrhu dijagnoze kardiogenog moždanog udara

Podtip moždanog udara ne može se odrediti bez pretrage krvnih žila kako bi se isključio veliki arterijski plak i bez pretraga srca kako bi se identificiralo visokorizično srčano stanje. Kako bi se odredio uzrok moždanog udara, gotovo se svi specijalisti diljem svijeta služe slikovnim pretragama ekstrakranijskih (cervikalnih) karotidnih arterija kako bi isključili njihovu stenozu te EKG-om kako bi isključili fibrilaciju atriya i nedavni infarkt miokarda. Oko 70 % specijalista služi se i slikovnim pretragama cerebralnih krvnih žila kako bi isključili intrakranijski plak i transtorakalnim ultrazvukom kako bi isključili visokorizični srčani tromb. Samo 20 % radi transezofagealni ultrazvuk, oko 50 % 24-satni Holter EKG kako bi isključili fibrilaciju atriya, i samo 20 % radi produljeno (> 24 sata) praćenje srčanog ritma (6).

Prisutnost tipične kliničke slike u skladu sa slikovnim pretragama mozga, visokorizično srčano stanje i isključenje velikog arterijskog plaka dovoljno je za dijagnozu kardiogenog moždanog udara (6).

1.1.8. Čimbenici rizika

Čimbenici rizika za razvoj moždanog udara su arterijska hipertenzija, pušenje, šećerna bolest, prehrana s malo voća i povrća, velikim udjelom soli i masnoća životinjskog podrijetla, pretilost, i fizička neaktivnost (2). Uz modificirajuće čimbenike rizika, čimbenici rizika poput dobi, spola, rase i etničke pripadnosti vezani su uz nasljedne ili prirodne procese i na njih se ne može djelovati. Utjecaj kumulativnog starenja kardiovaskularnog sustava i progresivna priroda rizičnih faktora za moždani udar tijekom duljeg perioda povećavaju rizik za razvoj

moždanog udara. Muškarci i žene imaju značajno različit rizik za incidenciju, mortalitet i ishod moždanog udara. U svijetu, moždani udar češći je u muškaraca nego u žena, no ta razlika opada s dobi (7).

1.1.9. Čimbenici rizika za kardiogeni moždani udar

Čimbenici rizika za kardiogeni moždani udar su fibrilacija atrijska, sistoličko popuštanje srca, nedavni akutni infarkt miokarda, otvoreni ovalni otvor, aterom aortalnog luka, umjetni srčani zalistak, i infektivni endokarditis (6).

1.1.10. Primarna prevencija

Glavni ciljevi primarne prevencije moždanog udara su zdrav stil života i kontrola krvnog tlaka. Visok krvni tlak vodeći je čimbenik rizika za nastanak moždanog udara, prisutan u 52 % smrtnih ishoda moždanog udara. Zdrav stil života uključuje ne započinjanje ili prestanak pušenja i opijanja, redovitu fizičku aktivnost i zdravu prehranu s puno voća i povrća, smanjenim unosom masti životinjskog podrijetla i smanjenim unosom soli (2).

1.1.11. Ponovljeni moždani udar i sekundarna prevencija

Primarna prevencija moždanog udara posebno je važna zbog visokog rizika za ponovni moždani udar, koji se javlja u otprilike trećine osoba koje su preživjele moždani udar u periodu od 5 godina (2). Rizik za ponovni moždani udar godinu dana od prethodnog manjeg moždanog udara ili TIA iznosi 5,1 % (8). Rizik za kardiovaskularni događaj ostaje visok najmanje 10 godina nakon moždanog udara ili TIA. Cilj sekundarne prevencije, kao i kod primarne, je djelovanje na čimbenike rizika (2).

1.2. FIBRILACIJA ATRIJA

1.2.1. Epidemiologija

Fibrilacija atrijska najčešća je srčana aritmija (9). Zahvaća 33 milijuna ljudi svjetske populacije. Prevalencija fibrilacije atrijske raste oštro od 0,1 % među odraslima < 55 godina do skoro 10 % među ljudima > 80 godina (6).

1.2.2. Patologija i klinička slika

Fibrilacija atrijska nastaje zbog nepravilne električne aktivnosti u području atrijske. Karakterizirana je kao tahiaritmija koja može biti paroksizmalna (kraća od tjedan dana) ili perzistentna (duža od tjedan dan). Simptomi variraju od asimptomatskih do simptoma poput boli u prsima, palpitacije, visoke srčane frekvencije, kratkoće daha, mučnine, vrtoglavice, pojačanog znojenja i opće slabosti (9).

1.2.3. Čimbenici rizika

Studije potvrđuju da su starija dob, muški spol i Europsko podrijetlo značajni čimbenici rizika za razvoj fibrilacije atrijske. Drugi modificirajući čimbenici rizika su sjedilački način života, pušenje, pretilost, šećerna bolest, opstruktivna apneja u spavanju, i povišeni krvni tlak, a svaki od tih rizičnih čimbenika pogoduje strukturnom i električnom remodeliranju atrijske. Zatajenje srca i infarkt miokarda povećavaju rizik za razvoj fibrilacije atrijske, ali i obratno (10).

1.2.4. CHADS₂

CHADS₂ služi za procjenu rizika za razvoj moždanog udara ili tromboembolije u osoba s fibrilacijom atrijske. Uzima u obzir čimbenike rizika: kongestivno zatajenje srca, hipertenzija, dob ≥ 75 godina, dijabetes, i povijest moždanog udara ili TIA. Raspon CHADS₂ je od 0 do 6. Oralna antikoagulantna terapija preporučuje se svim osobama s fibrilacijom atrijske i dobi ≥ 65 godina ili u kojih je CHADS₂ ≥ 1 . U novije vrijeme sve se više koristi CHADS₂-VASc bodovna ljestvica (11).

1.3. FIBRILACIJA ATRIJA I MOŽDANI UDAR

Nepravilan ritam u fibrilaciji atrijske dovodi do turbulentnog toka krvi koji povećava rizik za nastanak ugruška, trombozu. Formirani se ugrušak može udaljiti od mjesta nastanka i dovesti do moždanog udara (9). Fibrilacija atrijske povezana je s povećanim rizikom za moždani udar i prolazni ishemijski napad (12) te je vodeći uzrok moždanog udara (9). Fibrilacija atrijske prisutna je u 20 % ishemijskih moždanih udara (13) te povećava rizik za moždani udar 3 - 5 puta (6). Rizik za moždani udar gotovo je jednak u osoba s paroksizmalnom i perzistentnom fibrilacijom atrijske (13).

Važan čimbenik rizika za razvoj moždanog udara je i fibrilacija atrijske. Fibrilacija atrijske najčešći je srčani poremećaj ritma među odraslima i prisutna je u 20 % ishemijskih moždanih udara (13). Jedna od komplikacija fibrilacije atrijske je razvoj tromboembolije koja vodi do moždanog udara. Prema *Framingham Heart Study* (FHS), rizik za moždani udar osoba s fibrilacijom atrijske u dobi od 50 - 59 godina iznosi 1,5 % dok u osoba s fibrilacijom atrijske u dobi od 80 - 89 godina iznosi 23,5 % (14).

