

# Profilaktyka wtórna niedokrwiennej udaru mózgu w świetle medycyny opartej na dowodach

Przemysław Nowacki, Anna Bajer-Czajkowska

Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

## STRESZCZENIE

Udar mózgu należy do najczęstszych chorób układu nerwowego, a ze względu na następstwa, jakie pozostawia, niewątpliwie jest jednym z najpoważniejszych problemów medycznych. Wprawdzie w ostatnich latach dokonuje się znamienny postęp w leczeniu ostrej fazy udaru, nadal jednak daleko do sukcesu. Dlatego profilaktyka udaru urasta do rangi najważniejszego postępowania w opianowaniu chorób naczyniowych mózgu. Celem tego postępowania jest niedopuszczenie do rozwoju czynników ryzyka udaru, ograniczenie ich liczby, a jeśli już wystąpią, uzyskanie nad nimi kontroli.

W pracy przedstawiono najnowsze zalecenia dotyczące profilaktyki wtórnej udaru niedokrwiennej mózgu, przybliżając jednocześnie Czytelnikowi zagadnienia związane z coraz powszechniej stosowanym pojęciem *evidence-based medicine* (medycyny opartej na dowodach), a raczej „medycyny wiarygodnej”.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (3): 147–152*

**Słowa kluczowe:** niedokrwiennej udaru mózgu, profilaktyka wtórna, medycyna oparta na dowodach

## Wprowadzenie

Udar mózgu należy do najczęstszych chorób układu nerwowego, a ze względu na następstwa, jakie pozostawia, niewątpliwie jest jednym z naj-

poważniejszych problemów medycznych. Występuje u około 0,5% ogólnej populacji, co przekłada się na 1 mln nowych zachorowań rocznie w Europie oraz ponad 500 tys. w Stanach Zjednoczonych [1]. Udary są trzecią pod względem częstości przyczyną zgonu w krajach rozwiniętych, po chorobach naczyniowych i nowotworach. O skali problemu świadczy liczba zgonów z powodu udaru na świecie; w ciągu roku wynosi ona około 4,5 mln. Ze względu na to, że zachorowalność na udary, zwłaszcza nawrotowe, wzrasta z wiekiem chorych, a liczba starszych osób systematycznie się powiększa, problemy związane z udarami i ich konsekwencjami będą szybko narastać. Należy też pamiętać, że u ponad 70% chorych konsekwencją udaru jest niesprawność ruchowa i zaburzenia mowy, a nierzadko także intelektualne, zaś udary nawrotowe są ponadto obciążone większym ryzykiem wczesnego zgonu. Badania przeprowadzone w ramach Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu wykazują, że w Polsce rocznie udar mózgu występuje u około 60 tys. osób. Współczynnik zachorowalności wynosi w naszym kraju 1,3–1,8 na 1000 mieszkańców, czyli jest porównywalny ze współczynnikiem w krajach Unii Europejskiej (1,5/1000), ale współczynnik umieralności, równy 71 na 100 tys. w populacji ogólnej (83/100 tys. w przypadku mężczyźni, 62/100 tys. w przypadku kobiet), jest 2-, 3-krotnie wyższy niż w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych [2]. Wynika to z faktu, że udary nakładają się na dużo gorszą kondycję zdrowotną pacjentów, zwykle już obciążonych w chwili udaru licznymi chorobami, które

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. med. Przemysław Nowacki  
Katedra i Klinika Neurologii PAM  
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin  
tel. 0 91 42 53 251, faks: 0 91 42 532 60  
e-mail: [nowacprz@sci.pam.szczecin.pl](mailto:nowacprz@sci.pam.szczecin.pl)  
Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 3, 147–152  
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.  
Copyright © 2008 Via Medica

**Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu**

Czynniki niemodyfikowalne
Wiek
Płeć
Czynniki genetyczne
Przebyty udar mózgu
Czynniki modyfikowalne
Nadciśnienie tętnicze
Migotanie przedsionków, zawał serca z zakrzepem przyściennym, zastawkowe wady serca
Zaburzenia gospodarki węglowodanowej
Zaburzenia gospodarki lipidowej (czynnik pośredni?)
Styl życia
Doustne środki antykoncepcyjne
Hormonalna terapia zastępcza
Otyłość
Hiperhomocysteinemia

są istotnymi czynnikami ryzyka udaru, a jednocześnie same stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia.

