

10 Ishemična možganska kap in prehodna pretočna motnja danes

Izr. prof. dr. Janja Pretnar Oblak, dr. med., spec. nevrolog

Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,

Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Možganska kap je vodilni vzrok invalidnosti in drugi oziroma tretji najpogostejši vzrok smrtnosti. Med najučinkovitejše preventivne ukrepe zanesljivo spada pravočasno prepoznavanje dejavnikov tveganja, med katerimi je najpomembnejši arterijska hipertenzija. Ishemična možganska kap (IMK) je najpogostejši podtip možganske kapi, pri kateri zaradi motenega dotoka krvi v možganovino pride do ishemije in posledične okvare možganov. Najpogostejši vzrok zanjo so aterosklerotično spremenjene velike možganske in vratne arterije in bolezni srca, pri manjšem deležu bolnikov pride do lokalnega zaprtja male možganske arterije, kar pri tretjini bolnikov pa nam vzroka IMK ne uspe odkriti. Običajno je IMK akuten pojav, ki se kaže s sliko žariščnega nevrološkega izpada. Vzorec simptomov je odvisen od povirja arterije, ki je bila prizadeta zaradi okluzije. Ker se okvara možganovine pri IMK pojavi že zelo hitro, moramo tudi ukrepati hitro. Poleg nevrološkega in splošnega internističnega pregleda ter krvnih preiskav napravimo tudi slikovno diagnostiko. Običajno začnemo z računalniško tomografijo (angl. *computer tomography* – CT) glave, pri kateri poskušamo opredeliti lokacijo in reverzibilnost ishemije. Za prikaz poteka žil in motnje njihovega pretoka uporabimo CT-angiografijo. V akutni fazi imamo na voljo intravensko trombolizo, ob zapori večjih arterij je primerna tudi mehanska trombektomija. Zadnja je sicer bolj učinkovita in omogoča zdravljenje v daljšem časovnem obdobju kot intravenska tromboliza, je pa na voljo le v večjih specializiranih bolnišnicah. Če se zapora arterije razreši spontano v 24 urah, to imenujemo prehodna pretočna motnja (angl. *transitory ischemic attack* – TIA). TIA sama po sebi ne predstavlja kapi, vendar je dejavnik

tveganja za pojav hujše IMK in tudi bolnik s TIA potrebuje hitro diagnostiko. Po TIA ali prvotni IMK je tveganje za ponovitev veliko, zato moramo poskrbeti za sekundarno preventivo in odpraviti vzrok kapi.

1. Uvod

Ishemična možganska kap (IMK) je po definiciji odmrtnje možganskega tkiva kot posledica motenega pretoka krvi skozi možganovino in je največkrat posledica zaprtja arterije. Je najpogostejši podtip možganske kapi in zajema 85 % primerov v razvitem svetu. Običajno prizadene bolnike, ki so starejši od 65 let, moški imajo nekoliko višjo obolevnost kot ženske, največjo rasno nagnjenost pa imajo Afroameričani. Večina bolnikov ima dejavnike tveganja za aterosklerozo. Od teh je za nastanek IMK najpomembnejša starost, med dejavniki na katere lahko vplivamo pa arterijska hipertenzija. Običajno je IMK akuten pojav, ki se kaže s sliko žariščnega nevrološkega izpada. Vzorec simptomov je odvisen od povirja arterije, ki je bila prizadeta zaradi zapore. Če se zapora arterije razreši spontano v 24 urah, to imenujemo prehodna pretočna motnja (*transitory ischemic attack – TIA*). Večino IMK je mogoče preprečiti z zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem dejavnikov tveganja za žilne bolezni. Če se kljub temu pojavi, pa je pomembno zavedanje, da IMK zahteva nujno obravnavo in da se z ukrepi mudi. Zdravljenje akutne IMK je namreč mogoče le kratek čas, preden nastanejo nepovrnjive spremembe možganovine. K sreči je velik del žilne nevrologije eno najhitreje razvijajočih se področij medicine in z napredkom diagnostičnih ter terapevtskih ukrepov je mogoče pomagati vse več bolnikom.