Čimbenici rizika koji doprinose nastanku moždanog udara u osoba s fibrilacijom atrijske su dob veća od 65 godina, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, prijašnji moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka (TIA, engl. *Transient ischemic attack*) ili tromboembolijski događaj, bolest krvnih žila, visoka srčana frekvencija, i ženski spol (13).

1.3.1. Antitrombotska terapija

Prevenција nastanka moždanog udara u osoba s fibrilacijom atrijske postiče se primjenom lijekova s antitrombotskim učinkom. Antitrombotska terapija uključuje antiagregacijsku i antikoagulantnu terapiju. Antiagregacijski lijekovi poput acetilsalicilne kiseline indicirani su za bolesnike s fibrilacijom atrijske koji imaju nizak do srednji rizik za nastanak tromboze te mogu smanjiti rizik za nastanak moždanog udara za 20 do 25 %. Antikoagulantni lijekovi poput varfarina terapija su izbora za prevenciju embolijskih događaja u osoba s fibrilacijom atrijske i srednjim do visokim rizikom za razvoj tromboze te mogu smanjiti rizik za moždani udar do 62 % (15). Međutim, varfarin ima značajna ograničenja radi krvarenja, potrebe za krvnim testovima, i interakcija s drugim lijekovima (16).

Acetilsalicilna kiselina najčešće je korišten oralni antiagregacijski lijek (16). Često je korišten u terapiji i prevenciji koronarnih i cerebrovaskularnih arterijskih tromboza (17). Monoterapija acetilsalicilnom kiselinom terapija je izbora za bolesnike kojima su oralni antikoagulansi kontraindicirani (18). Mehanizam djelovanja je ireverzibilna inhibicija enzima ciklooksigenaze (COX) u putu sinteze prostaglandina (PGH₂), prekursora tromboksana A₂ (TXA₂) i prostaglandina I₂ (PGI₂). Za proizvodnju TXA₂, koji potiče agregaciju trombocita i vazokonstrikciju, potrebna je aktivnost COX-1 enzima. Suprotnog djelovanja je PGI₂, koji inhibira agregaciju trombocita i uzrokuje vazodilataciju, za čije stvaranje je potreban enzim COX-2. Niske doze acetilsalicilne kiseline (75 mg - 150 mg) uzrokuju kompletnu ili gotovo kompletnu inhibiciju COX-1, čime inhibiraju proizvodnju TXA₂, dok su više doze potrebne za inhibiciju COX-2 (16).

Antikoagulantni lijekovi široko su primjenjivani u prevenciji i terapiji duboke venske tromboze i plućne embolije te prevenciji arterijske embolije u bolesnika s fibrilacijom atrijske. Predstavnici ove skupine su niskomolekularni heparin, dabigatran, rivaroksaban, varfarin i drugi (17).

Bolesnicima na terapiji varfarinom potrebno je pratiti vrijednosti protrombinskog vremena (engl. *prothrombine time*, PT) i međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International normalized ratio*, INR) Protrombinsko vrijeme (PT) vrijeme je u sekundama potrebno da se krv zgruša, a INR standardizira PT vrijednost ovisno o tromboplastinskom reagensu korištenom u laboratoriju. Iz toga razloga, bolesnicima na varfarinu preferira se praćenje vrijednosti INR-a. Rutinsko praćenje INR-a nužno je u bolesnika na varfarinu. INR bolesnika

koji nisu na antikoagulantnoj terapiji je oko 1,0, dok je u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji ciljna vrijednost najčešće između 2,0 i 3,0 (19).

U posljednje vrijeme dostupni su i drugi oralni antikoagulantni lijekovi koji se ubrajaju u skupinu direktnih oralnih antikoagulantnih kao što su dabigatran (direktni inhibitor trombina) te rivaroksaban, apiksaban i edoksaban (inhibitori faktora Xa) (20).

1.3.2. Ishod moždanog udara u osoba s fibrilacijom atrijske

Moždani udar povezan s fibrilacijom atrijske povećava rizik za dugoročnu onesposobljenost i smrt. Prema FHS, osobe s fibrilacijom atrijske pokazuju viši tridesetodnevni mortalitet u usporedbi s osobama bez fibrilacije atrijske. Također, osobe s fibrilacijom atrijske imaju lošije jednogodišnje preživljenje nakon moždanog udara i povećan rizik za ponovljeni moždani udar u usporedbi s osobama bez fibrilacije atrijske (21).

Iako fibrilacija atrijske može biti trajna bolest, raznim tretmanima i djelovanjem na čimbenike rizika može se smanjiti rizik za nastanak moždanog udara (9).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati utjecaj prethodne antitrombotske terapije na elemente ishoda osoba s ponovljenim ishemijskim moždanim udarom i fibrilacijom atrijske u pogledu veličine i lokalizacije, težine moždanog udara, i stupnja onesposobljenosti.
2. Usporediti učinke prethodne antikoagulantne terapije, antiagregacijske terapije i bez antitrombotske terapije na elemente ishoda ponovljenog moždanog udara u pogledu veličine i lokalizacije, težine moždanog udara, i stupnja onesposobljenosti.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ustroj studije je presječna studija s povijesnim podacima (22).

3.2. Ispitanici

U ispitivanje su uključeni svi (uzastopni) bolesnici stariji od 18 godina s fibrilacijom atriya, a koji su hospitalizirani radi ponovljenog akutnog ishemijskog moždanog udara na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju Klinike za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“ od 1. 1. 2004. do 31. 12. 2016. godine. U istraživanje su uključeni ispitanici koji su prvo podijeljeni u dvije skupine u odnosu na primjenu antitrombotske terapije (acetilsalicilna kiselina ili varfarin) i izostanak primjene terapije, a zatim u 3 skupine u odnosu na primjenu antiagregacijske terapije (acetilsalicilna kiselina), primjenu antikoagulantne terapije (varfarin) i izostanak primjene terapije.

Isključni kriteriji: 1) osobe s novonastalim (prvim) moždanim udarom, 2) osobe s hemoragijskim moždanim udarom, 3) osobe kod kojih je primijenjena tromboliza i / ili mehanička trombektomija, 4) osobe na dvojnoj terapiji 5) osobe s nepotpunim podacima.

3.3. Metode

Analizom povijesti bolesti prikupljeni su demografski podaci (dob, spol) i čimbenici rizika za moždani udar koji su prisutni kod nastupa moždanog udara (arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, kardiomiopatija, prisutnost umjetnih srčanih zalistaka i prethodni moždani udar). Stupanj onesposobljenosti procijenjen je modificiranom Rankinovom ljestvicom pri otpustu iz bolnice. U osoba s prethodnom varfarinskom terapijom prikupljeni su podaci o vrijednostima INR-a (unutar 24 sata od prijema). Težina moždanog udara procijenjena je *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) ljestvicom. Veličina i lokalizacija moždanog udara procijenjena je temeljem *The Oxfordshire Classification of Stroke* ljestvice i uspoređena s nalazom slikovnih pretraga (CT ili MR mozga).

