

Przemijający lub przejściowy atak niedokrwienny, zwany także w piśmiennictwie przemijającym napadem niedokrwiennym mózgu (ang. *Transient Ischaemic Attack*, TIA) jest zespołem objawowym, w którym w wyniku krótkotrwałego niedokrwienia ograniczonych okolic mózgowia – w tym i siatkówki – dochodzi do przemijających, całkowicie odwracalnych ogniskowych objawów neurologicznych; fenomenologia tych objawów zależy od obszaru niedokrwienia.

Autorzy zajmujący się historią pojęcia przypominają, że pierwszy opis tych objawów, które obecnie klasyfikujemy jako TIA, podał najprawdopodobniej J.J. Wepfer w opublikowanym w 1658 r. traktacie o badaniu pośmiertnym zmarłych z powodu udaru mózgu; był to opis hemiplegii trwającej u chorego niepełną dobę (Wepfer, 1658). Artykuł Bentona i Joynta (1960) przynosi z kolei niezwykle spektakularny opis własny 76-letniego pacjenta – J.-P. Grandjean de Fouchy’ego z 1783 r. – z incydem afazji niepełnej (motorycznej) z poprzedzającym i następnie towarzyszącym bólem za okiem, trwający ok. minuty. Również krótkotrwałe epizody neurologiczne, które w świetle dzisiejszych poglądów moglibyśmy traktować jako incydenty TIA, opisywane były przez Wooda (1852), Jacksona (1875), Hammonda (1881), Gowersa (1893), Oslera (1911) i Oppenheima (1913), aby ograniczyć się do relacji najbardziej znanych i spektakularnych (za: Warlow i wsp., 2001a).

Definicja

Wśród różnych definicji, opisów i prób dookreślenia istoty klinicznej i patofizjologicznej przemijającego niedokrwienia mózgu najbardziej syntetyczne, a jednocześnie wiele mówiące określenie przemijającego napadu niedokrwienego przedstawia definicja zawarta w III Klasyfikacji Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego Narodowego Instytutu Chorób Układu Nerwowego i Udaru Mózgu z 1990 r.; wg tej definicji, TIA jest to „epizod ogniskowego ubytku

czynności ograniczonego obszaru mózgowia, w tym i siatkówki, spowodowany niedokrwieniem, zwykle w ramach jednego obszaru unaczynienia ośrodkowego układu nerwowego, trwający nie dłużej niż 24 godziny” (Whisnant i wsp., 1990). 24-godzinna cezura czasowa nie wynika – jak się uważa – z precyzyjnych obserwacji korelujących objawy kliniczne z czasem ich trwania, lecz ma charakter definicji negatywnej – zwrócono bowiem uwagę, że epizod objawów ogniskowych trwający dłużej niż dobę owocuje pojawieniem się wyraźnego ogniska niedokrwiennego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (Mohr, Gautier, 2004). Za autora 24-godzinnego limitu TIA uważa się Marshalla, który ustanawiając czas jednej doby dla ataku niedokrwiennego w OUN, chciał w ten sposób zyskać pewność wykluczenia nienaczyniowych przyczyn incydentów ogniskowych (Marshall, 1964). W istocie znaczna większość (78–85%) epizodów trwa od kilku do kilkunastu minut, rzadko przekraczając godzinę, a jedynie 5% incydentów trwa dłużej niż 12 godz., przy czym w największym procencie najkrótsze (1–5 min) epizody niedokrwienia dotyczą siatkówki, co objawiać się ma jako krótkotrwałe, jednooczne zaniewidzenie (*amaurosis fugax*) (Koudstaal i wsp., 1992; Hankey, Warlow, 1994). Na uwagę zasługują: nagłość pojawiania się objawów, ich fragmentaryczność kliniczna – objawy nie obejmują rozległych obszarów mózgowia, są wybitnie ogniskowe, w przypadku nadnamiotowych zaburzeń perfuzji pojawiają się wyłącznie w jednej półkuli; są – co istotne – całkowicie odwracalne. W ostatnich latach podjęto próbę redefiniowania pojęcia TIA (Albers i wsp., 2002) na podstawie wyników badań MRI: jako udar mózgu dokonany miałyby być klasyfikowane wszystkie zmiany niedokrwienne uwidocznione w badaniu neuroobrazowym, którym towarzyszą adekwatne objawy kliniczne; definicja ta, choć bardziej precyzyjna, nie zdobyła ciągle pełnego uznania, ze względu na niejednorodność oceniającej aparatury w warunkach codziennej praktyki szpitalnej.

Epidemiologia

Określenie częstości występowania TIA w populacji nie jest najprawdopodobniej łatwe, co wynikać może z kilku przyczyn: różnic populacyjnych, niejednorodnych kryteriów diagnostycznych, różnych (szpitalne, ambulatoryjne) źródeł danych i – *last but not least* – niepełnej zgłaszalności incydentów *ex tempore*. Według danych europejskich częstość występowania incydentów TIA waha się od 36 do 45 na 100 tys. populacji (Fratiglioni i wsp., 1989; Bots i wsp., 1997), przy czym – podobnie jak i w innych zespołach klinicznych wynikłych z niedokrwienia w obrębie OUN – występuje zróżnicowanie płciowe: wg danych hiszpańskich incydenty występowały w populacji męskiej z roczną częstością 42/100 tys., w żeńskiej – z ok. 17% mniejszą (ok. 29/100 tys.) (Semper i wsp., 1996). Wcześniejsze, lecz skrupulatne dane amerykańskie – badanie Framingham – oparte na 40-letniej obserwacji, przynosi znacząco wyższe częstości występowania TIA: od 69 (kobiety) do 105 (mężczyźni) incydentów/100 tys. populacji/rok (Wolf i wsp., 1977). Średni wiek osób z najczęstszym występowaniem incydentów wynosi (w populacji USA) ok. 72 lata (Wolf i wsp., 1977). Wiek jest także istotnym populacyjnie czynnikiem ryzyka, przy czym począwszy od ok. 70. r.ż. krzywa zależności częstości występowania TIA od wieku przyjmuje charakter wykładniczy: o ile w przedziale wieku 55–64 lata wynosi 73/100 tys./rok, to w kohorcie pacjentów starszych niż 85 lat – 237/100 tys./rok (Semper i wsp., 1996). Z badań *Oxfordshire Community Stroke Project* wynika także, że ryzyko TIA związane z pcią (przewaga mężczyzn) jest największe w przedziale 50–75 lat; w tym przedziale przewaga mężczyzn jest również znacznie większa niż w przypadku ryzyka dokonanego udaru niedokrwinnego (Dennis i wsp., 1989; Bamford i wsp., 1990). Jak już wzmiankowano wyżej, dane te są z konieczności dość fragmentaryczne i nie odzwierciedlają rzeczywistej skali problemu, a przez to istotnej skali zagrożenia. Uważa się, że ok. 30% epizodów TIA nie jest rejestrowanych ani przez ambulatoria, ani w szpitalach, wydaje się głównie ze względu na niezgłaszanie objawów przez pacjentów, skłonnych do ignorowania przemijających ogniskowych objawów neurologicznych, zwłaszcza o niezbyt intensywnej fenomenologii (np. przemijające parestezje) (Matias-Guiu i wsp., 1994). Część pacjentów w kilka-kilkanaście dni po wystąpieniu incydentu zgłasza go w przypadkowo przeprowadzonym wywiadzie dotyczącym problemów nieneurologicznych lub fakt wystąpienia poprzedzających incydentów niedokrwiniennych ujawniany jest przy zbieraniu wywiadu po dokonanim udaru niedokrwinnym (Warlow i wsp., 2001b).

Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym dominują (75–85% przypadków) objawy z dorzecza tętnicy szyjnej wewnętrznej; w znacznej większości występują one w czasie dnia.