2. Epidemiologija možganske kapi

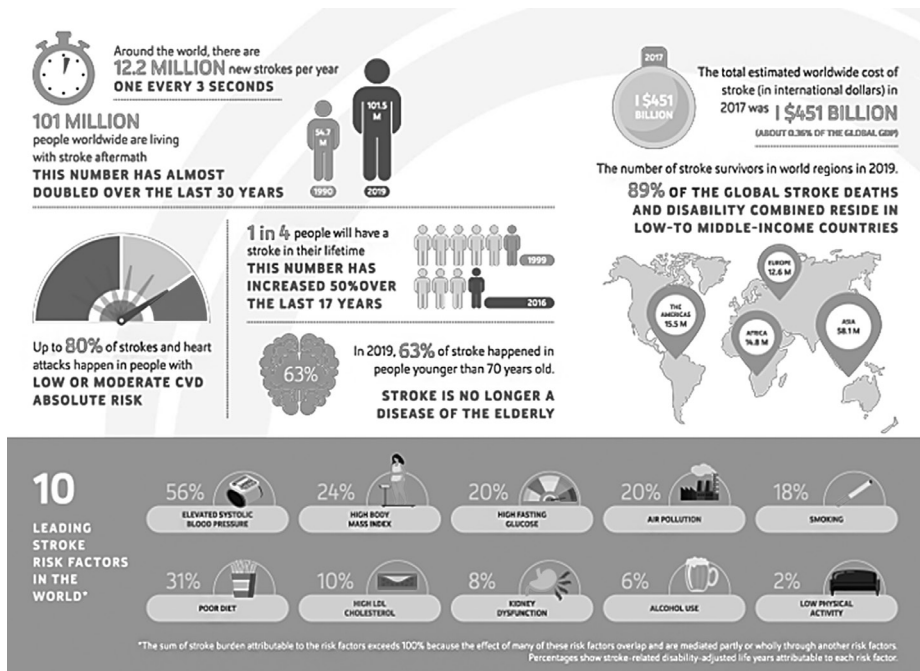
Po ocenah svetovne zdravstvene organizacije je leta 2015 zaradi bolezni srca in ožilja v svetovnem merilu umrlo 17,7 milijona ljudi, od česar je bilo približno 6,7 milijona smrti posledica možganske kapi. (1) Tretjina bolnikov je po možganski kapi utrpela težje trajne zdravstvene posledice. Možganska kap torej ni le zdravstveni, ampak tudi socialni in ekonomski problem.

Možganska kap je vodilni vzrok invalidnosti povesod po svetu. V nerazvitem svetu je drugi, v razvitem svetu pa tretji najpogostejši vzrok smrti. (2) Število bolnikov z možgansko kapjo se je v zadnjih 30 letih podvojilo. (3) V nerazvitem delu sveta incidenca in smrtnost naraščata, kar je posledica nezdravega življenjskega sloga, epidemije debelosti in sladkorne bolezni, arterijske hipertenzije in nerazvitega zdravstvenega sistema, ki ne obvladuje bremena kroničnih bolezni. Tudi v razvitem svetu se kljub dobri preventivi in zdravstveni oskrbi možganskožilnih bolezni število

bolnikov ne zmanjšuje bistveno, saj se iz istih razlogov populacija stara. V Sloveniji se zaradi možganske kapi zdravi okoli 4.400 prebivalcev letno. Povprečno utрпи možgansko kapo po en nov bolnik vsaki dve uri.

Ishemična možganska kap (IMK) je najpogostejši podtip možganske kapi. V razvitem svetu je delež ishemičnih kapi 85 %, hemoragičnih pa 15 %. V svetovnem merilu je ishemične 70 %, medtem ko je incidenca hemoragične možganske kapi 30 %. Smrtnost po IMK je v prvem letu 20–30 %, v prvih petih letih pa do 65 %. (3)

Slika 1. Prevalenca in dejavniki tveganja za nastanek možganske kapi leta 2022 (3)



3. Primarna preventiva možganske kapi

Postopke preprečevanja možganske kapi delimo na primarno in sekundarno preventivo. Primarna preventiva se nanaša na ljudi, ki niso utrpeli možganske kapi, sekundarna pa na tiste, ki so jo že preboleli.