Jak z powyższego wynika, profilaktyka udaru urasta do rangi najważniejszego postępowania w opanowywaniu chorób naczyniowych mózgu. Celem tego postępowania jest niedopuszczenie do rozwoju czynników ryzyka udaru, ograniczenie ich liczby, a jeśli już wystąpią, uzyskanie nad nimi kontroli.

Czynniki ryzyka dzieli się na niemodyfikowalne i modyfikowalne. Najważniejsze z nich przedstawiono w tabeli 1. Działanie prewencyjne bądź modyfikujące jest możliwe, jak sama nazwa wskazuje, tylko względem czynników modyfikowalnych.

Czynniki ryzyka udaru mózgu budzą zainteresowanie od wielu lat. Ich wyodrębnieniu i roli w patogenezie udaru poświęca się wiele uwagi, a liczba prac dotyczących różnych aspektów profilaktyki udaru sięga kilku tysięcy rocznie. Zmieniają się też przyjęte wcześniej ustalenia i poglądy. Niełatwo jest wyszukać prace, które, z jednej strony, dostarczają najbardziej aktualnych danych, a z drugiej — co ważniejsze — informacji najbardziej wiarygodnych z praktycznego punktu widzenia. Służy temu coraz szerzej stosowana metoda, określana akronimem EBM (*evidence-based medicine*), tłumaczona na język polski jako „medycyna oparta na dowodach”. Termin *evidence-*

*-based medicine* zaproponował Gordon Guyatt po raz pierwszy w 1990 roku [3] i dopracował w latach 1992–1993 [4]. *Evidence-based medicine* to sposób praktykowania medycyny, w którym odpowiedzi na pytania i wątpliwości lekarskie, dotyczące konkretnego chorego, poszukuje się w wynikach badań klinicznych [5, 6]. Jest to termin (akronim) bardzo popularny, ale sprawiający pewne kłopoty w tłumaczeniu na język polski. *Evidences* to wiarygodne, potwierdzone naukowo dane, informacje, świadectwa. „Potwierdzone”, niekoniecznie oznacza „udowodnione”. Pojęcie „dowód” powinno być zarezerwowane raczej dla nauk dedukcyjnych, a nie indukcyjnych, do których należą nauki przyrodnicze. Właściwe rozumowanie dedukcyjne prowadzi do wniosków, których nie można zasadnie zakwestionować. W naukach indukcyjnych natomiast, wnioskowanie bywa zawodne — w najlepszym przypadku o czymś świadczy, a nie dowodzi. Dlatego, w świetle nowych danych, świadczących odmiennie niż wcześniej zdobyta wiedza, oczywiście są zmiany w obecnym podejściu, zwłaszcza do leczenia chorób. Świadectwo naukowe w medycynie klinicznej to rzecz względna, a „dowód” dostarcza danych ostatecznych, rozstrzygających. Jeszcze mniej fortunny jest użycie zwrotu „oparta na faktach”. Fakty nie zawsze odpowiadają świadectwom naukowym. Na przykład analiza przeprowadzona niewłaściwą metodą także jest faktem.