Obraz kliniczny TIA z obszaru unaczynienia tętnicy szyjnej wewnętrznej jest zróżnicowany. Często spotykane objawy to: przemijająca ślepota wynikała z niedokrwienia siatkówki (*amaurosis fugax*), częstokroć z towarzyszeniem drętwienia czy osłabienia kończyn po stronie przeciwnej (zespół wzrokowo-piramidowy), przeciwstronne (w stosunku do ogniska) parestezje o różnej konstelacji topograficznej, osłabienie siły mięśniowej kończyny górnej i tożstronne ośrodkowe porażenie mięśni twarzy (zespół twarzowo-ramieniowy) oraz objawy dysfajyczne o zróżnicowanym charakterze. Niedowład i niedowidzenie połowicze jednoimiennie, a także inne, poza afazją, zaburzenia czynności korowych (aleksja, agrafia i akalkulia) występują względnie rzadko (Pessin i wsp., 1977). Nieczęste są również objawy pozapiramidowe – spotykamy najczęściej jednostronne lub wyraźnie asymetryczne drżenie o parkinsonowskim charakterze, ruchy pływawicze i – w przypadku przemijającego niedokrwienia w okolicy jądra niskowzgórzowego – hemibalizm. Należy zaznaczyć, że objawy nie mają charakteru narastającego – pojawiają się niemalże natychmiast, co stanowi ważny element różnicujący z podobnymi klinicznie fenomenami występującymi w migrenie czy padaczce (Biller, Love, 2004).

Incydenty TIA z obszaru unaczynienia kręgowo-podstawnego charakteryzują się jednoczasowym występowaniem kilku objawów, a znaczne wątpliwości nozologiczne powinno budzić występowanie jednego, izolowanego fenomenu. Większość autorów jest zgodna, że pojawienie się w wyizolowanej postaci incydentu kołowego zawrotu głowy, przemijającej niepamięci, głuchoty, zaburzeń mowy o dyzartrycznym charakterze, podwójnego widzenia, zaburzeń czynności zwieraczy, a także omdlenia czy innych zaburzeń przytomności/świadomości nie powinno być klasyfikowane jako przemijające niedokrwienie OUN, a dopiero konstelacja jednoczesnych objawów tworzy obraz incydentu TIA, którego podstawą patofizjologiczną mają być zaburzenia perfuzji struktur mózgowia unaczynionych przez układ kręgowo-podstawny. Najczęściej spotykamy konstelację takich objawów, jak: zawroty głowy – zarówno układowe (częściej), jak i nieukładowe, ataksja kończyn i/lub tułowia, podwójne widzenie, niedowidzenie połowicze i/lub obustronne zaniewidzenie, niedowład kończynowe o różnym obrazie klinicznym (mono-, para-, tri- i tetrapareza), podobnie zróżnicowane objawowo-topograficznie zaburzenia czucia (osłabienie, parestezje) oraz tzw. pniowe zespoły naprzemienne (Mohr, Caplan, 2004).

Incydenty TIA, podobnie jak i inne zdarzenia naczyniowe w obrębie OUN, mogą być skojarzone (zwykle poprzedzane) z bólem głowy; występuje on rzadziej w incydentach z przedniego (szyjnego) kręgu unaczynienia – w ok. 25–35% – niż w incydentach mających za podstawę topograficzną zaburzenia perfuzji w tylnojamowych strukturach mózgowia, gdzie bóle głowy pojawiają się u 60–80% chorych (Mohr, Caplan, 2004).

Co najmniej dwa zespoły pojawiających się napadów objawów neurologicznych budzą od lat kontrowersje nozologiczne: względnie rzadko występujące nagłe upadki (ang. *drop attacks*) są przez niektórych autorów klasyfikowane z jednej strony jako wyraz przemijającego niedokrwienia z obszaru skrzyżowania piramid i/lub zstępującej części układu siatkowatego (Prusiński, 1998) a – z drugiej strony – przez swój obraz kliniczny wymagają różnicowania z omdleniem, napadem padaczkowym lub incydem katapleksji. Znaczna część autorów nie zalicza *drop attacks* do przemijających napadów niedokrwiennych, wychodząc z założenia, że obraz kliniczny – zwłaszcza fakt nieogniskowości objawów – a także dobre rokowanie, nieróżniące się w ryzyku udaru dokonanego od populacji ogólnej nie pozwala zaliczyć nagłych upadków do kręgu TIA (Warlow i wsp., 2001c; Biller, Love, 2004).

Podobnie nieczęstym, choć spektakularnym, napadów pojawiającym się zespołem objawowym o niejasnej przynależności nozologicznej jest przemijająca niepamięć ogólna (ang. *Transient Global Amnesia*, TGA), uważana przez niektórych autorów za wyraz zaburzeń perfuzji w obszarze struktur przyśrodkowych płata skroniowego, głównie struktur hipokampa i parahipokampalnych. Z uwagi na fakt, że nawroty incydentów TGA w postaci kilku-, kilkunastogodzinnych zaburzeń pamięci pojawiają się u ok. 20% chorych – część autorów zalicza te incydenty do kręgu ataków niedokrwiennych OUN (Prusiński, 1998). Podobnie jednak jak w przypadku nagłych upadków inni nie uznają izolowanych incydentów TGA za napady niedokrwienne *sui generis*, również i dlatego, że prawdopodobieństwo wystąpienia dokonanego udaru w przypadku tych objawów jest wyraźnie mniejsze niż w bardziej klasycznych przejawach klinicznych ogniskowego niedokrwienia OUN (w tym i niebudzących wątpliwości nozologicznych TIA); niejasne jest – w części przypadków – wyraźne rozdzielenie kliniczne incydentów TGA od częściowego napadu padaczkowego o symptomatologii złożonej, a incydenty o podobnych charakterze występują z ponad średnią częstością u chorych z migreną (Biller, Love, 2004).

Etiopatogeneza

Etiopatogeneza TIA jest – jak większość zaburzeń naczyniowych OUN – nie do końca poznana i, najprawdopodobniej, niejednorodna. Jako najbardziej prawdopodobną przyczynę wymienia się mikrozatory tętniczo-tętnicze pochodzące ze zmian ateromatycznych naczyń szyjnych, a składające się głównie ze sfragmentowanych złogów cholesterolu, płytek krwi i włókniaka (ryc. XXVII kolor) (van Zuilen i wsp., 1995). Ich obecność i intensywność pojawiania się może być względnie łatwo uwidoczniła w bardziej rozbudowanych opcjach ultrasonograficznego badania przezczaszkowego: epizody klinicznie niemej mikrozatorowości mózgu (ang. *Microembolic Signals/Silent Cerebral Microemboli*, MES) rozpoznawane są w badaniu dopplerowskim najczęściej u pacjentów z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej (Markus, 1993). Zatory tętniczo-tętnicze są istotnie częstszą przyczyną incydentów niedokrwiennych w przypadku przemijającego niedokrwienia siatkówki, w porównaniu z TIA z obszaru nadnamiotowego mózgu (Wardlaw i wsp., 1999).

Rzadziej, choć w znaczący sposób (szacunkowo: od kilkunastu do ok. 30%) przyczyną incydentów przemijającego niedokrwienia mózgowia są (mikro-)zatory pochodzące z jam serca w przypadku zarówno utrwalonego, jak i (częściej) napadowego migotania przedsionków, sztucznych zastawek, w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej, zawału mięśnia sercowego, skrzepliny wewnątrzsercowej i zapalenia wsierdza, zwłaszcza u osób młodych (Kittner i wsp., 1991; Mast i wsp., 1994). Istnieją niestety dość fragmentaryczne dane mówiące, że epizody spowodowane zaturem z jam serca trwają dłużej niż tętniczo-tętnicze (Pessin i wsp., 1977). Szacuje się, że u ok. 10% pacjentów z TIA z dużym prawdopodobieństwem można wykryć zarówno naczyniowe (tętnicze), jak i sercopolodne źródła zatorów, owocujących przemijającymi objawami ogniskowymi ze strony OUN (Bogousslavsky i wsp., 1986).