3.4. Statistička analiza

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom, a između tri skupine testirane su Kruskal-

Wallisovim testom (Post hoc Conover test). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\text{Alpha} = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software (inačica 20.0, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija) i program IBM SPSS Statistics for Windows (inačica 21.0, IBM Corp., Armonk, NY, SAD).

4. REZULTATI

4.1. Osnovna obilježja ispitanika

U periodu od početka 2004. do kraja 2016. godine na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju Klinike za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“ prikupljeni su podaci od 456 ispitanika s dijagnosticiranim ponovljenim moždanim udarom i prethodnom fibrilacijom atrijske, od toga je 431 ispitanika uključeno u istraživanje. Prilog 1. prikazuje dijagram toka istraživanja (presječne studije s povijesnim podacima). Od uključenih ispitanika, 280 (65 %) je žena i 151 (35 %) muškaraca. Od čimbenika rizika za razvoj moždanog udara prisutni su arterijska hipertenzija u 120 (90,9 %) ispitanika, hiperlipidemija u 53 (40,2 %) ispitanika, šećerna bolest u 48 (36,4 %) ispitanika, i kardiomiopatija u 74 (56,1 %) ispitanika. Medijan dobi je 79 godina (interkvartilnog raspona od 74 do 84 godine) u rasponu od 53 do 99 godina. Medijan CHADS₂ bodovne ljestvice je 5 (interkvartilnog raspona od 4 do 5) u rasponu od 2 do 6. Antitrombotsku terapiju prije dijagnoze ponovljenog moždanog udara uzimalo je 299 (69,37 %) ispitanika. Antitrombotsku terapiju nije uzimalo 132 (30,63 %) ispitanika. Od ukupnog broja ispitanika antiagregacijsku terapiju uzimalo je 162 (37,59 %), dok je antikoagulantnu terapiju uzimalo 137 (31,79 %) ispitanika. Dijagnoza fibrilacije atrijske bila je poznata prije dijagnoze ponovljenog moždanog udara kod 365 (84,7 %) ispitanika. Od osoba s prethodno poznatom dijagnozom fibrilacije atrijske antikoagulantnu terapiju uzimalo je 137 (37,53 %) ispitanika, antiagregacijsku 129 (35,34 %) te je bez terapije bilo 99 (27,12 %) ispitanika. Od osoba na antikoagulantnoj terapiji INR izvan raspona 2 - 3 imalo je 122 (89,05 %) ispitanika. Medijan NIHSS bodovne ljestvice je 14 (interkvartilnog raspona od 8 do 20) u rasponu od 1 do 38. Medijan MRS bodovne ljestvice pri otpustu je 5 (interkvartilnog raspona od 3 do 6) u rasponu od 1 do 6.

4.2. Karakteristike ponovljenog ishemijskog moždanog udara u odnosu na prethodnu antitrombotsku terapiju

Značajno manje ispitanika s prethodno dijagnosticiranom fibrilacijom atriya nije primalo antitrombotsku terapiju nakon prethodno dijagnosticiranog moždanog udara (χ^2 test, $P < 0,001$) (Tablica 1).

Tablica 1. Ispitanici s prethodno poznatom dijagnozom fibrilacije atriya i ponovljenim moždanim udarom u odnosu na primjenu antitrombotske terapije (n = 431)

	Broj (%) ispitanika		Ukupno	P*
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antitrombotskoj terapiji (n = 299)		
Prethodna fibrilacija atriya	99 (75)	266 (89)	365 (84,7)	< 0,001

* χ^2 test

Nema značajne razlike među ispitanicima bez prethodne antitrombotske terapije i ispitanika na prethodnoj antitrombotskoj terapiji u odnosu na dob (Tablica 2).

Tablica 2. Razlike ispitanika u odnosu na dob u odnosu na prethodnu antitrombotsku terapiju (n = 431)

	Medijan (interkvartilni raspon) dobi		Razlika*	95 % raspon pouzdanosti	P†
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antitrombotskoj terapiji (n = 299)			
Dob (godine)	80,5 (55 - 96)	78 (53 - 99)	1	0 do 3	0,07

*Hodges-Lehmannova razlika medijana;

†Mann-Whitneyev U test

Nema značajne razlike među ispitanicima bez antitrombotske terapije i ispitanika na prethodnoj antitrombotskoj terapiji u odnosu na spol, arterijsku hipertenziju, hiperlipidemiju, i šećernu bolest. Učestalost kardiomiopatije značajno je veća u skupini ispitanika na prethodnoj antitrombotskoj terapiji (χ^2 test, $P = 0,02$) (Tablica 3).

Tablica 3. Razlike u obilježjima ispitanika prema čimbenicima rizika u odnosu na prethodnu antitrombotsku terapiju (n = 431)

Obilježje	Broj (%) ispitanika		Ukupno	P*
	bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	prethodna antitrombotska terapija (n = 299)		
Spol				
žensko	90 (68,2)	190 (63,5)	280 (65)	0,35
muško	42 (31,8)	109 (36,5)	151 (35,0)	
Arterijska hipertenzija	120 (90,9)	276 (92,3)	396 (91,9)	0,62
Hiperlipidemija	53 (40,2)	149 (49,8)	202 (46,9)	0,06
Šećerna bolest	48 (36,4)	107 (35,8)	155 (36)	0,91
Kardiomiopatija	74 (56,1)	204 (68,2)	278 (64,5)	0,02

* χ^2 test

Nije značajna razlika CHADS₂ bodovne ljestvice u odnosu na primjenu antitrombotske terapije (Tablica 4).

Tablica 4. Razlike ispitanika u odnosu na broj bodova prema CHADS₂ bodovnoj ljestvici u odnosu na prethodnu antitrombotsku terapiju (n = 431)

	Medijan (interkvartilni raspon) bodova na bodovnoj ljestvici		Razlika [†]	95 % raspon pouzdanosti	P*
	bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	prethodna antitrombotska terapija (n = 299)			
CHADS ₂	4 (3 - 6)	5 (2 - 6)	0	0 do 0	0,12

*Mann-Whitneyev U test;

[†]Hodges-Lehmannova razlika medijana

Razlika u broju smrtnih ishoda u odnosu na prethodnu primjenu antitrombotske terapije nije statistički značajna (Tablica 5).

Tablica 5. Razlika u broju umrlih u odnosu na prethodnu primjenu antitrombotske terapije (n = 431)

	Broj (%) ispitanika		Ukupno	P*
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antitrombotskoj terapiji (n = 299)		
Smrtni ishod	47 (35,6)	93 (31,1)	140 (32,5)	0,36

* χ^2 test

Razlika u ishodu moždanog udara procijenjenog NIHSS ljestvicom u odnosu na prethodnu primjenu antitrombotske terapije nije statistički značajna (Tablica 6).

Tablica 6. Težina moždanog udara procijenjena NIHSS ljestvicom u odnosu na prethodnu primjenu antitrombotske terapije (n = 431)

	Medijan (interkvartilni raspon) bodova na bodovnoj ljestvici		Razlika [†]	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antitrombotskoj terapiji (n = 299)			
NIHSS	16 (1 - 34)	13 (2 - 38)	1	0 do 3	0,09

*Mann-Whitneyev U test

[†]Hodges-Lehmannova razlika medijana

Razlika u ishodu moždanog udara procijenjenog mRS ljestvicom pri otpustu u odnosu na prethodnu primjenu antitrombotske terapije nije statistički značajna (Tablica 7).