Aby postępować zgodnie z EBM, należy poszukiwać odpowiedzi w wynikach właściwie przeprowadzonych badań klinicznych, a nie jest to umiejętność łatwa, ponieważ niejednokrotnie trudno jest się zorientować, z których badań wypływają najbardziej obiektywne wyniki [7]. Właściwą orientację umożliwia podział badań na klasy. Ogólną charakterystykę klas przedstawiono w tabeli 2 [8]. Jak z niej wynika, najbardziej wiarygodne są badania klasy I. Uwzględniając klasę badań, wprowadzono stopnie rekomendacji. Mają one istotne znaczenie dla klinicysty, ponieważ stanowią esencję wiedzy w danym zakresie, zwalniając z konieczności żmudnego, czasochłonnego, a przede wszystkim niepewnego poszukiwania informacji w lawinie publikacji dostępnych w bazach danych. Jeżeli w odniesieniu do postępowania terapeutycznego lub profilaktycznego jego skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość w określonych stanach w określonej populacji jest ustalona, rekomendacja ma stopień A, jeśli prawdopodobna — stopień B, jeśli jest możliwa — stopień C, natomiast jeśli dane są sprzeczne — stopień U.

**Tabela 2. Klasy badań klinicznych (wg [8])**

<p><b>Badanie klasy I</b></p> <p>Prospektywne, <b>randomizowane</b>, kontrolowane badanie kliniczne z zaślepioną (ukrytą) oceną stanu końcowego, przeprowadzone z udziałem reprezentatywnej populacji</p>
<p><b>Badanie klasy II</b></p> <p>Prospektywne badanie <b>kohortowe</b> z udziałem dobranych grup, przeprowadzone w reprezentatywnej populacji z zaślepioną (ukrytą) oceną stanu końcowego</p>
<p><b>Badanie klasy III</b></p> <p>Wszystkie badania kontrolowane (w tym z dobrze zdefiniowaną grupą kontrolną), przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, w których ocena stanu końcowego jest niezależna od prowadzonego u pacjentów leczenia</p>
<p><b>Badanie klasy IV</b></p> <p>Dowody pochodzące z badań niekontrolowanych, serii przypadków, doniesień kazuistycznych lub opinii ekspertów</p>

Celem tego artykułu jest przedstawienie najświeższej wiedzy na temat profilaktyki wtórnej niedokrwiennego udaru mózgu. Ze względu na zmienność rekomendacji skupiono się na najwyższych jej stopniach, obecnie przyjętych w postępowaniu profilaktycznym. W opracowaniu uwzględniono wytyczne Grupy Ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu z 2008 roku [9].

### Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze to najważniejszy czynnik ryzyka udaru mózgu, zarówno niedokrwiennego, jak i krwotocznego. Nasila ono miażdżycę, prowadząc do udarów terytorialnych, a także sprzyja rozwojowi mikroangiopatii, a więc udarom zatorowym. Nadciśnienie tętnicze występuje u 2/3, a być może nawet u 3/4 chorych z udarem mózgu [10]. Wykazano, że obniżenie ciśnienia rozkurczowego o 5 mm Hg, a skurczowego o 10 mm Hg przez 2–3 lata zmniejsza ryzyko udaru o około 40% [11]. W wyniku obniżenia ciśnienia tętniczego ryzyko pierwszego udaru zmniejsza się o ponad 35%, a kolejnych — o 28%, w tym udarów krwotocznych o 50% [12]. Po przebyciu udaru znamienne korzyści przynosi obniżenie nawet prawidłowych wartości ciśnienia, pod warunkiem że chory dobrze to toleruje [12, 13]. Ciśnienie tętnicze nie powinno przekraczać wartości 140/90 mm Hg.