Wśród nieczęstych przyczyn TIA pamiętać należy o obrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic, układowym toczniu rumieniowatym, kile oponowo-naczyniowej, grzybiczym, gruźliczym czy kiłowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, a także używaniu doustnych środków antykoncepcyjnych z dużą zawartością (powyżej 50 µg na dawkę) estrogenów (Sandercock i wsp., 1989; Del Mar Saez de Ocariz i wsp., 1996). Jako szczególnie rzadką przyczynę – niemniej zaskakująco częstych incydentów TIA – wymienić należy również zespół podkradania tętnicy podobojczykowej (Hennerici i wsp., 1988).

W rozważaniach nad patofizjologią TIA – dotyczy to głównie starszego piśmiennictwa – nie do pominięcia wydają się zaburzenia hemodynamiczne – co najprawdopodobniej dotyczy głównie osób w podeszłym wieku,

z rozsianymi ateromatycznymi zmianami zwężeniowymi tętnic OUN i przez to zaburzonymi mechanizmami autoregulacyjnymi oraz ograniczonymi możliwościami kompensacyjnymi (Klijn i wsp., 1997). Dekompensacja hemodynamiczna w postaci zmniejszonego rzutu minutowego serca objawiać się może w tych przypadkach ogniskowymi incydentami neurologicznymi, których podstawą jest niedokrwienie w obrębie – głównie – „pola ostatniej łąki”, tzn. granicznych obszarów unaczynienia sąsiadujących spływów naczyniowych. W odniesieniu do unaczynienia kręgowo-podstawnego hemodynamiczne podstawy objawów można podejrzewać przy pojawieniu się incydentów TIA przy skręcie głowy, co często wywołuje mechaniczne utrudnienie przepływu w tętnicach kręgowych, szczególnie przy współistnieniu kostnych zmian zwyrodnieniowych szyjnego odcinka kręgośłupa (Ross Russel, Page, 1983).

W przebiegu encefalopatii nadciśnieniowej i w przełomach nadciśnieniowych pojawiających się np. w późnej postaci zatrucia ciężowego występują często krótkotrwałe objawy ogniskowe, zazwyczaj łącznie z napadami drgawkowymi i utratą świadomości. Podstawą patofizjologiczną tych zjawisk wydaje się przemijający obrzęk struktur okołonaczyniowych (Sagie i wsp., 1993). Nie ma zgody co do zaliczenia ww. incydentów do TIA – zaznaczona odrębność kliniczna (drgawki kloniczno-toniczne, utrata przytomności) nie pozwala w pełni zaliczyć ich do przemijających ataków niedokrwienych w klasycznym ujęciu (Sandercock i wsp., 1989).

Rola skurczu naczyniowego w obrębie OUN, podnoszona jeszcze w latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych XX w. (Denny-Brown, 1951), a także akcentowany w latach siedemdziesiątych udział tzw. krążących agregatów płytkowych w patogenezie TIA, podawane są obecnie w wątpliwość (Biller, Love, 2004).

Badania diagnostyczne

Podstawą rozpoznania incydentu TIA jest wywiad zebrany od pacjenta i nie istnieje obecnie żaden test diagnostyczny, który byłby swoisty dla tego zespołu objawowego. Rozpatrując możliwości wystąpienia incydentu przemijającego niedokrwienia OUN, należy pamiętać o czynnikach ryzyka występowania tych zdarzeń, które w istocie nie odbiegają od powszechnie przyjętych czynników dla wszystkich zmian niedokrwienych w obrębie mózgowia. Są to więc: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, a także stany sprzyjające wystąpieniu zmian niedokrwienych mózgowia: choroba wieńcowa, choroby zastawek serca, kardiomiopatia, choroba naczyń obwodowych (Sandercock i wsp., 1989). Pacjent z przemijającym niedokrwieniem OUN powinien być – w celu

ustalenia precyzyjnego rozpoznania, w tym również rozpoznania różnicowego – konsultowany przez lekarzy innych specjalności niż neurologia i poddany badaniom laboratoryjnym. Dobór tych badań podobny jest do diagnostyki laboratoryjnej w innych zespołach niedokrwienych układu nerwowego i powinien być dostosowany do obrazu objawów neurologicznych. Konieczne jest badanie internistyczne, okulistyczne i laryngologiczne chorego. Istotną rolę w diagnostyce może odgrywać tak prosta procedura, jak osłuchiwanie tętnic szyjnych – obecność szmeru naczyniowego nad tętnicą (tętnicami) szyjną (przy obecności objawów klinicznych) znacznie zwiększa prawdopodobieństwo TIA; co istotne – szmer naczyniowy ma tendencję do zanikania przy znacznym zwężeniu tętnicy. Osłuchiwanie naczyń jest obecnie zastępowane z powodzeniem przez badanie ultrasonograficzne tętnic, zwłaszcza w opcji *duplex-color*. Wśród badań neuroobrazowych wskazane u znacznej większości chorych jest badanie tomografii komputerowej (CT): w zależności od czasu badania i zastosowanej opcji technicznej korespondujące klinicznie ogniska niedokrwienne wykrywane są u 13–32% chorych z TIA (Hankey, Warlow, 1994). Charakterystyczna jest topografia ognisk niedokrwienia: większość z nich (ok. 60%) umiejscowiona jest podkorowo, ok. $\frac{1}{3}$ prezentuje lokalizację w korze mózgu, a ok. 10% – w okolicach pogranicza unaczynienia przez sąsiadujące dorzecza naczyniowe (Koudstaal i wsp., 1992). Badanie tomografii rezonansu magnetycznego (MRI) – zwłaszcza w opcji FLAIR – jest bardziej swoiste, choć występuje w tym zakresie znaczna rozbieżność danych z piśmiennictwa (Awad i wsp., 1986; Bryan i wsp., 1991; Lecouvert i wsp., 1999). Istotne klinicznie ogniska (głównie korowe) wykrywane są u 31% do prawie 80% chorych, przy czym badanie MRI wykonywane w opcji DWI (*Diffusion-Weighted Imaging*) zdolne jest zobrazować ogniska niedokrwienia u ok. $\frac{1}{3}$ badanych więcej niż badanie MRI wykonywane w opcji T2 (Kidwell i wsp., 1999). Istotny w badaniu neuroobrazowym wykonywanym w tej opcji wydaje się fakt zanikania zmian u ok. połowy badanych chorych, co zwykle koreluje z ewolucją objawów (Hasegawa i wsp., 1994). Badanie MRI jest szczególnie przydatne w wykrywaniu zmian niedokrwienych w tylnej jamie i zmian naczyniowych w okolicy jąder podstawy, słabo widocznych w badaniu CT głowy (Lecouvert i wsp., 1999). W badaniu tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (ang. *Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) relewantne, w stosunku do objawów klinicznych, zmiany zaburzeń perfuzji, niewidoczne w neuroobrazowych badaniach morfologicznych, występują u znacznego odsetka – ok. 60% chorych (ryc. XXVIII kolor) (Hartman, 1985), a utrzymywać się mogą do ok. 2. tygodnia po incydencie, co jest elementem różnicującym z innymi stanami napadowymi

o ośrodkowym pochodzeniu, np. z migreną (Kozubski, Wdowczyk, 1996). Należy zaznaczyć, że fakt ukazania się/zobrazowania zmian niedokrwiennych w badaniu neuroradiologicznym u chorych z TIA nie ma wpływu na rokowanie, w tym głównie na ryzyko pojawienia się dokonanego udaru mózgu (Eliasziw i wsp., 1995). Część autorów podkreśla, że prawdopodobieństwo wykrycia innych niż niedokrwiennie ognisk patologicznych w przypadku prezentacji klinicznej TIA jest względnie niewielkie – sięga ok. 1% – a dotyczy głównie zmian zlokalizowanych nadnamiotowo (Hankey, Warlow, 1992; 1994).