Tablica 7. Stupanj onesposobljenosti nakon moždanog udara procijenjen mRS ljestvicom u odnosu na prethodnu primjenu antitrombotske terapije u osoba s ponovljenim moždanim udarom

	Medijan (interkvartilni raspon) bodova na bodovnoj ljestvici		Razlika [†]	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antitrombotskoj terapiji (n = 299)			
mRS	5 (1 - 6)	5 (1 - 6)	0	0 do 0	0,33

*Mann-Whitneyev U test

[†]Hodges-Lehmannova razlika medijana

Veličina i lokalizaciji moždanog udara procijenjena temeljem *The Oxfordshire Classification of Stroke* u odnosu na prethodnu primjenu antitrombotske terapije nije statistički značajna (Tablica 8).

Tablica 8. Veličina i lokalizaciji moždanog udara prema *The Oxfordshire Classification of Stroke* u odnosu na prethodnu primjenu antitrombotske terapije

<i>The Oxfordshire Classification of Stroke</i>	Broj (%) ispitanika			P*
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antitrombotskoj terapiji (n = 299)	Ukupno	
TACI	22 (16,7)	58 (19,4)	80 (18,6)	0,8
PACI	74 (56,1)	159 (53,2)	233 (54,1)	
LACI	15 (11,4)	40 (13,4)	55 (12,8)	
POCI	21 (15,9)	42 (14)	63 (14,6)	

* χ^2 test;
TACI - totalni moždani udar prednje cirkulacije (engl. *Total anterior circulation infarct*);
PACI - parcijalni moždani udar prednje cirkulacije (engl. *Partial anterior circulation infarct*);
LACI - lakunarni moždani udar (engl. *Lacunar cerebral infarct*);
POCI - moždani udar stražnje cirkulacije (engl. *Posterior circulation infarct*)

4.3. Karakteristike ponovljenog ishemijskog moždanog udara u odnosu na izostanak primjene antitrombotske terapije i primjene antiagregacijske terapije, odnosno antikoagulantne terapije

Značajno je više ispitanika s prethodno dijagnosticiranom fibrilacijom atriya primalo antikoagulantnu terapiju prije same dijagnoze moždanog udara (χ^2 test, $P < 0,001$) (Tablica 9).

Tablica 9. Raspodjela ispitanika prema prethodno poznatoj dijagnozi fibrilacije atriya u odnosu na vrstu prethodne antitrombotske terapije

Prethodno dijagnosticirana fibrilacija atriya	Broj (%) ispitanika			Ukupno	P*
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antiagregacijskoj terapiji (n = 162)	Ispitanici na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji (n = 137)		
	99 (75)	129 (79,6)	137 (100)	365 (84,7)	< 0,001

* χ^2 test

Ispitanici na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji bili su značajno mlađi u odnosu na ispitanike bez prethodne antitrombotske terapije. (Kruskal - Wallisov test, Post hoc Conover test, $P = 0,04$) (Tablica 10).

Tablica 10. Razlike ispitanika u odnosu na dob u odnosu na vrstu prethodne antitrombotske terapije

	Medijan (interkvartilni raspon) dobi			P*
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (a) (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antiagregacijskoj terapiji (b) (n = 162)	Ispitanici na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji (c) (n = 137)	
Dob (godine)	80,50 (55 - 96)	79 (63 - 96)	77 (53 - 99)	0,04

*Kruskal-Wallisov test (Post hoc Conover test);

†na razini $P < 0,05$ značajna je razlika (a) vs. (c)

Nema značajne razlike među ispitanicima bez antitrombotske terapije i ispitanika na prethodnoj antiagregacijskoj, odnosno prethodnoj antikoagulantnoj terapiji u odnosu na spol, arterijsku hipertenziju, hiperlipidemiju, i šećernu bolest. Učestalost hiperlipidemije, granične vjerojatnosti (χ^2 test, $P = 0,05$), i kardiomiopatije ,gdje je značajna vjerojatnost (χ^2 test, $P = 0,02$), manja je u skupini ispitanika bez prethodne antitrombotske terapije (Tablica 11).

Tablica 11. Razlike u obilježjima ispitanika prema čimbenicima rizika u odnosu na vrstu prethodne antitrombotske terapije

Obilježje	Broj (%) ispitanika			Ukupno	P*
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antiagregacijskoj terapiji (n = 162)	Ispitanici na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji (n = 137)		
Spol					
žensko	90 (68,2)	105 (64,8)	85 (62)	280 (65)	0,57
muško	42 (31,8)	57 (35,2)	52 (38)	151 (35)	
Arterijska hipertenzija	120 (90,9)	147 (90,7)	129 (94,2)	396 (91,9)	0,5
Hiperlipidemija	53 (40,2)	74 (45,7)	75 (54,7)	202 (46,9)	0,05
Šećerna bolest	48 (36,4)	56 (34,6)	51 (37,2)	155 (36)	0,89
Kardiomiopatija	74 (56,1)	105 (64,8)	99 (72,3)	278 (64,5)	0,02

* χ^2 test

Nema statistički značajne razlike među ispitanicima bez antitrombotske terapije i ispitanika na prethodnoj antiagregacijskoj, odnosno prethodnoj antikoagulantnoj terapiji u odnosu na postignut broj bodova na CHADS₂ bodovnoj ljestvici (Tablica 12).

Tablica 12. Razlike u riziku za moždani udar procijenjenog temeljem CHADS₂ ljestvice u odnosu na vrstu prethodne antitrombotske terapije

	Medijan (interkvartilni raspon) broja bodova postignutih na bodovnoj ljestvici			P*
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antiagregacijskoj terapiji (n = 162)	Ispitanici na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji (c) (n = 137)	
CHADS₂	4 (3 - 6)	5 (2 - 6)	5 (3 - 6)	0,23

*Kruskal-Wallisov test (Post hoc Conover test);

Nema statistički značajne razlike među ispitanicima bez antitrombotske terapije i ispitanika na prethodnoj antiagregacijskoj, odnosno prethodnoj antikoagulantnoj terapiji u odnosu na broj smrtnih ishoda (Tablica 13).

Tablica 13. Raspodjela ispitanika prema broju smrtnih ishoda u odnosu na vrstu prethodne antitrombotske terapije

	Broj (%) ispitanika			Ukupno	P*
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antiagregacijskoj terapiji (n = 162)	Ispitanici na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji (n = 137)		
Smrtni ishod	47 (35,6)	55 (34)	38 (27,7)	140 (32,5)	0,34

* χ^2 test

Nema statistički značajne razlike među ispitanicima bez antitrombotske terapije i ispitanika na prethodnoj antiagregacijskoj, odnosno prethodnoj antikoagulantnoj terapiji u odnosu na ishod moždanog udara procijenjenog temeljem NIHSS ljestvice (Tablica 14).