Dejavniki tveganja za nastanek možganske kapi se delijo na tiste, na katere lahko vplivamo, in tiste, na katere ne moremo. Absolutno gledano je najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek možganske kapi starost. Tveganje je zelo odvisno tudi od rase in genetske dovzetnosti posameznika. Med dejavniki, na katere lahko vplivamo, pa je najpomembnejši arterijska hipertenzija. (3)

Med najučinkovitejše preventivne ukrepe zanesljivo spada pravočasno prepoznavanje dejavnikov tveganja. Ti so navadno prisotni že davno prej, preden bolnik zboli za možgansko kapjo. Pomembno je, da poznamo vrednosti krvnega tlaka, glukoze in holesterola. Sodoben pristop k primarni preventivi možganske kapi temelji na individualni oceni tveganja posameznika, od katere so odvisne tarčne vrednosti tlaka in serumskih vrednosti holesterola (slika 2).

Slika 2. Primer individualne ocene tveganja za kardiovaskularne zaplete (vključno z možgansko kapjo) z uporabo ocenjevalnika SCORE (4)

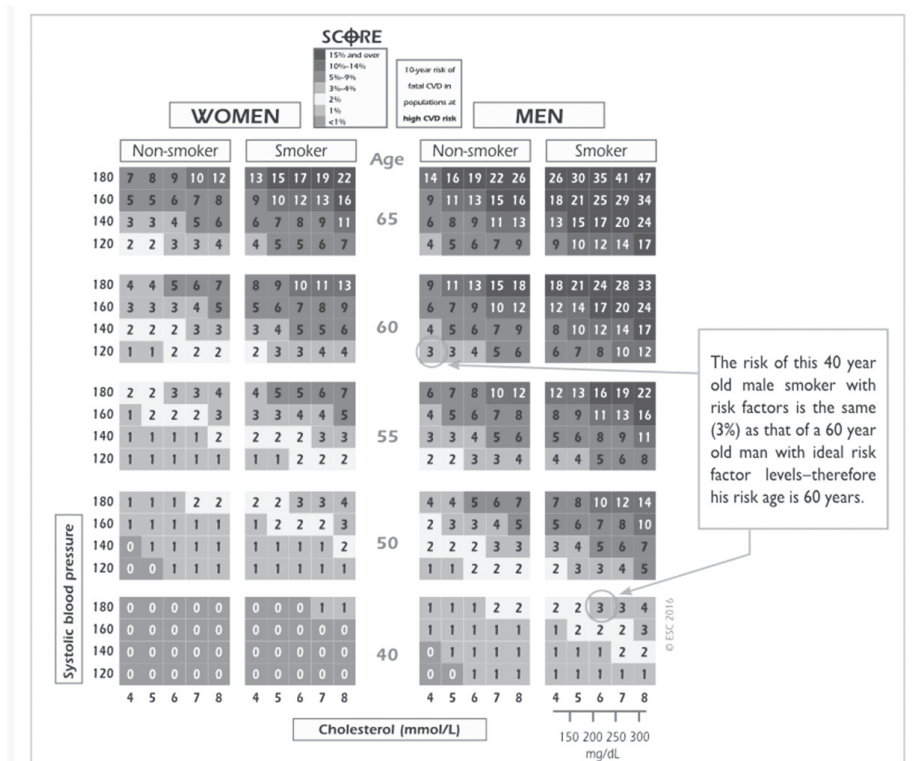


Figure 4 SCORE chart (for use in high-risk European countries) illustrating how the approximate risk age can be read off the chart. SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

Priporočene vrednosti krvnega tlaka so odvisne od starosti oziroma drugih dejavnikov tveganja za možganskožilne bolezni. Priporočene vrednosti krvnega tlaka so < 140/90 mmHg, pri bolnikih, ki imajo povečano tveganje za možganskožilne bolezni, pa < 130/80 mmHg. Priporočena vrednost krvne glukoze na tešče je 3,6–6,1 mmol/l. Vrednosti nad 6,5 mmol/l že pomenijo moteno toleranco za glukozo



in posameznik v tem primeru potrebuje vsaj dieto in redne kontrole. Priporočena vrednost serumskega holesterola LDL je manj kot 3,0 mmol/l. Zelo pomembno je redno spremljanje krvnega tlaka in preostalih dejavnikov tveganja, saj se vrednosti s časom spreminjajo. (5)

Ob nerednem bitju srca je potreben obisk zdravnika zaradi izključevanja možnosti atrijske fibrilacije. (5)

Možgansko kap lahko preprečimo tudi s preprostimi spremembami življenjskega sloga, kot so prenehanje kajenja in čezmernega pitja alkohola, z vsaj pol ure telesne vadbe dnevno, z vzdrževanjem optimalne telesne teže in zdravim načinom prehranjevanja. (3, 5)