#### Stopień rekomendacji A

Rozważenie obniżenia ciśnienia tętniczego u wszystkich chorych po przebyciu udaru mózgu lub przejściowym ataku niedokrwiennym (TIA, *transient ischaemic attack*)

Zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w połączeniu z tiazydami oraz antagonistów receptora AT<sub>1</sub> (eprosartan)

#### Kardiogenne czynniki ryzyka udaru mózgu

Najważniejsze choroby serca, grożące udarem niedokrwiennym mózgu, to: migotanie przedsionków stanowiące podłoże około 20% udarów [14], zawał serca ze współistniejącą skrzepliną w lewej komorze, kardiomiopatia rozstrzeniowa, wady zastawki dwudzielnej, choroby, w których przebiegu założono sztuczne zastawki serca. Migotanie przedsionków zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego 5–7-krotnie [15], a współwystępowanie kilku chorób serca, obciążonych ryzykiem zatorów, zwiększa możliwość wystąpienia udaru nawet kilkunastokrotnie. U chorych z migotaniem przedsionków leki przeciwzakrzepowe, w porównaniu z lekami przeciwplatekowymi, znamienne zmniejszają ryzyko udaru mózgu [16].

#### Stopień rekomendacji A

Doustne leki przeciwzakrzepowe są zalecane w profilaktyce udaru mózgu na tle zatoru w przebiegu migotania przedsionków. Międzynarodowy współczynnik znormalizowanego czasu protrombinowego (INR, *international normalized ratio*) powinien być utrzymany w granicach 2–3 (optymalnie 2,5)

Stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych u chorych po udarze mózgu bez migotania przedsionków jest niewskazane, ale:

#### Stopień rekomendacji B

U chorych po udarze mózgu, ze sztucznymi zastawkami serca, doustne leki przeciwzakrzepowe są zalecane oraz

#### Stopień rekomendacji C

Po udarze mózgu na tle zatoru sercopochodnego o innej przyczynie niż migotanie przedsionków można rozważyć zastosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych [17]

## Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Cukrzyca typu 2, niezależny czynnik ryzyka niedokrwiennej udaru mózgu, prowadzi do mikroangiopatii (udary zatokowate) i makroangiopatii (udary terytorialne). Często współwystępuje z innymi czynnikami ryzyka udaru — nadciśnieniem tętniczym (80% chorych), zaburzeniami lipidowymi (50% chorych). Łączne oddziaływanie tych chorób, składających się na zespół metaboliczny, jest przyczyną wyższego ryzyka wystąpienia niedokrwiennej udaru mózgu niż działanie każdego z tych czynników osobno [18]. Udar niedokrwiennej udaru mózgu występuje do 4 razy częściej u osób obciążonych cukrzycą typu 2, młodszy jest też wiek wystąpienia udaru [19–21], a udar nawrotowy zdarza się u 1/4 chorych na cukrzycę. Przynajmniej u 1/3 pacjentów w chwili wystąpienia niedokrwiennej udaru mózgu można zdiagnozować cukrzycę, przy czym u połowy z nich nie była ona wcześniej rozpoznana [22]. Śmiertelność wczesna z powodu udaru u osób z cukrzycą wynosi około 23%, zaś w populacji ogólnej — 15% [23]. Prawdopodobnie także nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) i nietolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) są ważnymi i dotychczas niedocenianymi czynnikami ryzyka udaru niedokrwiennej [24].

### Stopień rekomendacji A

Chorzy obciążeni ryzykiem udaru mózgu powinni ściśle kontrolować cukrzycę. Wymagają oni także systematycznej kontroli ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów w osoczu

## Zaburzenia gospodarki lipidowej

Zaburzenia gospodarki lipidowej są niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Wprawdzie dotychczas nie udowodniono jednoznacznie, by były one niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu [25], tym niemniej w badaniach *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL) i *Heart Protection Study* (HPS) odnotowano zmniejszenie ryzyka po zastosowaniu atorwastatyny lub simwastatyny [26, 27]. Sama dieta hipolipemizująca nie przynosi efektów [28]. Systematyczne przyjmowanie statyn obniża ryzyko kolejnego udaru o 25%. Skuteczność statyn jest porównywana ze skutecznością leków przeciwnadciśnieniowych. Statyny działają nie tylko hipolipemizująco; być może jeszcze większe znaczenie

w profilaktyce incydentów sercowo-naczyniowych, a udarów szczególnie, ma ich aktywność plejotropowa — prowadzą do: stabilizacji blaszki miażdżycowej, spowolnienia tempa narastania blaszki miażdżycowej, hamowania adhezji leukocytów/monocytów i agregacji płytek krwi, wzmożenia fibrynolizy, hamowania cytokin.