Wśród innych badań laboratoryjnych wymienić należy: badania morfologiczne i koagulologiczne krwi, VDRL, hormony gruczołu tarczowego – T_3 , T_4 , stężenie cholesterolu i stosunek jego frakcji. W zależności od potrzeb diagnostycznych zlecić można badanie telemetryczne EEG, Holter-EKG oraz USG serca, badanie SPECT oraz wzrokowych i pniowych potencjałów wywołanych. Niezwykle przydatną procedurą diagnostyczną w ocenie ryzyka pojawiania się incydentów TIA jako wyrazu zwężeniowych zmian miażdżycowych naczyń dogłowych jest ultrasonograficzne badanie dopplerowskie (USG-D) tętnic szyjnych i kręgowych – najlepiej w prezentacji bimodalnej (ang. *B-mode*), pozwalającej na ocenę morfologii ścian naczyń – szczególnie zaś grubości kompleksu *intima-media* oraz obecności blaszek miażdżycowych (Molloy, Markus, 1999; Hennerici, 2004) (ryc. XXIX kolor). U części chorych, u których w wyniku wykrycia operowalnego zwężenia tętnic szyjnych w badaniu USG-D rozważany jest zabieg endarterektomii i/lub stentowania naczyń szyjnych, należy wykonać subtrakcyjną angiografię numeryczną.

Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa TIA obejmuje znaczną część jednostek nozologicznych i zespołów objawowych, nie tylko neurologicznych, o krótkotrwałej symptomatologii lub objawiających się napadowo. Trudności diagnostyczne w przypadku TIA wynikają z braku objawów swoistych dla zespołu w badaniu fizykalnym. O ile objawy fizykalne – zwłaszcza motoryczne – mogą być dostępne badaniu przez krótki czas ich trwania, to poza incydemem nie występują objawy neurologiczne.

Incydent TIA powinien być różnicowany najczęściej z:

- napadem padaczkowym – głównie częściowym, o czuciowej symptomatologii prostej, w którym narastający, „marszowy” charakter obejmujący stopniowo różne części ciała pozwala odróżnić klinicznie incydem napadu padaczkowego od TIA objawy z kolei są jednoczesowe; również okresowo występujące porażenie Todda pojawia się zwykle po częściowym napadzie motorycznym

lub maksymalnym klonicznie-tonicznym, pierwotnie lub wtórnie uogólnionym; w przypadkach wątpliwych (porażenie Todda, zwłaszcza występujące po napadzie padaczkowym w czasie snu) wiele wyjaśnić może wywiad zebrany zarówno od pacjenta, jak i od świadków, zapis EEG, zwłaszcza bardziej rozbudowany (Holter-EEG, telemetryczne EEG), a także badanie stężenia prolaktyny w surowicy, wzrastającego na ok. 60 min po napadzie klonicznie-tonicznym (Rao i wsp., 1989); co istotne w tym zakresie różnicowania – wielu autorów podkreśla, że nagle pojawiające się, krótkotrwałe epizody zatrzymania mowy (ang. *speech arrest*), przemijającej, trwającej minuty afazji, minutowego obuocznego zaniewidzenia, krótkotrwałej amnezji – mają najczęściej charakter wyładowań padaczkowych, a nie incydentów niedokrwiennych (Lee, Lerner, 1990; Cascino i wsp., 1991);

- migreną – zwłaszcza poprzedzoną aurą; w przypadkach migreny z aurą incydenty aury (wzrokowe, parestezje, osłabienie siły mięśniowej) mają w swoim początku charakter narastający w czasie 5–20 min i trwają do 60 min; po tych objawach występuje swoisty, migrenowy ból głowy z mdłościami, wymiotami, światłowstrętem; istotnym problemem diagnostycznym mogą być napadowo pojawiające się objawy ogniskowe, charakterystyczne dla aury migrenowej, lecz bez towarzyszącego bólu głowy, szczególnie gdy pojawią się u pacjentów w średnim wieku (> 40. r.ż.), bez uprzedniego wywiadu migrenowego; jest to tzw. migrena o późnym początku objawów (ang. *late-life migraine accompaniments*) (Fisher, 1986), w której narastający, marszowy charakter początku objawów może być jedynym – w istocie – klinicznym czynnikiem różnicującym; należy zaznaczyć, że ryzyko dokonanego niedokrwiennego udaru mózgu jest w tych przypadkach kilkukrotnie mniejsze niż w wypadku TIA;

- guzem mózgu – głównie w tylnej jamie czaszki lub z zespołem Garcina o nowotworowej patogenezie, które stanowią ok. 10% przypadków rzekomego TIA (Ross, 1983); dość charakterystyczny ma być dla zmian nowotworowych „wahający się” obraz kliniczny objawów, które następują i zanikają z narastającą kumulacją zarówno częstości, jak i różnorodności objawów w czasie (Davidowitch, Gadoch, 1988); należy zaznaczyć, że obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, spotykany w guzach mózgu, niemalże nie występuje w ostrych stanach naczyniowych OUN (Norris, Hachinski, 1982);

- chorobami błędniaka i układu przedsionkowego: chorobą Ménière’a, *neuronitis vestibularis* i łagodnymi położeniowymi zawrotami głowy; badanie laryngologiczne i audiometryczne (w przypadku podejrzenia choroby Ménière’a) powinny rozwiać wątpliwości co do charakteru objawów u pacjenta (Ludman, 1990);

- stwardnieniem rozsianym – głównie w rzadkich przypadkach pojawienia się objawu Uhthoffa – nagłego pogorszenia się ostrości wzroku pod wpływem wysiłku

fizycznego lub ciepła (np. w kąpielach), z towarzyszącym oczopląsem, o minutowym czasie trwania (Scholl i wsp., 1991) oraz (bardzo rzadko) krótkotrwałymi – również minutowymi – ogniskowymi objawami sensorycznymi (Drulovic i wsp., 1993);

- krótkotrwałymi, o skąpej symptomatologii, krwotokami mózgowymi w przebiegu mózgowej angiopatii amyloidowej lub malformacji tętniczo-żylnych (Abe i wsp., 1989);

- innymi, nieczęstymi chorobami i zespołami objawowymi: jaskrą wąskokątową, zakrzepem żylnym siatkówki, incydentami hipoglikemii, cukrzycą, a także objawami konwersyjnymi (Warlow i wsp., 2001b).

Należy zaznaczyć, że rozpoznanie TIA jest wysoce wątpliwe w przypadku wyłącznych incydentów: napadów kloniczno-tonicznych, dysfunkcji zwieraczy, mroczka migocącego, amnezji; wyjątkowo rzadką wyłączną prezentacją kliniczną TIA jest również – występująca w izolacji – utrata przytomności.

Rokowanie

Rokowanie w incydentach TIA jest w dużym stopniu zindywidualizowane, zależne od ogólnego stanu chorego i prawdopodobnych mechanizmów patogenetycznych, leżących u podstaw objawów. Dane epidemiologiczne wskazują, że incydenty TIA 7-krotnie podwyższają ryzyko dokonania udaru mózgu. Ryzyko powikłania w postaci udaru dokonanego jest większe w przypadku incydentów korowych półkulowych niż siatkówkowych, większe jest także w incydentach z przedniego obszaru krążenia w porównaniu z incydentami z dorzecza kręgowo-podstawnego (Mohr, Gautier, 2004).