Tablica 14. Razlike u težini moždanog udara procijenjenog NIHSS ljestvicom u odnosu na vrstu prethodne antitrombotske terapije

Medijan (interkvartilni raspon) broja bodova postignutih na bodovnoj ljestvici				
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antiagregacijskoj terapiji (n = 162)	Ispitanici na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji (n = 137)	P*
NIHSS	16 (1 - 34)	13(2 - 33)	12 (2 - 38)	0,11

*Kruskal-Wallisov test (Post hoc Conover test);

Nema statistički značajne razlike među ispitanicima bez antitrombotske terapije i ispitanika na prethodnoj antiagregacijskoj, odnosno prethodnoj antikoagulantnoj terapiji u odnosu na ishod moždanog udara procijenjenog temeljem mRS ljestvice (Tablica 15).

Tablica 15. Razlike stupnja onesposobljenosti moždanog udara procijenjenog mRS ljestvicom u odnosu na vrstu prethodne antitrombotske terapije

Medijan (interkvartilni raspon) broja bodova postignutih na bodovnoj ljestvici				
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antiagregacijskoj terapiji (n = 162)	Ispitanici na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji (n = 137)	P*
mRS	5 (1 - 6)	5 (1 - 6)	5 (1 - 6)	0,06

*Kruskal-Wallisov test (Post hoc Conover test);

Lakunarni moždani udar najrjeđi je u ispitanika na prethodnoj antiagregacijskoj terapiji, dok je totalni moždani udar prednje cirkulacije najčešći u ispitanika na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji, također s graničnom vjerojatnosti (χ^2 test, P = 0,048).

Tablica 16. Veličina i lokalizaciji moždanog udara prema *The Oxfordshire Classification of Stroke* u odnosu na vrstu prethodne antitrombotske terapije

<i>The Oxfordshire Classification of Stroke</i>	Broj (%) ispitanika			Ukupno	P*
	Ispitanici bez prethodne antitrombotske terapije (n = 132)	Ispitanici na prethodnoj antiagregacijskoj terapiji (n = 162)	Ispitanici na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji (n = 137)		
TACI	22 (16,7)	28 (17,3)	30 (21,9)	80 (18,6)	0,05
PACI	74 (56,1)	96 (59,3)	63 (46)	233 (54,1)	
LACI	15 (11,4)	13 (8)	27 (19,7)	55 (12,8)	
POCI	21 (15,9)	25 (15,4)	17 (12,4)	63 (14,6)	

* χ^2 test;

TACI - totalni moždani udar prednje cirkulacije (engl. *Total anterior circulation infarct*);

PACI - parcijalni moždani udar prednje cirkulacije (engl. *Partial anterior circulation infarct*);

LACI - lakunarni moždani udar (engl. *Lacunar cerebral infarct*);

POCI - moždani udar stražnje cirkulacije (engl. *Posterior circulation infarct*)

Nema statistički značajne razlike među ispitanicima čije su vrijednosti INR-a unutar raspona 2 - 3 i ispitanika čije su vrijednosti izvan raspona 2 - 3 u odnosu na ishod moždanog udara procijenjenog temeljem NIHSS ljestvice (Tablica 17).

Tablica 17. Razlike težine ponovljenog moždanog udara procijenjenog NIHSS ljestvicom u odnosu na vrijednosti INR-a

	Medijan (interkvartilni raspon) vrijednosti INR-a		Razlika [†]	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Izvan raspona 2 - 3 (n = 122)	Raspon od 2 - 3 (n = 15)			
NIHSS	13 (2 - 38)	10 (2 - 28)	4	-1 do 8	0,11

*Mann-Whitneyev U test;

[†]Hodges-Lehmannova razlika medijana;

[‡]vrijednosti INR-a između 2 i 3 ciljne su vrijednosti na terapiji varfarinom

Nema statistički značajne razlike među ispitanicima čije su vrijednosti INR-a unutar raspona 2 - 3 i ispitanika čije su vrijednosti izvan raspona 2 - 3 u odnosu na ishod moždanog udara procijenjenog temeljem mRS ljestvice (Tablica 18).

Tablica 18. Razlike ishoda u pogledu stupnja onesposobljenosti nakon ponovljenog moždanog udara procijenjenog mRS ljestvicom u odnosu na vrijednosti INR-a

	Medijan (interkvartilni raspon) vrijednosti INR - a		Razlika [†]	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Izvan raspona 2 - 3 (n = 122)	Raspon od 2 - 3 [‡] (n = 15)			
mRS	5 (1 - 6)	3 (2 - 6)	0	0 do 2	0,47

*Mann-Whitneyev U test;

[†]Hodges-Lehmannova razlika medijana;

[‡]vrijednosti INR- a između 2 i 3 ciljne su vrijednosti na terapiji varfarinom (dobro regulirana terapija)

Nema statistički značajne razlike među ispitanicima s ponovljenim moždanim udarom čije su vrijednosti INR-a unutar raspona 2 - 3 i ispitanika čije su vrijednosti izvan raspona 2 - 3 u odnosu na smrtni ishod.

Tablica 19. Razlike u smrtnom ishodu nakon ponovljenog moždanog udara procijenjenog u odnosu na vrijednosti INR-a

	Broj (%) ispitanika		Ukupno	P*
	INR izvan raspona 2 - 3 (n = 122)	INR unutar raspona od 2 - 3 [‡] (n = 15)		
Smrtni ishod	34 (27,9)	4 (26,7)	38 (27,7)	0,92

* χ^2 test;

[‡]vrijednosti INR- a između 2 i 3 ciljne su vrijednosti na terapiji varfarinom (dobro regulirana terapija)

Totalni moždani udar prednje cirkulacije, parcijalni moždani udar prednje cirkulacije, i moždani udar stražnje cirkulacije značajno su češći u osoba kojima je vrijednost INR-a izvan raspona 2 - 3, dok je lakunarni moždani udar značajno češći u ispitanika kojima je vrijednost INR-a unutar raspona 2 - 3, ali s graničnom vjerojatnosti (χ^2 test, P = 0,045).

Tablica 20. Razlike u veličini i lokalizaciji moždanog udara prema *The Oxfordshire Classification of Stroke* nakon ponovljenog moždanog udara procijenjenog u odnosu na vrijednosti INR-a

	Broj (%) ispitanika		Ukupno	P*
	INR izvan raspona	INR unutar raspona		
	2 - 3 (n = 122)	2 - 3 [‡] (n = 15)		
TACI	27 (22,1)	3 (20)	30 (21,9)	0,05
PACI	59 (48,4)	4 (26,7)	63 (46)	
LACI	20 (16,4)	7 (46,7)	27 (19,7)	
POCI	16 (13,1)	1 (6,7)	17 (12,4)	

* χ^2 test;

[‡]vrijednosti INR- a između 2 i 3 ciljne su vrijednosti na terapiji varfarinom (dobro regulirana terapija)

TACI - totalni moždani udar prednje cirkulacije (engl. *Total anterior circulation infarct*);

PACI - parcijalni moždani udar prednje cirkulacije (engl. *Partial anterior circulation infarct*);

LACI - lakunarni moždani udar (engl. *Lacunar cerebral infarct*);

POCI - moždani udar stražnje cirkulacije (engl. *Posterior circulation infarct*)

5. RASPRAVA

Osobe s fibrilacijom atriya i prethodnim moždanim udarom živeći su dokaz povećanog rizika za razvoj tromboembolijskih komplikacija, kao što je ponovni moždani udar (23). Prevalencija fibrilacije atriya raste s godinama što povećava rizik za kardiogeni moždani udar u starijoj populaciji (24), kao što je slučaj s ispitanicima u ovoj studiji.