### Stopień rekomendacji A

Należy wziąć pod uwagę stosowanie statyn po przeżytym udarze mózgu lub TIA. Najlepiej udokumentowano skuteczność atorwastatyny i simwastatyny

## Objawowe zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej

Zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej w wyniku miażdżycy odpowiada za około 20% udarów niedokrwiennej udaru mózgu [29, 30]. Odnosi się to zwłaszcza do objawowego zwężenia przekraczającego 70% światła naczynia [31]. Metodą zapobiegającą incydentom niedokrwienia mózgu jest endarterektomia tętnicy szyjnej wewnętrznej (CEA, *carotid endarterectomy*). Badanie *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) ujawniło zmniejszenie ryzyka nawrotu udaru w ciągu 2 lat z 26% do 9%, a śmiertelności w tym okresie — o 10,6% u osób ze zwężeniem równym lub przekraczającym 70% światła [31]. Inne szacunki wykazują, że wykonanie endarterektomii w tej grupie chorych obniża ryzyko udaru do 5% w porównaniu ze zmniejszeniem do 25% w przypadku leczenia zachowawczego [32]. Metodą stosowaną w przypadku zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej jest także angioplastyka z założeniem stentu (CAS, *carotid angioplasty and stent placement*). Jak wykazano w badaniu *Systolic and pulse pressure hemodynamic improvement by restoring elasticity* (SAPPHIRE) [33], w którym porównywano skuteczność CEA i CAS z protekcją, założenie stentu jest szczególnie przydatne w objawowych zwężeniach tętnicy szyjnej wewnętrznej, przekraczających 80% światła naczynia, obciążonych wysokim ryzykiem wykonania CEA. U chorych obciążonych dużym ryzykiem związanym z operacją CAS stanowi alternatywę dla CEA [34]. Na ryzyko to składają się: trudności techniczne CEA, obciążenie innymi poważnymi schorzeniami, zwłaszcza układu krążenia, restenoza poproceduralna, popromienne zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej [33, 35].



**Stopień rekomendacji A**

Klasyczna angiografia jest najlepszą metodą służącą do oceny stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej

Endarterektomia jest zalecana u chorych z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej (70–99%), bez znacznego deficytu neurologicznego, którzy przebyli udar niedokrwienny lub TIA, w okresie nie dłuższym niż 2 tygodnie

**Stopień rekomendacji C**

Angioplastyka tętnicy szyjnej wewnętrznej powinna być metodą alternatywną u chorych z przeciwwskazaniami do endarterektomii

**Niewłaściwy styl życia**

**Palenie tytoniu** podwyższa ciśnienie tętnicze, zwiększa agregację płytek krwi, powoduje wzrost stężenia fibrynogenu, obniża stężenie cholesterolu frakcji HDL. Dlatego ryzyko udaru u palaczy jest kilkakrotnie wyższe niż u osób niepalących. Bardziej narażone są kobiety.

**Brak aktywności fizycznej** prowadzi do nadwagi lub otyłości, sprzyja wzrostowi ciśnienia tętniczego, zaburza gospodarkę lipidową i węglowodanową.

**Nadmierne picie alkoholu** sprzyja krwotokom do mózgu [36]. Zalecając profilaktyczne picie alkoholu, należy pamiętać o konsekwencjach długotrwałego używania alkoholu, które mogą mieć postać zarówno schorzeń organicznych, jak i problemów społecznych.