4. Zdravljenje akutne IMK

V zadnjih dveh desetletjih je zaradi izboljšanih možnosti zdravljenja akutna IMK postala urgentno stanje. Možgani so za akutno ishemijo veliko bolj občutljivi kot drugi organi, zato je treba zdravljenje začeti čim prej. Ob zapori arterije je sprva nekrotično in nepovrnljivo okvarjeno le osrednje območje povirja te arterije, okoli katerega je območje potencialno še vitalnega tkiva, ki ga imenujemo penumbra. Ponovna vzpostavitev pretoka skozi zaprto arterijo omogoča preprečitev širjenja ishemične poškodbe na še vitalno penumbro. Raziskave kažejo, da je akutno IMK znotraj primerne časovnega intervala mogoče zdraviti z reperfuzijo možganskega tkiva in tako preprečiti nastanek nepovrnljive nekroze tkiva. Uporabimo bodisi **intravensko trombolizo (IVT)**, pri kateri apliciramo tkivni aktivator plazminogena intravenozno, ali pa **mehansko trombektomijo (MT)**, pri kateri strdek odstranimo endovaskularno. O načinu zdravljenja akutne IMK se odločamo glede na čas od nastanka, klinične podatke in izvide nevroradioloških preiskav. (6, 7)

• Intravenska tromboliza

Pri bolniku s klinično sliko akutne IMK je primerno zdravljenje z IVT znotraj 4,5 ure od začetka simptomov. Pri tem je treba natančno opredeliti začetek težav in izključiti nekatere druge kontraindikacije. V okviru kliničnih kontraindikacij preverimo, ali bolnik prejema antikoagulacijsko zdravljenje in ali je v zadnjem času imel večje operacije, utrpel poškodbe ali možganske kapi (tabela 3). (5, 6)

Laboratorijska kontraindikacija za IVT je $INR > 1,7$. Pri bolnikih z znano trombocitopenijo je treba pred izvedbo IVT preveriti število trombocitov, pri preostalih bolnikih lahko z IVT začnemo in jo pri vrednostih $< 100.000/\text{mm}^3$ prekinemo. Pri bolnikih preverimo tudi raven glukoze v krvi, vendar na izvid ni treba čakati. (5)

Pred IVT je nujen nevroradiološki prikaz možganovine in žilja. Pri tem sta obvezni preiskavi nativni CT glave za izključitev že demarkiranega infarkta, krvavitve znotraj lobanje ali druge patologije, ki bi povzročila enako simptomatiko (npr. tumor). Ob izključitvi navedenih kontraindikacij je obvezna izvedba CT-angiografije vratnih in možganskih arterij. Opravimo lahko še perfuzijsko CT-slikanje glave za okvirno oceno plosence. Ta preiskava je koristna, zlasti če je začetek težav neopredeljen in/ali smo v dvomih glede zdravljenja. Nedavne študije kažejo, da lahko na podlagi perfuzijskega CT (ali MRT možganov) omogočimo varno izvedbo IVT vse do 9 ur. (6)

Tabela 1. Pogoji za intravensko trombolizo (5, 6)

Klinični podatki	<ul style="list-style-type: none"> jasen fokalni nevrološki izpad, ki bolnika funkcionalno oškoduje začetek simptomov znotraj 4,5 ure (okno se lahko razširi na 9 ur, če imamo na voljo razširjeno slikovno diagnostiko) niso imeli večje operacije ali poškodb v zadnjem mesecu ne prejemajo antikoagulacijskih zdravil (razen če ima bolnik redno INR < 1,7, ali pa NOAK ni vzel v zadnjih 48 urah) pri starosti < 18 let je potrebno pisno soglasje staršev ali skrbnikov
Nevroradiološke preiskave	<ul style="list-style-type: none"> nativni CT glave ne pokaže krvavitve ali sveže ishemije če je bolnik v oknu 4,5–9 ur po začetku kapi, moramo narediti še dodatne preiskave (MRI ali CT-perfuzija)
Laboratorijski izvidi	<ul style="list-style-type: none"> krvni tlak < 185/110 mmHg glukoza < 3,5 mmol/l* trombociti > 100 103/mm³* INR < 1,7

NOAK – novi oralni antikoagulansi, INR – internacionalno normalizirano razmerje,

* – na rezultat preiskave ni treba čakati

Za IVT se uporablja tkivni aktivator plazminogena. Prednost zdravljenja z IVT je enostaven in hiter vnos zdravila v periferno veno, ki je mogoč tudi v periferni bolnišnici. IVT je edini možen način zdravljenja zapor majhnih arterij. Slabost zdravljenja z IVT je povečanje tveganja za sistemske in možganske krvavitve. Učinkovitost IVT je sorazmerno majhna pri zapori velikih arterij.