U istraživanju kojeg su proveli Henninger i suradnici ispitanici s fibrilacijom atriya i moždanim udarom bili su značajno stariji, značajno češće žene, značajno češće liječeni oralnim antikoagulansima te značajno rjeđe imali vaskularnu bolest u usporedbi s ispitanicima s moždanim udarom bez fibrilacije atriya. Osobe s fibrilacijom atriya imale su značajno viši NIHSS, značajno viši rezultat CHA₂DS₂-VASc bodovne ljestvice, značajno viši rezultat mRS bodovne ljestvice pri otpustu te viši mRS nakon 90 dana. Ispitanici s fibrilacijom atriya u usporedbi s ispitanicima bez fibrilacije atriya imali su značajno pogoršanje vrijednosti mRS bodovne ljestvice od otpusta do 90 dana nakon moždanog udara, dok razlike u 90-dnevnom preživljenju nije bilo (25). U ovom istraživanju ispitanici su također bili slične dobi odnosno stariji, češće su bile žene, a osobe s ponovljenim moždanim udarom i poznatom fibrilacijom atriya značajno su češće uzimale antikoagulantnu terapiju u sklopu prevencije moždanog udara, ali su činili svega 37,5 % ispitanika. Većina ispitanika pokazuje visok stupanj onesposobljenosti (mRS), dok ne postoje razlike u onesposobljenosti između ispitanika na antitrombotskoj terapiji i bez antitrombotske terapije iz čega bi se dalo naslutiti da osobe s fibrilacijom atriya imaju visok stupanj onesposobljenosti nakon moždanog udara.

U istraživanju provedenom u KB "Sveti Duh" ispitanici na prethodnoj antitrombotskoj terapiji bili su mlađi te su imali lakši moždani udar (NIHSS) i manji udio smrtnih ishoda u odnosu na ispitanike bez prethodne antitrombotske terapije. Međutim, stupanj onesposobljenosti nakon moždanog udara bio je jednak u ispitivanim skupinama. Udio čimbenika rizika bio je viši u osoba na prethodnoj antitrombotskoj terapiji s time da je udio osoba s kardiomiopatijom bio značajno viši, a udio osoba sa šećernom bolesti nešto niži. Vrijednost CHADS₂ bila je viša u osoba na prethodnoj antitrombotskoj terapiji u usporedbi s ispitanicima bez prethodne antitrombotske terapije. Sveukupno, osobe na prethodnoj antitrombotskoj terapiji imale su više čimbenika rizika za razvoj moždanog udara, a bolji ishod u vidu udjela smrtnih ishoda i težine moždanog udara, no bez statističke značajnosti.

Istraživanje koje su proveli Hart i suradnici pokazalo je da primjena antitrombotske terapije značajno smanjuje rizik od razvoja moždanog udara u većine osoba s fibrilacijom atriya.

Primjena antitrombotske terapije smanjuju rizik za razvoj moždanog udara za oko 60 % , a u osoba s fibrilacijom atrijske za oko 20 %. Apsolutno povećanje hemoragijski komplikacija povezanih s antitrombotskom terapijom bilo je manje od apsolutnog smanjenja moždanog udara (26).

Istraživanje provedeno u Poljskoj pratilo je raspon od 1995. do 2013. godine te je pokazalo poboljšanje u sekundarnoj prevenciji moždanog udara u vidu toga da su ispitanici bili stariji te s blažim neurološkim deficitom prema NIHSS bodovnoj ljestvici, što pripisuju značajnom povećanju korištenja antihipertenziva, oralnih antikoagulanasa (od 4,8 % do 15,6 %) i statina (27). U ovom istraživanju nije pokazan utjecaj antikoagulantne terapije na težinu moždanog udara niti na učestalost smrtnih ishoda (kao ni na stupanj onesposobljenosti). Štoviše, pokazana je veća učestalost velikog moždanog udara (totalnog moždanog udara prednje cirkulacije) u odnosu na ispitanike bez antitrombotske terapije i ispitanike na antiagregacijskoj terapiji. Većina ispitanika (89,05 %) u ovom istraživanju koji su bili na oralnoj antikoagulantnoj terapiji imali su vrijednosti INR-a izvan ciljnih vrijednosti (2 - 3), a ista ta skupina imala je češće totalni moždani udar prednje cirkulacije, parcijalni moždani udar prednje cirkulacije, kao i moždani udar stražnje cirkulacije. Lakunarni moždani udar češći je u ispitanika kojima je vrijednost INR-a unutar ciljnih vrijednosti (2 – 3). Također, ispitanici kojima je vrijednost INR-a izvan ciljnih vrijednosti imali su teži moždani udar i veći stupanj onesposobljenosti (mRS), iako bez postignute statističke značajnosti. Prema dosadašnjim spoznajama, varfarin pokazuje najbolji utjecaj u sekundarnoj prevenciji moždanog udara osoba s fibrilacijom kada je raspon INR-a od 2 do 3 (28). Loše reguliran INR, različit od 2 - 3, povezan je s 44 % hemoragijskih komplikacija te s 48 % tromboembolijskih događaja (29). Potreba za čestim krvnim testovima, uska terapijska širina, interakcije s hranom i drugim lijekovima nedostaci su terapije varfarinom (28). Učestalost čimbenika rizika za razvoj moždanog udara veća je u skupini ispitanika na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji, od čega je učestalost hiperlipidemije granične vjerojatnosti te kardiomiopatije značajne vjerojatnosti u odnosu na prethodnu primjenu antiagregacijske terapije i bez primjene terapije. Lošiji ishod ispitanika na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji u vidu češćeg većeg moždanog udara (moždanog udara u osoba na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji u odnosu na ispitanike bez terapije i na prethodnoj antiagregacijskoj terapiji mogao bi biti povezan s više čimbenika rizika i loše reguliranim INR-om (INR izvan raspona 2-3).

U istraživanju Tentschert i suradnika, bolesnici koji su kao sekundarnu prevenciju koristili antikoagulantnu terapiju bili su mlađi te su češće imali manji moždani udar nego bolesnici koji su koristili antiagregacijsku terapiju ili heparin (30). Ispitanici u ovom istraživanju koji su u sklopu sekundarne prevencije koristili antikoagulantnu terapiju bili su značajno mlađi u odnosu na ispitanike bez antitrombotske terapije, ali ne i u odnosu na ispitanike na antiagregacijskoj terapiji.