**Niewłaściwa dieta** (nadmiar soli, nasycone kwasy tłuszczowe, niedobór witamin B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub>, kwasu foliowego) sprzyja nadciśnieniu tętniczemu i zaburzeniom lipidowym.

**Stopień rekomendacji C**

Osoby po udarze mózgu należy poinformować o znaczeniu stylu życia w profilaktyce wtórnej udaru

**Doustne środki antykoncepcyjne**

Ogólnie nie udowodniono, by stosowanie środków antykoncepcyjnych nowej generacji stanowiło zagrożenie udarem mózgu. Ryzyko takie dotyczy jednak kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne i jednocześnie palących tytoń, chorujących na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę lub migrenę [37].

**Stopień rekomendacji C**

Doustnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować u kobiet palących tytoń, chorujących na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę lub migrenę albo po udarze mózgu lub TIA

**Hormonalna terapia zastępcza**

Po okresie, w którym rekomendowano hormonalną terapię zastępczą (HTZ) w zapobieganiu udaru mózgu, zdanie na temat jej ochronnego działania zmieniło się. Nie potwierdzono korzystnego wpływu HTZ na ryzyko wystąpienia udaru. Obecnie nie zaleca się stosowania HTZ ani w profilaktyce pierwotnej, ani wtórnej niedokrwiennego udaru mózgu. Odnotowano nawet, wprawdzie przejściowy, ale istotny, wzrost ryzyka wystąpienia udaru nawrotowego u kobiet stosujących HTZ [38].

**Stopień rekomendacji A**

Nie zaleca się profilaktycznego stosowania hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po udarze mózgu lub TIA

**Leki przeciwplatekcyjne**

Zastosowanie leków przeciwplatekcyjnych już dawno powszechnie uznano w profilaktyce wtórnej udaru mózgu [39]. Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) stosuje się w pierwszych godzinach ostrej fazy niedokrwiennego udaru mózgu (160–300 mg/d.), by zapobiec wczesnym nawrotom, oraz w profilaktyce długotrwałej. W tej ostatniej istota problemu polega na wyważeniu korzyści i zagrożeń płynących ze stosowania ASA i innych leków przeciwplatekcyjnych. Działanie antyagregacyjne wiąże się z małymi dawkami ASA (30–75 mg/d.), natomiast większe dawki mogą prowadzić do krwawień [40]. W celu zmniejszenia ich ryzyka, poza ASA, w profilaktyce długotrwałej stosowane są: tiklopidyna w dawce 2 razy 250 mg na dobę, klopidogrel w dawce 75 mg na dobę, dipirydamol MR w dawce 2 razy 200 mg na dobę [41, 42]. Najbezpieczniej jest, gdy chorzy przyjmują każdy z tych leków osobno, ponieważ terapie łączone zwiększają ryzyko krwotoków.

**Stopień rekomendacji A**

Jeśli nie jest planowana tromboliza i nie ma przeciwwskazań, w ciągu pierwszych 48 godzin ostrej fazy niedokrwiennego udaru mózgu należy zastosować ASA w dawce 160–300 mg na dobę

W profilaktyce długotrwałej nawrotowego udaru niedokrwiennego należy stosować leki przeciwplatekcyjne w postaci: ASA (zwykle w dawce 50–150 mg/d.) lub tiklopidyny (2 × 250 mg/d.), lub kłopidogrelu (75 mg/d.), lub dipirydamolu z ASA (dipirydamol MR 2 × 200 mg + 50 mg ASA/d.)

Jeśli nie jest planowana angioplastyka z założeniem stentu do tętnicy szyjnej wewnętrznej, w profilaktyce wtórnej udaru nie należy łączyć ASA z kłopidogrelem

## Leki przeciwzakrzepowe

Dotychczas zastosowanie leków przeciwzakrzepowych znalazło uzasadnienie jedynie w udarach niedokrwiennych na tle zatorów serc pochodnych (patrz kardiogenne czynniki ryzyka udaru mózgu).