Należy pamiętać – choć źródła podają różne dane – że od 7 (dane szpitalne) do 12% (dane ambulatoryjne) chorych z TIA doznaje w ciągu roku dokonania udaru mózgu (Dennis i wsp., 1989), u ok. 33% chorych w ciągu 5 lat od incydentu TIA występuje dokonany udar mózgu, u – w zależności od źródła – 12 do 51% w ciągu roku (Hankey, Warlow, 1994). Największe ryzyko występuje w czasie 30 dni od incydentu i osiąga, również w zależności od badanej populacji, od 8 do 21% (Burn i wsp., 1994). Ryzyko zgonu z powodu udaru i/lub zawału mięśnia sercowego u chorych po przebytych TIA wynosi od 5 (dane szpitalne) do 8% (dane ambulatoryjne) w skali roku (Dennis i wsp., 1989; Hankey, Warlow, 1994) i w tym względzie TIA stanowi większe ryzyko zgonu z powodów kardiologicznych niż ustabilizowana choroba wieńcowa (4%/rok) (Burn i wsp., 1994).

Podsumowując powyższe rozważania dotyczące ryzyka udaru dokonanego po krótkotrwałych incydentach

niedokrwienia, należy mieć na uwadze fakt, że nie każdy niedokrwienno, dokonany udar mózgu poprzedzony jest incydentem TIA; w udokumentowany sposób można to wykazać jedynie w ok. 14% wszystkich typów udaru niedokrwienno; wynika to najprawdopodobniej – jak już wspomniano – z niewielkiej zgłaszalności przypadków krótkotrwałego niedokrwienia w obrębie OUN (Warlow i wsp., 2001c). W ostatnich latach podjęto próby oszacowania czynników ryzyka dokonania udaru mózgu po krótkotrwałym incydencie niedokrwienno (Rothwell i wsp., 2006). W dwóch modelach prognostycznych (*Oxfordshire Project* i *California Project*) najistotniejszymi klinicznymi czynnikami prognostycznymi dla wczesnego (odpowiednio: 7 i 90 dni) udaru dokonanego był: wiek > 60. r.ż., ciśnienie tętnicze > 140/90 mm Hg, czas trwania objawów > 10 min, połowicze osłabienie siły mięśniowej, objawy afatyczne (niezależnie od niedowładu) oraz cukrzyca.

Leczenie

W postępowaniu z chorym z incydentami TIA w wywiadzie, w warunkach polskich, w większości przypadków niezbędna do wstępnego przeprowadzenia diagnostyki jest hospitalizacja pacjentów; wielu autorów zaleca – poza koniecznością diagnostyczną – także kilkudniowy reżim łóżkowy (Prusiński, 1998). Incydenty TIA *sui generis* nie podlegają leczeniu – są one przedmiotem postępowania terapeutycznego, rozumianego jako profilaktyka wtórna dokonania udaru mózgu, co oznacza, że postępowanie terapeutyczne w TIA ma służyć zmniejszeniu ryzyka pojawienia się dokonania udaru mózgu. TIA jest jedną z głównych przyczyn prowadzenia wtórnej terapii profilaktycznej udaru mózgu dokonanego. Ponieważ występowanie TIA jest czynnikiem ryzyka, czy choćby jest skojarzone czasowo z innymi niż mózgowymi chorobami naczyniowymi – np. zawałem mięśnia sercowego, schorzeniami naczyń obwodowych – leczenie profilaktyczne zastosowane w incydentach przejściowego niedokrwienia mózgu ma również na celu zmniejszenie ryzyka pojawienia się chorób układu krążenia poza OUN. Zrozumiałe jest, że – podobnie jak w przypadku wszystkich innych chorób naczyniowych OUN – wprowadzenie profilaktyki wtórnej po incydencie naczyniowym nie zwalnia od wprowadzenia lub kontynuowania działań przynależnych profilaktyce pierwotnej.

W warunkach szpitalnych należy określić z możliwym prawdopodobieństwem czynniki ryzyka i choroby, które mogłyby – w indywidualnych przypadkach – bezpośrednio doprowadzać do incydentów niedokrwienno. Oczywiście w tym zakresie wydaje się leczenie – gdy wy-

stępują – nadciśnienia tętniczego, cukrzyca czy zaburzeń stężenia i składu jakościowego lipidów osocza.

Jeżeli prawdopodobnym patomechanizmem incydentów TIA jest zatorowość tętniczo-tętnicza, klasycznym postępowaniem jest wdrożenie codziennego podawania kwasu acetylosalicylowego (ang. *Acetylsalicylic Acid*, ASA). Jest to najbardziej ekonomiczne, a przez to najbardziej powszechne postępowanie farmakologiczne profilaktyki wtórnej dokonanego udaru; jest również postępowaniem o największej skuteczności w stosunku do poniesionych kosztów (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994). W bezpośrednich wskazaniach terapeutycznych występuje znaczna różnorodność proponowanych dawek i sposobów podawania – od 30 do 1300 mg/dobę. Wykazano, że skuteczne są już małe (50–75 mg/dobę) dawki i dziś uważa się, że dawki < 160 mg/dobę są równie skuteczne, jak większe – 160–325 mg (Leys i wsp., 2004). W badaniach bezpośrednio porównujących rezultaty stosowania różnych dawek ASA nie wykazano różnic pod względem częstości kolejnych incydentów udaru dokonanego w grupach otrzymujących małe i średnie dawki leku (The Dutch TIA Trial Study Group, 1991) oraz otrzymujących średnie i duże dawki (Farrell i wsp., 1991), co skłania niektórych autorów do przypuszczeń, że być może skuteczna klinicznie jest już dawka dzienna ok. 50 mg (Diener i wsp., 1996). Nie zbadano dokładnie korzyści i ryzyka wynikających z dodania innego leku antyagregacyjnego do ASA w profilaktyce udaru niedokrwiennego po incydentach TIA (za: Leys i wsp., 2004). Z przeglądu danych w piśmiennictwie wynika, że ASA stosowany w dawkach 75–150 mg/dobę jest najlepiej zbadanym lekiem w profilaktyce wtórnej udaru niedokrwiennego; ten przedział dawek wydaje się najbardziej skuteczny w zakresie zmniejszania ryzyka pojawienia się dokonanego udaru mózgu oraz w odniesieniu do ryzyka pojawienia się objawów niepożądanych, głównie krwawienia z błon śluzowych przewodu pokarmowego (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994).

W wyniku przeprowadzanych metaanaliz wyników badań nad wpływem ASA w profilaktyce udaru dokonanego po incydentach naczyniowych oceniono na 15–20% zmniejszenie występowania udaru niedokrwiennego w prewencji prowadzonej po incydentach TIA, a o 16% – redukcję śmiertelności z powodu dokonanego udaru (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994; Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Należy dodać, że zastosowanie większych dawek – 1000–1300 mg/dobę w przypadku prewencji wtórnej chorób naczyniowych OUN potencjalnie przynosi dodatkowo efekt hamowania przylegania płytek krwi do warstwy uszkodzonego śródbłonka i ich rozplaszczania się (ang. *spreading*), lecz jednocześnie niesie ryzyko hamowania syntezy prostaglandyny I₂ (PGI₂) w śródbłonku. Uzyskuje się wówczas redukcję występowania udaru i śmierci z tego powodu

o 31%, a ryzyka udaru o 40%, ale kosztem znacznie większych powikłań ze strony błon śluzowych układu pokarmowego (A Swedish Cooperative Study, 1987).