• Mehanska trombektomija

Mehanska odstranitev tromba iz velike arterije se je izkazala za bolj uspešno od IVT. Če pri bolniku z akutno IMK CT-angiografija pokaže zaporo velike arterije, se posvetujemo z interventnim radiologom in razmišljamo o morebitni MT. Če



ni možna takojšnja izvedba MT, bolnik najprej dobi IVT. MT je primerna 6 ur po akutnem nastanku simptomov IMK oz. celo do 24 ur po začetku simptomov, če pred tem opravljene preiskave (MRT oz. CT glave, perfuzijski CT in CT-angiografija) pokažejo, da so spremembe še reverzibilne. (6)

5. Etiologija in sekundarna preventiva IMK

Če že v akutni fazi IMK ne opredelimo neposrednega vzroka za njen nastanek, je to treba storiti v najkrajšem možnem času oz. v nekaj urah ali dneh. Samo tako lahko preprečimo nastanek ponovne IMK. Glede na epidemiološke raziskave namreč kar 25 do 35 % bolnikov, ki so utrpeli IMK ali prehodno ishemično motnjo (angl. *transient ischemic attack*, TIA), brez ustreznega zdravljenja utрпи ponovni ishemični dogodek v naslednjem letu. Izid zdravljenja po ponovni IMK je slabši kot po prvi.

Po preboleli IMK ali TIA je treba opredeliti vzrok po klasifikaciji TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) (8) in ga po možnosti odpraviti. Vzrok IMK glede na klasifikacijo TOAST uvrstimo v pet osnovnih skupin: ateroskleroza velikih arterij, kardioembolizem, bolezni malih arterij, preostali določeni vzroki in nedoločen vzrok oz. kriptogena IMK. Verjetnost ponovitve IMK je še zlasti velika pri bolnikih z aterosklerozo velikih arterij in bolnikih s kardioembolizmi. Če namreč tromb izvira iz srca ali velikih arterij, je velik in posledično utrpijo veliko IMK s hudo prizadetostjo. Za določitev vzroka IMK je potrebna stopenjska diagnostika.

1) Ateroskleroza velikih arterij

Pri vseh bolnikih po preboleli IMK je treba izključiti hemodinamsko pomembne zožitve velikih vratnih in znotrajlobanjskih arterij. Turbulenten tok krvi skozi hemodinamsko pomembno zoženo arterijo je pogost vzrok embolizmov. Razcepišče skupne karotidne arterije oz. začetni del notranje karotidne arterije je predilekcijsko mesto za nastanek ateroskleroze in je v kar 20 % primerov vzrok nastanka IMK. Simptomatične zožitve vratnih arterij zdravimo z revaskularizacijskimi metodami in zdravili. Učinkovite revaskularizacijske metode za odstranitev zožitve vratnih arterij sta kirurška metoda in znotrajžilni katetrski poseg. Učinek je najboljši, če so bolniki zdravljeni znotraj dveh tednov po akutni IMK ali TIA. Poleg revaskularizacije je bistveno tudi zdravljenje z zdravili, ki pa ga podrobneje obravnavamo v poglavju sekundarna preventiva IMK.

2) Kardioembolizem

Pri bolniku po TIA ali IMK je treba izključiti možnost kardioembolizma. Najpogostejši vzrok za nastanek kardioembolizma je atrijska fibrilacija (AF), ki povzroči približno polovico vseh kardioemboličnih IMK. Pogosto je AF paroksizmalna oz. ni stalno prisotna, zato se lahko zgodi, da je po enkratnem snemanju EKG ne zaznamo. Drugi možni vzroki kardioembolične IMK so tudi umetne srčne zaklopke, miokardni infarkt s posledičnim muralnim trombotom, kardiomiopatija in drugi. Pri večini bolnikov po kardioembolični IMK ali TIA je embolus po načinu nastanka koagulum oz. strdek, zato je namesto antiagregacijske zaščite primerna uvedba antikoagulacijskega zdravljenja (AKZ). Antiagregacijska zaščita in AKZ se v večini primerov izključujeta.