Ispitanici na antiagregacijskoj terapiji imali su rjeđe lakunarni moždani udar. Lakunarni moždani udar je nekardiogene etiologije (6). Terapija acetilsalicilnom kiselinom ima prednost nad varfarinom u bolesnika s intrakranijskom arterijskom stenozom i nekardiogenim uzrokom moždanog udara (31). U istraživanju embolijskog moždanog udara nepoznatog uzroka Amerisa i suradnika bolesnici s intrakranijskom arterijskom stenozom imali su manje ponovnih moždanih udara ako je opcija sekundarne prevencije bila acetilsalicilna kiselina, dok su bolesnici bez intrakranijske ateroskleroze imali manje ponovnih moždanih udara, ako je primjenjivan rivaroksaban u sklopu sekundarne prevencije (32). Manja zastupljenost lakunarnog moždanog udara u ispitanika na antiagregacijskoj terapiji upućuje na protektivni učinak antiagregacijske terapije u osoba s fibrilacijom atrijske i ponovljenim moždanim udarom od nekardiogenog oblika moždanog udara.

U bolesnika s fibrilacijom atrijske i prethodnim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom, oralni antikoagulansi smanjuju rizik za ponovljeni moždani udar uspješnije od antiagregacijske terapije ili izostanka primjene terapije (33). Varfarin u usporedbi s placebom smanjuje rizik za razvoj moždanog udara za 62 % (interkvartilnog raspona od 48 % do 72 %) te smanjuje apsolutni rizik za 2,7 % kao primarna prevencija i 8,4 % kao sekundarna prevencija. Uspoređujući acetilsalicilnu kiselinu i placebo s varfarinom i placebom, acetilsalicilna kiselina manje je djelotvorna - smanjuje rizik za razvoj moždanog udara za 22 % (interkvartilnog raspona od 2 % do 38 %). Nekoliko velikih prospektivnih studija i meta analiza pokazalo je da je varfarin djelotvorniji u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu u prevenciji moždanog udara u osoba s fibrilacijom atrijske sa smanjenjem relativnog rizika za 36 % (18). Noviji oralni antikoagulansi imaju prednost nad varfarinom, antagonistom vitamina K, zbog boljeg sigurnosnog profila s nižim rizikom od krvarenja i smrti (33).

Bolesnicima s fibrilacijom atrijske koji su dobili moždani udar usprkos uzimanju oralnih antikoagulansa potrebno je prilagoditi terapiju. U slučaju da su na terapiji varfarinom, potrebno je regulirati vrijednosti INR-a ili zamijeniti novim oralnim antikoagulansima. Ako

su prethodno koristili nove oralne antikoagulanse potrebno je prilagoditi dozu. Suboptimalna doza novih oralnih antikoagulansa povezana je s povećanim rizikom za moždani udar, hospitalizaciju i smrt bez značajnog smanjena hemoragijskih komplikacija (34).

Sekundarnu prevenciju moždanog udara u osoba s fibrilacijom atrijske prema ESC smjernicama treba započeti unutar 2 tjedna od akutnog moždanog udara te ju je potrebno nastaviti primjenjivati dugoročno i kontinuirano. Prema težini i veličini moždanog udara kliničari određuju vrijeme uvođenja antikoagulantne terapije (35). Međutim, još nije utvrđeno optimalno vrijeme uvođenja terapije. Terapiju je potrebno uvesti što je prije moguće, čim se smatra sigurnim s neurološkog gledišta (34). Preporuke za izbor terapije nedostatne su u specifičnim skupinama kao što su starije osobe, osobe s oštećenjem kognitivne funkcije, oštećenjem bubrega ili bolestima malih krvnih žila zbog nedostatka čvrstih dokaza. Daljnja istraživanja trebaju odrediti najbolju terapijsku opciju i vrijeme započinjanja terapije za sekundarnu prevenciju moždanog udara u osoba s fibrilacijom atrijske uzimajući u obzir specifične skupine (36).

6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Primjena prethodne antitrombotske terapije u osoba s fibrilacijom atrijske sinuse nema utjecaj na elemente ishoda ponovljenog ishemijskog moždanog udara u pogledu veličine i lokalizacije, težine moždanog udara, i stupnja onesposobljenosti.
2. Nije uočen utjecaj prethodne antikoagulantne terapije, antiagregacijske terapije i bez antitrombotske terapije na elemente ishoda ponovljenog moždanog udara u pogledu težine moždanog udara i stupnja onesposobljenosti.
3. Lakunarni moždani udari bili su značajno rjeđi u osoba s prethodnom antiagregacijskom terapijom te u osoba na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji s dobro reguliranim vrijednostima INR-a.
4. Antikoagulantna terapija u sklopu sekundarne prevencije moždanog udara češće je bila primjenjivana prije ponovljenog moždanog udara u osoba s poznatom fibrilacijom atrijske sinuse i kardiomiopatijom.
5. Mlađim ispitanicima se češće primjenjivala antikoagulantna terapija prije ponovljenog moždanog udara u odnosu na ispitanike bez antitrombotske terapije, međutim značajna razlika nije pokazana naspram osoba na prethodnoj antiagregacijskoj terapiji.

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Ispitati utjecaj prethodne antitrombotske terapije te utjecaj prethodne antikoagulantne, antiagregacijske i bez terapije na ishod osoba s ponovljenim ishemijskim moždanim udarom i fibrilacijom atrijske u pogledu veličine, lokalizacije, težine moždanog udara te stupnja onesposobljenosti.

Nacrt studije: Presječna studija.

Ispitanici i metode: Prikupljeni su podaci o vrsti antitrombotske monoterapije, dobi, spolu, čimbenicima rizika, INR-u, i ishodu moždanog udara osoba s fibrilacijom atrijske i ponovljenim ishemijskim moždanim udarom na Klinici za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“ (2004. - 2016. godine).

Rezultati: Ispitanici ove studije stariji su (medijan 79 godina) i češće žene (65 %). Od osoba s prethodno poznatom dijagnozom fibrilacije atrijske antikoagulantnu terapiju uzimalo je 137 (37,53 %) ispitanika, antiagregacijsku 129 (35,34 %) te je bez terapije bilo 99 (27,12 %) ispitanika. Ispitanici na antikoagulantnoj terapiji mlađi su ($P = 0,04$) u odnosu na ispitanike bez antitrombotske terapije, te češće imaju kardiomiopatiju ($P = 0,02$) u odnosu na ispitanike na antiagregacijskoj terapiji i bez terapije. Lakunarni moždani udari bili su rjeđi su u ispitanika na antiagregacijskoj terapiji ($P = 0,048$), ali češći u ispitanika na dobro reguliranoj antikoagulantnoj terapiji ($P = 0,045$).

Zaključak: Osobe s ponovljenim moždanim udarom i poznatom fibrilacijom atrijske primale su antikoagulantnu terapiju u svega 37,53 % slučajeva. Nije uočen značajan utjecaj antitrombotske terapije na ishod moždanog udara (veličina, lokalizacija, težina, i stupanj onesposobljenosti). Lakunarni moždani udari bili su rjeđi su u ispitanika na antiagregacijskoj terapiji, ali češći u ispitanika na dobro reguliranoj antikoagulantnoj terapiji. Sekundarna prevencija antikoagulansima češće se propisivala mlađim osobama s kardiomiopatijom.