Głównym zagrożeniem i działaniem niepożądanym w stosowaniu profilaktycznym ASA są – jak już wspomniano – różnoosrodkowe, najczęściej obejmujące błonę śluzową przewodu pokarmowego, krwawienia, przy czym zależność intensywności klinicznej krwawienia jest jedynie w części zależna od dawki (Farrell i wsp., 1991). Podobnie jak się to dzieje w aspirynowej prewencji zawału mięśnia sercowego u części pacjentów z incydentami naczyniowymi w zakresie OUN, leczonych za pomocą ASA, nie dochodzi do hamowania aktywności cyklooksygenazy w płytkach krwi (Hart, Harrison, 1996; Watała, Golański, 2005). Liczba takich chorych jest trudna do oceny; w przypadku pacjentów z TIA szacuje się ją na ok. 6–33% (Helgason i wsp., 1994; Watała i wsp., 2004). Wśród przyczyn tego stanu wymienia się hiperlipidemię, hiperfibrynogemię, duże stężenie krążących katecholamin, a także predyspozycję genetyczną – polimorfizm receptorów PIA₁/A₂ (Cambria-Kiely, Gandhi, 2002; Weksler, 2004). Zmniejszoną wrażliwość krwinek płytkowych na hamowanie ich agregacji za pomocą ASA wykryto również u chorych na cukrzycę (Watała i wsp., 2004). Szansą uniknięcia bezużytecznego podawania ASA we wtórnej prewencji byłoby wykonywanie, przed podjęciem działań prewencyjnych, badań agregacyjnych krwinek płytkowych *in vivo* przed podaniem leku i po (Golański i wsp., 2000).

W przypadkach, gdy nie można bądź nieuzasadnione jest stosowanie ASA – głównie w astmie oskrzelowej aspirynozależnej, a także z innych istotnych względów, jak: choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy, wykazana oporność płytek krwi na blokadę cyklooksygenazy przez acetylosalicylany, występowanie incydentów niedokrwiennych pomimo stosowania ASA (zjawisko oporności klinicznej, ang. *non-responding*) – stosujemy leczenie innymi, o odmiennym mechanizmie działania przeciwplateletowym niż ASA, lekami antyagregacyjnymi (Bhatt i wsp., 2000). Są to pochodne tienopirydyny, takie jak tiklopidyna i klopidogrel; ich działanie antyagregacyjne opiera się na selektywnym i nieodwracalnym hamowaniu zarówno łączenia się ADP z jednym z purynergicznych receptorów – P2Y₁₂, jak i asocjacji białka G_i z systemem błon płytkowych, a przez to inhibicji ADP-zależnej aktywacji receptora dla fibrynogenu i witronektyny, utworzonego przez kompleks glikoprotein IIb i IIIa (Gp IIb/IIIa) w błonach płytek krwi (Plow i wsp., 2001; Hollopeter i wsp., 2001). Zahamowanie aktywacji Gp IIb/IIIa eliminuje *conditio sine qua non* procesu agregacji krwinek, którym jest połączenie się cząsteczki fibrynogenu z jego płytkowym receptorem (Shattil, Brass, 1987). Obok hamowania łączenia się ADP i fibrynogenu z płytkami krwi tienopirydyny zmniejszają intensywność

reakcji przylegania płytek do syntetycznych powierzchni, jak również zmniejszają intensywność osiadania płytek na owrzodzeniu i/lub blaszce miażdżycowej (Isaka i wsp., 1986). Należy zaznaczyć, że wyraźną zaletą stosowania tej grupy leków jest brak efektu blokowania śródbłonkowej syntezy prostacykliny (Schorr, 1991). W prewencji niedokrwiennej udaru mózgu przyjęto podawać 500 mg/dobę tiklopidyny w dwóch dawkach; klopidogrel stosowany jest w dawce 75 mg/dobę – raz dziennie (Weksler, 2004). W badaniach nad wymienionymi lekami uzyskano o 12% (tiklopidyna) i 9% (klopidogrel) większą, niż w przypadku ASA, skuteczność zmniejszenia ryzyka pojawienia się udaru mózgu i śmierci z powodu incydentów naczyniowych (Hass i wsp., 1989; CAPRIE Steering Committee, 1996). Istotny wydaje się fakt, że w porównaniu z ASA klopidogrel jest bardziej skuteczny niż inne leki przeciwplatek pod względem zmniejszania ryzyka incydentów naczyniowych *en bloc*, nie jedynie mózgowych, a związanych wzajemnym ryzykiem z TIA i udarem dokonanym mózgu, co oznacza, że antagoniści platekowego receptora dla ADP są bardziej skuteczni niż ASA pod względem zmniejszania ryzyka choroby mózgowo-naczyniowej i innych poważnych incydentów niedokrwiennej – udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego i zgonu z przyczyn naczyniowych (Hankey i wsp., 2000). Należy jednakże zaznaczyć, że nie wszyscy autorzy – głównie sceptycznie nastawieni badacze brytyjscy – są zgodni, zwłaszcza w odniesieniu do klopidogrelu (Anon., 1999).

Kłopotliwe klinicznie są natomiast działania niepożądane tiklopidyny i, w mniejszym stopniu, klopidogrelu. Najgroźniejszym powikłaniem jest leukopenia z konsekwencjami stanów zapalnych (ok. 2,5% w przypadku tiklopidyny, 1,5% – klopidogrelu), występująca jedynie w pierwszych 3 miesiącach stosowania, jak również mniej niebezpieczne, choć kłopotliwe nudności, wolne stolce i alergiczne odczyny skórne (CAPRIE Steering Committee, 1996; Bennett i wsp., 1999).

Niektóre dane świadczą, że leki te mają być szczególnie skuteczne we wtórnej prewencji u chorych po incydentach niedokrwiennej z dorzecza kręgowo-podstawnego (Mohr, Caplan, 2004). Przy stosowaniu pochodnych tienopirydyny leczenie należy rozpoczynać od podawania klopidogrelu (a nie tiklopidyny), ze względu na mniejszą liczbę działań niepożądanych (Leys i wsp., 2004), natomiast chorzy z TIA (lub udarem niedokrwinnym) w wywiadzie i niestabilną dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q powinni otrzymać skojarzone dawki dobowe 75 mg klopidogrelu i 75 mg ASA (Yusuf i wsp., 2001a).

Czynnikami osłabiającym skuteczność antyagregacyjną tienopirydyn jest brak hamowania aktywacji receptora dla fibrynogenu przez inne, niż ADP, biologiczne aktywatory, jak: trombina, kolagen czy laminina (Yusuf i wsp., 2001b). Dlatego też rozpoczęto próby kliniczne

nad addycyjnym wpływem ASA i klopidogrelu na występowanie incydentów niedokrwiennej w OUN u pacjentów wysokiego ryzyka pojawienia się chorób naczyniowych. W wyniku zakończonego w 2004 r. badania MATCH wykazano, że dodatek ASA do prowadzonej, jako podstawowa, terapii za pomocą klopidogrelu nie zmienia (a zwłaszcza nie zmniejsza) ryzyka pojawienia się dokonanego incydentu w obrębie OUN, zwiększa natomiast ryzyko krwawienia (Diener i wsp., 2004).