## PIŚMIENNICTWO

- Brott T., Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 710–722
- Ryglewicz D., Hler D.B., Wiszniewska M. Ischemic strokes are more severe in Poland than in the United States. *Neurology* 2000; 54: 513–515.
- Sackett D.L., Haynes R.B., Guyatt G.H. i wsp. *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine.* 2<sup>nd</sup> ed. Little Brown, Boston 1991.
- Oxman A.D., Sackett D.L., Guyatt G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group? *JAMA* 1993; 270: 2093–2095.
- Sackett D.L. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2<sup>nd</sup> ed. Churchill Livingstone, Edinburgh 2000.
- Wulff H.R., Goetzsche P.C. Racjonalna diagnoza i leczenie. *Aksis*, Łódź 2005: 10.
- Bordley D.R. Evidence-based medicine: a powerful educational tool for clerkship education. *Am. J. Med.* 1997; 102: 427–432.
- Brainin M., Barnes M., Baron J.-C. i wsp.; Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces — revised recommendations 2004. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 577–581.
- Profilaktyka wtórna udaru mózgu. Wytyczne grupy ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2008; 42 (supl. 3): 247–260.
- Bajer-Czajkowska A., Podbielski J., Nocoń D., Nowacki P. Nadciśnienie tętnicze czy raczej jego nieskuteczne leczenie czynnikiem ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu? *Neurol. Neurochir. Pol.* 2002; 36 (supl 2): 59.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
- MacMahon S. Blood pressure and the prevention of stroke. *J. Hypertens.* 1996; 14 (supl. 6): 36–46.
- Wolf P.A., Clagett G.P., Easton D. i wsp. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 1991–1994.
- Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 857–867.
- Loh E., Sutton M.S., Wun C.C. i wsp. Ventricular dysfunction and risk of stroke after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 251–257.
- Czyżyk A. Czynniki ryzyka przewlekłych powikłań sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2. *Diabetol. Pol.* 2001; 8: 1–18.
- Kannel W.B., Mc Gee D.L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *J. Am. Med. Assn.* 1979; 241: 2035–2038.
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPD 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- Kothari V., Stevens R.J., Adler A.I. i wsp. UKPDS 60 Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine. *Stroke* 2002; 33: 1776–1781.
- Gray C.S., Scott J.F., Alberti K.G., O'Connell J.E. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age and ageing* 2004; 33: 71–77.
- Członkowska A., Ryglewicz D. Epidemiologia udarów mózgu w Polsce. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1999; 33 (supl. 6): 99–103.
- Koziarska D., Nowacki P., Majkowska L. Częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. *Diabetol. Pol.* 2003; 10: 33.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 1993; 269: 3015–3023.
- Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan III A. i wsp. the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 549–559.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–21.
- Blauw G.J., Lagaay M., Smelt A.H.M. i wsp. Stroke, statins and cholesterol: a meta analysis of randomised, placebo controlled, double blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997; 28: 346–350.
- Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O. i wsp. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001; 32: 2735–2740.
- Lovett J.K., Coull A.J., Rothwell P.M. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62: 569–573.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 445–453.
- Barnett H.J.M., Taylor D.W., Eliasziw M. i wsp. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1415–1425.
- Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E. i wsp. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1493–501.
- Thomas D.J. Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients: reflections from SAPHIRE. *Stroke* 2005; 36: 912–913.
- Wholey M.H., Al-Mubarak N., Wholey M.H. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2003; 60: 259–266.
- Klatzky A.L., Armstrong M.A., Friedman G.D., Sidney S. Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 115–122.
- Simon J.A., Hsia J., Cauley J.A. i wsp. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638–642.
- Viscoli C.M., Brass L.M., Kerman W.N. i wsp. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1243–1249.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: 1. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br. J. Med.* 1994; 308: 81–106.
- The 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 minor ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1261–1266.
- Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. Jr i wsp. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 501–507.
- Caprie Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.