3) Bolezen malih arterij

Četrtnina bolnikov z IMK utrpí lakunarno obliko, ki je posledica zaprtja male možganske arterije. Možnosti zdravljenja pri teh bolnikih so omejene na intenzivno zdravljenje dejavnikov tveganja z zdravili.

4) Redki določljivi vzroki ishemične možganske kapi

Redki določljivi vzroki IMK so pogostejši pri mlajših bolnikih. V skupini bolnikov, mlajših od 50 let, tovrstne kapi zajemajo 20 % vseh IMK, v splošni populaciji pa le 5 %. V tej skupini največji delež (25 %) zajemajo disekcije vratnih arterij. Med redke vzroke IMK spadajo še vaskulitisi, med katerimi sta najpogostejša velikocelični in Takayasujev arteriitis.

5) Kriptogena ishemična možganska kap

Pri 20–30 % bolnikov se vzrok IMK kljub obsežni diagnostiki ne odkrije in v tem primeru govorimo o kriptogeni IMK. Raziskave kažejo, da je najpogostejši vzrok zanj paroksizem AF. Ta delež je pri mlajših majhen, s starostjo pa strmo narašča. V celoti naj bi bil paroksizem AF vzrok do 30 % kriptogenih IMK.

V okviru sekundarne preventive IMK se torej v prvi vrsti trudimo najti vzrok za nastanek IMK glede na TOAST-klasifikacijo in bolnika usmerjeno zdraviti, kot je prikazano v tabeli 6. Ob tem je potrebna tudi sekundarna preventiva ateroskleroze, pri kateri je potrebno bistveno močnejše zdravljenje ateroskleroze, saj bolnik po IMK spada v skupino najbolj ogroženih.

Tabela 6. Prikaz usmerjene sekundarne preventive glede na vzrok ishemične možganske kapi (5, 6)

Vzrok ishemične možganske kapi	Zdravljenje*
ateroskleroza velikih arterij	revaskularizacija karotidnih arterij + nespecifična sekundarna preventiva
kardioembolizem	antikoagulacijska zaščita + nespecifična sekundarna preventiva
bolezni malih arterij	zgolj nespecifična sekundarna preventiva
redki določljivi vzroki	specifično zdravljenje vzroka (npr. vaskulitisa, trombofilije, genetsko svetovanje ...)
kriptogena	zgolj nespecifična sekundarna preventiva

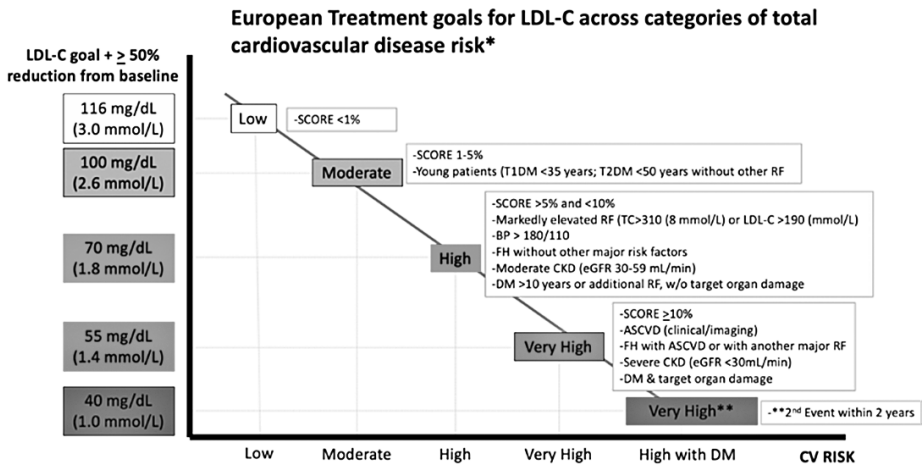
*Velja za večino primerov

Poleg usmerjenega zdravljenja vzroka IMK je treba poskrbeti za preventivo aterosklerotične bolezni oz. mikroangiopatije. Bolniki po IMK/TIA spadajo v skupino z največjim tveganjem za ponovni možganskožilni in tudi srčno-žilni dogodek, zaradi česar so njihove tarčne vrednosti krvnega tlaka in holesterola bistveno drugačne kot pred IMK.