Lekiem – w pewnym stopniu – antyagregacyjnie alternatywnym w stosunku do ASA i tienopirydyn jest dipirydamol, który hamując fosfodwuesterazę w płytkach krwi i powodując wzrost syntezy wewnątrzplatekowego cAMP, uwrażliwia krwinki platekowe na antyagregacyjne działanie PGL₂, a jednocześnie także stymuluje bezpośrednio uwalnianie PGL₂ z śródbłonka naczyń (FitzGerald, 1987). Lek jest rzadko stosowany samodzielnie jako antyagregant w profilaktyce udaru mózgu, ze względu na swoją umiarkowaną skuteczność (American-Canadian Co-operative Study Group, 1985). Dipirydamol podawany jest zwykle (wyłącznie preparat o przedłużonym działaniu) w połączeniu z ASA – 200 mg dipirydamolu z 25 mg ASA, dwa razy dziennie. Stosując ten moduł profilaktyki, w badaniu ESPS 2 uzyskano, największą jak dotychczas, 37% redukcję częstości dokonanych incydentów udarowych u pacjentów, po przeszłych zdarzeniach niedokrwiennej w OUN (Diener i wsp., 1996). Preparat nie wpływał na częstość zgonów z powodu udaru. Oprócz słabo zaznaczonych ze względu na małą dawkę objawów niepożądanych ASA, preparat wywoływał – wpływ dipirydamolu – przewlekłe bóle głowy (FitzGerald, 1987). Należy zaznaczyć, że chorzy podlegający prewencji wtórnej udaru niedokrwiennej po incydentach TIA, którzy nie mogą przyjmować ani ASA, ani klopidogrelu, powinni otrzymywać dipirydamol w postaci o przedłużonym uwalnianiu w dawce 200 mg, dwa razy dziennie (Diener i wsp., 1996; Leys i wsp., 2004).

Przy nieskuteczności terapii antyagregacyjnej lub podejrzeniu, że podłożem incydentów niedokrwiennej są zatoki z jam serca – bardziej wskazana wydaje się antykoagulacja przeprowadzana za pomocą pochodnych dwu- lub czterohydroksykumaryny. Profilaktyka wtórna przeprowadzana u chorych z napadowym lub utrwalonym migotaniem przedsionków po incydencie TIA (i/lub, co oczywiste, udarze dokonanym) obejmuje stosowanie wspomnianych pochodnych hydroksykumaryny, które przynoszą ok. 66% redukcję zagrożenia powtórny udarem (European Atrial Fibrillation Trial Study Group, 1993; 1995). Zastosowany w tej grupie chorych ASA zmniejsza zagrożenie udarem jedynie o ok. 15% (Koudstaal, 2000). Rekomendowana wartość INR przy zastosowaniu antykoagulantów powinna w tych stanach zmieniać się w zakresie 2,0–3,0, a optymalnie oscylować wokół 2,5, przy czym nie zaleca się tych preparatów u chorych z TIA i towarzyszącymi chorobami/stanami,

takimi jak: padaczka, częste upadki (zwłaszcza w chorobie Parkinsona, Alzheimer, rozsianych ciał Lewy'ego) i/lub krwawienia z przewodu pokarmowego (Leys i wsp., 2004), a także ze stwierdzoną w badaniu MRI mózgowia leukoarajozą (The Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial Study Group, 1997). Pomimo braku dowodów opartych na *evidence based medicine* należy również poważnie rozważyć włączenie leków antykoagulujących u pacjentów po wymianie zastawek serca, przy utrzymywaniu INR w zakresie 3,0–4,0 (Fuster i wsp., 2001) oraz z innym potencjalnym źródłem zatorowości kardiogennej, owocującej napadami niedokrwiennymi, takim jak reumatyczne wady zastawkowe, przebyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność krążenia, kardiomopatie oraz inne niż migotanie przedsionków zaburzenia rytmu serca. W tych ostatnich stanach INR powinien być utrzymywany w przedziale 2,0–3,0 (za: Leys i wsp., 2004).

Poza antyagregacyjnym i antykoagulacyjnym oddziaływaniem w profilaktyce dokonanego udaru mózgu po incydentach TIA należy wspomnieć o leczeniu hipotensyjnym. W piśmiennictwie brak jest danych na temat stosowania hipotensyjnej profilaktyki wtórnej wyłącznie u pacjentów z TIA, niemniej dwa badania farmakokliniczne z użyciem leków obniżających ciśnienie tętnicze obejmowały, oprócz chorych z dokonaniem udarem, także kohortę pacjentów z przemijającym niedokrwieniem OUN.

W przeprowadzonej w Chinach próbie PATS, oceniającej wpływ indapamidu – nietiazydowego leku moczopędnego, wykazano ok. 30% zmniejszenie częstości nawrotów epizodów niedokrwiennych po incydentach TIA (PATS Collaborating Group, 1995). W wieloośrodkowym badaniu z randomizacją PROGRESS wykazano, że jeden z inhibitorów konwertazy angiotensyny – perindopryl, zastosowany wraz z lekiem moczopędnym (indapamid), redukując ciśnienie tętnicze o 9/4 mm Hg, w istotny sposób zmniejsza częstość nawrotu niedokrwiennego udaru mózgu zarówno u chorych z nadciśnieniem tętniczym, jak i u pacjentów normotensyjnych, będących zarówno po przejściowych incydentach niedokrwiennych, jak i po „niewielkim” udarze mózgu (ang. *small stroke*) (PROGRESS Collaborative Group, 2001).

Aby zakończyć uwagi na temat leczenia farmakologicznego po incydentach niedokrwiennych, należy przytoczyć wyniki badania *Heart Protection Study* wpływu jednego z leków statynowych – simwastatyny – w profilaktyce wtórnej incydentów naczyniowych w OUN, u chorych bez zagrożeń ze strony układu krążenia: stosowanie leku zmniejszało o 1/4 względne ryzyko kolejnego incydentu naczyniowego (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002).

W każdym indywidualnym przypadku – w miarę obecny objawów klinicznych, uzyskanych wyników badań laboratoryjnych, ogólnego stanu zdrowia chorego oraz dostępności ośrodka chirurgicznego – należy rozważyć

możliwość **zabiegów na tętnicy szyjnej**: endarterektomii, przezskórnej angioplastyki, połączonych (lub nie) ze stentowaniem naczynia. W stosunku do chorych z incydentami TIA, doznanych w czasie ostatnich 180 dni, wskazania do zabiegu obejmują co najmniej 70% zwężenie (zakres 70–99%) średnicy tętnicy szyjnej wewnętrznej (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991).

Po zabiegu bez powikłań ryzyko bezwzględne udaru niedokrwiennego zmniejsza się znamienne o ok. 14–17% w stosunku do leczonych jedynie za pomocą ASA, a względne – w badaniach północnoamerykańskich – o 65%, w badaniach europejskich – o niecałe 40% (European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group, 1991). We wszystkich rozważaniach nad skutecznością trombarterektomii w pierwotnej lub wtórnej profilaktyce dokonanego udaru mózgu podkreśla się, że koniecznym wymogiem stosowania tej formy profilaktyki jest mała (2,1–6,5%) częstość powikłań śródoperacyjnych i wczesnych, tzn. do 28 dni (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991; European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1991).

W ostatnich latach pojawiają się w piśmiennictwie sugestie – oparte na metaanalizie danych – że operacje u osób z symptomatycznym (TIA i *small stroke*) zwężeniem światła tętnicy szyjnej wewnętrznej już powyżej 50% mogą stanowić również znamienne klinicznie profilaktykę udaru (Rothwell i wsp., 2003). Przy zwężeniach w zakresie 50–69% znamienne korzyści – w porównaniu z leczeniem ASA – odnoszą mężczyźni w redukcji ryzyka pojawienia się dokonanego, półkulowego udaru niedokrwiennego. Brak jest danych potwierdzających zmniejszenie ryzyka pojawienia się incydentów niedokrwiennych u kobiet, częstości TIA i incydentów *amaurosis fugax* (Rothwell i wsp., 2003; Leys i wsp., 2004).

Najczęstszymi powikłaniami zabiegów naczyniowych w profilaktyce udaru niedokrwiennego jest: zator tętniczo-tętniczy i pooperacyjne zakrzepowe zamknięcie operowanego naczynia (za: Leys i wsp., 2004).

Stosowana w wielu ośrodkach przezskórna angioplastyka (ang. *Percutaneous Transluminal Angioplasty*, PTA; „balonizacja” naczyń) jest, jak się wydaje, skuteczna, gdy skojarzona jest z protezowaniem wewnątrznaczyniowym (stentowaniem). Powikłaniami tych zabiegów są: zator tętniczo-tętniczy, skurcz naczynia, skrzeplina, tętniakowe uszkodzenie naczynia, natomiast w procedurach przeprowadzanych bez protezowania występują częste i względnie szybko następujące restenozy (Yadav i wsp., 1996; CAVATAS Investigators, 2001).