Ključne riječi: acetilsalicilna kiselina; antiagregacijska terapija; antikoagulantna terapija; antitrombotska terapija; fibrilacija atrijske; ponovljeni moždani udar; varfarin

8. SUMMARY

Antithrombotic therapy and recurrent stroke in patients with atrial fibrillation

Objectives: To investigate the impact of previous antithrombotic (anticoagulant and antiplatelet) therapy and no therapy on patients with recurrent ischemic stroke and atrial fibrillation in terms of size, location, severity of stroke, and disability.

Study design: Cross-sectional study.

Subjects and methods: Data were collected on the type of antithrombotic monotherapy, age, sex, risk factors, INR, and stroke outcome of persons with atrial fibrillation and recurrent ischemic stroke at the Neurology Clinic of the Sveti Duh University Hospital (2004. – 2016.).

Results: The subjects of this study were older (median 79 years) and more often women (65 %). In the group with previous diagnosis of atrial fibrillation, 137 (37,53 %) subjects took anticoagulant therapy, 129 (35,34 %) antiaggregation therapy, and 99 (27,12 %) were without therapy. Subjects on anticoagulant therapy were younger ($P = 0.04$), in comparison to subjects without antithrombotic therapy, and more often had cardiomyopathy ($P = 0,02$) compared to antiplatelet therapy and without therapy. Lacunar stroke is less common in subjects on prior antiplatelet therapy ($P = 0,048$), but more common in patients on well regulated anticoagulant therapy ($p=0,045$).

Conclusion: People with recurrent stroke and known atrial fibrillation received antikoagulant therapy in only 37,53 % of cases. No significant impact of antithrombotic therapy on stroke outcome (size, location, severity, and disability) was demonstrated. Lacunar stroke is less common in subjects on prior antiplatelet therapy, but more common in patients on well regulated anticoagulant therapy. Secondary prevention with anticoagulants was more often prescribed to younger people with cardiomyopathy.

Keywords: acetylsalicylic acid; anticoagulant therapy; antiplatelet therapy; antithrombotic therapy; atrial fibrillation; recurrent stroke; warfarin

9. LITERATURA

1. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58(1):113-30.
2. Yan LL, Li C, Chen J, i sur. Stroke. In: Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya JC, Wu Y, Nugent R, eds. *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders.* 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; November 17, 2017.
3. Stevens Eleanor EE, Wang Yanzhong, McKeivitt Christopher, Wolfe Charles. *The Burden of Stroke in Europe.* 2017.
4. Boursin P, Paternotte S, Dercy B, Sabben C, Maïer B. [Semantics, epidemiology and semiology of stroke]. *Soins.* 2018;63(828):24-7.
5. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiol Clin North Am.* 2019;57(6):1093-108.
6. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res.* 2017;120(3):514-26.
7. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke.* 2009;40(4):1082-90.
8. Touzé E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JL. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2005;36(12):2748-55.
9. Nesheiwat Z, Goyal A, Jagtap M. Atrial Fibrillation. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 18, 2020.
10. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501-17.
11. Banerjee S, Picheca L. CHAD65 and CHA(2)DS(2)-VASc Risk Stratification Tools for Patients with Atrial Fibrillation: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. - Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2017. – 649 p

12. McAllen PM, Marshall J. Cardiac dysrhythmia and transient cerebral ischaemic attacks. *Lancet*. 1973;1(7814):1212-4.
13. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154(13):1449-57.
14. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
15. Finsterer J, Stöllberger C. Strategies for primary and secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neth J Med*. 2008;66(8):327-33.
16. Warner TD, Nylander S, Whatling C. Anti-platelet therapy: cyclo-oxygenase inhibition and the use of aspirin with particular regard to dual anti-platelet therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(4):619-33.
17. Antithrombotic Agents. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
18. O'Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic Stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):111-32.
19. Patel S, Singh R, Preuss CV, Patel N. Warfarin. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 17, 2021.
20. Altiok E, Marx N. Oral Anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(46):776-83.
21. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, i sur. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760-4.
22. Marušić M. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
23. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, i sur. Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of

- the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(4):e006841.
24. Caso V, Masuhr F. A Narrative Review of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Secondary Stroke Prevention. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(9):2363-75.
25. Henninger N, Goddeau RP, Jr., Karmarkar A, Helenius J, McManus DD. Atrial Fibrillation Is Associated With a Worse 90-Day Outcome Than Other Cardioembolic Stroke Subtypes. *Stroke.* 2016;47(6):1486-92.
26. 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(12):857-67.
27. Bembenek JP, Karlinski M, Kurkowska-Jastrzebska I, Czlonkowska A. Changes in pre-hospital management of vascular risk factors among patients admitted due to recurrent stroke in Poland from 1995 to 2013. *Arch Med Sci.* 2016;12(4):754-9.
28. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet.* 1993;342(8882):1255-62.
29. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118(20):2029-2037.
30. Tentschert S, Parigger S, Dorda V, Bittner K, Unterbuchsachner D, Greisenegger S, et al. Recurrent vascular events in patients with ischemic stroke/TIA and atrial fibrillation in relation to secondary prevention at hospital discharge. *Wien Klin Wochenschr.* 2004;116(24):834-8.
31. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(13):1305-16.

32. Ameriso SF, Amarenco P, Pearce LA, Perera KS, Ntaios G, Lang W, i sur. Intracranial and systemic atherosclerosis in the NAVIGATE ESUS trial: Recurrent stroke risk and response to antithrombotic therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104936.
33. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Kõrv J, Lal A, i sur. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019;4(3):198-223.
34. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, i sur. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4):e007633. Published 2018 Feb 16. doi:10.1161/JAHA.117.007633
35. 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. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
36. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, i sur. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019;4(3):198-223. doi:10.1177/2396987319841187

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Dorotea Vidaković

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Datum i mjesto rođenja: 16. 04. 1996., Osijek

Kućna adresa: Vijenac Petrove gore 4, Osijek

Tel. 0977413253

E-mail: dovidakovic@mefos.hr

Obrazovanje:

2015. - 2021. Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

2011. - 2015. Prirodoslovno - matematička gimnazija Osijek

2003. - 2011. Osnovna škola Retfala, Osijek

Ostale aktivnosti:

Budinčević H, Vidaković D, Jurlina H, Demarin V. COVID-19 Pandemic - Neurological Aspects of the Disease . Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti [Internet]. 2020 [pristupljeno 09.07.2021.];(543=50-51):3-10. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/243958>

Budinčević H, Vidaković D. KARDIOEMBOLIJSKI MOŽDANI UDAR. Hrana u zdravlju i bolesti [Internet]. 2019 [pristupljeno 09.07.2021.];Specijalno izdanje(11. Štamparovi dani):35-35. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/232960>

B. Žvan, M. Zaletel, M. Zupan: Akutna možganska kap XIII. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolesti, 2019: 145-151. (poglavlje u knjizi)

Član COVID tima na Europskom prvenstvu u streljaštvu u Osijeku, 2021.

11. PRILOG

1. Tijek istraživanja

1. Tijek istraživanja (izradila autorica rada)