Slika 3. Ocena opredelitve tveganja za srčno-žilne bolezni in priporočila za zdravljenje holesterola (9)

Very high-risk	Subjects with any of the following: <ul style="list-style-type: none"> Documented CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented CVD on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima-media thickness of the carotid artery. DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolaemia or marked hypertension. Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²). A calculated SCORE ≥10%.
High-risk	Subjects with: <ul style="list-style-type: none"> Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg. Most other people with DM (with the exception of young people with type I DM and without major risk factors that may be at low or moderate risk). Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²). A calculated SCORE ≥5% and < 10%.
Moderate-risk	SCORE is ≥1% and <5% at 10 years. Many middle-aged subjects belong to this category.
Low-risk	SCORE <1%.

ACS = acute coronary syndrome; AMI = acute myocardial infarction; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; DM = diabetes mellitus; GFR = glomerular filtration rate; PAD = peripheral artery disease; SCORE = systematic coronary risk estimation; TIA = transient ischaemic attack.



*Adapted from slideset available on www.escardio.org/guidelines which is from 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk

Trenutne smernice American Heart Association (AHA) priporočajo ciljni sistolični krvni tlak < 130 mmHg in diastolični < 80 mmHg, ki pa jih poskušamo doseči šele po obdobju akutne ishemije. Obseg znižanja krvnega tlaka je bolj pomemben pri preprečevanju kot skupina antihipertenzivnih zdravil. Bolnikom po IMK je treba znižati lipoprotein nizke gostote (LDL-h) pod 1,4 mmol/L ali pa predhodno vrednost razpoloviti. Kontraindicirano je hormonsko nadomestno zdravljenje. (6)

Poleg naštetega je seveda treba enako kot v primarni preventivi zdraviti sladkorno bolezen, svetujemo jim prenehanje kajenja in pitja čezmernih količin alkohola, zdrav način prehranjevanja in redno vadbo. Vprašati moramo, ali bolnik smrči ali ima nočne premore v dihanju, ter po potrebi diagnosticirati in zdraviti obstruktivno nočno apnejo.

Pri bolnikih z nekardioembolično IMK je večinoma indicirana uvedba antiagregacijske zaščite. Običajna antiagregacijska zaščita po IMK je aspirin, možni so tudi klopidrogel, tiklopidin in kombinacija dolgodelujočega dipirimola z aspirinom.

Pri bolnikih s kardioembolično IMK predpišemo antikoagulacijsko zdravljenje. Antagonisti vitamina K (predvsem varfarin) so bili vrsto let najučinkovitejše antikoagulacijsko zdravilo. Pri bolnikih z AF so ga v zadnjem času v veliki meri nadomestili novi oralni antikoagulansi (NOAK), ki so se v primerjavi z varfarinom v randomiziranih, multicentričnih kliničnih raziskavah izkazali kot varnejši in učinkovitejši. (10) V primeru, ko kardioembolizmi niso posledica AF, temveč umetne srčne sklopke, muralnega tromba po miokardnem infarktu ali drugih vzrokov, so kot antikoagulacijsko zdravilo še vedno najprimernejši antagonisti vitamina K. (10)



6. Zaključek

Ishemična možganska kap je pogost vzrok smrtnosti in najpogostejši vzrok invalidnosti v svetu. Z ukrepanjem v prvih trenutkih po nastopu IMK lahko preprečimo leta invalidnosti. Možnost trombolitičnega zdravljenja v dokaj ozkem terapevtskem oknu in tudi razvoj interventnih posegov so za vselej spremenili obravnavo akutne IMK, ki jo vse pogosteje lahko učinkovito zdravimo. Nič manj pomembna pa ni sekundarna preventiva IMK, ki dolgoročno zmanjša incidenco ponovnih IMK.

Literatura in viri

1. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17; 396(10258): 1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
3. https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet.pdf
4. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987–1003.
5. <https://eso-stroke.org/guidelines/eso-guideline-directory/>
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50 (12): e344–e418.
7. Hui C, Tadi P, Patti L. Ischemic Stroke. [internet]. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2022. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499997/>
8. Chung JW, Park SH, Kim N et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc*. 2014 Aug 11; 3(4): e001119. doi: 10.1161/JAHA.114.001119. PMID: 25112556; PMCID: PMC4310410.
9. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/>
10. [https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Heart-Rhythm-Association-\(EHRA\)](https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Heart-Rhythm-Association-(EHRA))