Zabieg połączenia odgałęzień tętnicy szyjnej zewnętrznej i wewnętrznej (*EC-IC bypass*) okazał się mało przydatny w ogólnej profilaktyce TIA (The EC/IC Bypass Study Group, 1985). Część autorów uważa, że może on mieć zastosowanie w profilaktyce incydentów naczynio-

wych w nieateromatycznych chorobach naczyń, głównie w chorobie moya-moya (Yoshida i wsp., 1999).

Należy zaznaczyć, że endarterektomia (zwłaszcza u pacjentów bezobjawowych) jest najdroższą procedurą profilaktyczną w chorobach naczyniowych OUN.

Piśmiennictwo

- A Swedish Cooperative Study (1987), *High-dose acetylsalicylic acid after cerebral infarction*. Stroke, 18, 325–334.
- Abe M., Kjellberg R.N., Adams R.D. (1989), *Clinical presentations of vascular malformations of the brainstem: comparison of angiographically positive and negative types*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 52, 167–175.
- Albers G.W., Caplan L.R., Easton J.D. (2002), *Transient ischemic attacks – proposal for a new definition*. N. Engl. J. Med., 347, 1713.
- American-Canadian Co-operative Study Group (1985), *Persantine Aspirin Trial in cerebral ischemia. Part II: Endpoint results*. Stroke, 16, 406–415.
- Anon. (1999), *Clopidogrel and ticlopidine – improvements on aspirin?* Drugs Therap. Bull., 37, 59–61.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients*. Brit. Med. J., 308, 81–106.
- Antithrombotic Trialist Collaboration (2002), *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. Brit. Med. J., 324, 71–86.
- Awad I., Modic M., Little J.R., Furlan A.V., Weinstein M. (1986), *Focal parenchymal lesions in transient ischaemic attack: correlation of computed tomography and magnetic resonance imaging*. Stroke, 17, 399–402.
- Bamford J., Sandercock P., Dennis M.S., Burn J., Warlow C.P. (1990), *A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the case fatality rates*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 53, 16–22.
- Bennett C.L., Davidson C.J., Raisch D.V. (1999), *Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine and the setting of coronary artery stents and stroke*. Arch. Intern. Med. 159, 2524–2529.
- Benton A.L., Joynt R.J. (1960), *Early descriptions of aphasia*. Arch. Neurol., 3, 205–222.
- Bhatt D.L., Kapadia S.R., Yadav J.S., Topol E.J. (2000), *Update on clinical trials of antiplatelet therapy for cerebrovascular diseases*. Cerebrovasc. Dis., 10 (suppl. 5), 34–40.
- Biller J., Love B.B. (2004), *Ischaemic cerebrovascular disease [w:] Neurology in clinical practice*, Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J. (red.), Butterworth/Heinemann, Elsevier Inc., Philadelphia, 1197–1249.
- Bogousslavsky J., Hachinski V.C., Boughner D.R., Fox A.J., Vinuela F., Barnett H.J.M. (1986), *Cardiac and arterial lesions in carotid transient ischaemic attacks*. Arch. Neurol., 43, 223–228.
- Bots M.L., Wilkie E.C., Koudstaal P.J. (1997), *Transient neurological attacks in the general population*. Stroke, 28, 768–772.
- Burn J., Dennis M., Bamford J., Sandercock P., Wade D., Warlow C. (1994), *Long-term risk of recurrent stroke after first-ever stroke*. The Oxfordshire Community Stroke Project. Stroke, 25, 333–337.
- Bryan R.N., Levy L.M., Withlow W.D., Killian J.M., Preziosi T.J., Rosario J.A. (1991), *Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging*. Am. J. Roentgenol., 157, 585–594.
- Cambria-Kiely J.A., Gandhi P.J. (2002), *Possible mechanisms of aspirin resistance*. J. Thromb. Thrombolys., 13, 49–59.
- CAPRIE Steering Committee (1996), *A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. Lancet, 348, 1329–1335.
- Cascino G.D., Westmoreland B.F., Swanson T.H., Sharborough F.W. (1991), *Seizure-associated speech arrest in elderly patients*. Mayo Clin. Proc., 66, 254–258.
- CAVATAS Investigators (2001), *Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study: A randomised trial*. Lancet, 357, 1729–1737.
- Davidowitch S., Gadoch N. (1988), *Neurological deficit simulating transient ischaemic attacks due to intracranial meningioma*. Eur. Neurol., 28, 24–26.
- Del Mar Saez Ocariz M., Nader J.A., Del Brutto O.H., Santos Zambrano J.A. (1996), *Cerebrovascular complications of neurosyphilis: the return of an old problem*. Cerebrovasc. Dis., 6, 195–201.
- Dennis M.S., Bamford J., Sandercock P., Warlow C.P. (1989), *Incidence of transient ischaemic attacks in Oxfordshire, England*. Stroke, 20, 1310–1313.
- Denny-Brown D. (1951), *The treatment of recurrent cerebrovascular symptoms and the question of 'vasospasm'*. Med. Clin. N. Amer., 35, 1457–1474.
- Diener H.-C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. (1996), *European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke*. J. Neurol. Sci., 143, 1–13.
- Diener H.-C., Bogousslavsky J., Brass L.M., Cimminello C., Csiba L., Kaste M., Leys D., Matias-Guiu J., Rupprecht H.-J. on behalf of the MATCH investigators (2004), *Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 364, 331–337.
- Drulovic B., Ribaric-Jankes K., Kostic V.S., Sternic N. (1993), *Sudden hearing loss as the initial monosymptom of multiple sclerosis*. Neurology, 43, 2703–2705.
- Eliasziw M., Streifler J.Y., Spence D.J. (1995), *Prognosis for patients following a transient ischaemic attack with and without a cerebral infarction on brain CT*. Neurology, 45, 428–431.
- European Atrial Fibrillation Trial Study Group (1993), *Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke*. Lancet, 342, 1255–1262.
- European Atrial Fibrillation Trial Study Group (1995), *Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischaemia*. N. Engl. J. Med., 333, 5–10.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1991), *MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis*. Lancet, 337, 1235–1243.
- Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C.P. (1991), *The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 54, 1044–1054.
- Fisher C.M. (1986), *Late-life migraine accompaniments: further experience*. Stroke, 17, 1033–1042.

- FitzGerald G.A. (1987), *Dipyridamole*. N. Engl. J. Med., 316, 1247–1249.
- Fratiglioni L., Arfaioli C., Nencini P. (1989), *Transient ischaemic attacks in the community: Occurrence and clinical characteristics: A population survey in the area of Florence, Italy*. Neuroepidemiology, 8, 87–96.
- Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W., Cannom D.S., Crijns H.J., Frye R.L., Halperin J.L., Kay G.N., Klein W.W., Levy S., McNamara R.L., Prystowsky E.N., Wann L.S., Wyse D.G., Gibbons R.J., Antman E.M., Alpert J.S., Faxon D.P., Gregoratos G., Hiratzka L.F., Jacobs A.K., Russell R.O., Smith S.C., Alonso-Garcia A., Blomstrom-Lundqvist C., De Backer G., Flather M., Hradec J., Oto A., Parkhomenko A., Silber S., Torbicki A. (2001), *ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. J. Am. Coll. Cardiol., 38, 12319–1266.
- Golański J., Chiżyński K., Golański R., Watała C. (2000), *Zastosowanie analizatora funkcji płytek PFA-100 oraz metody agregacji we krwi pełnej do oceny wrażliwości płytek krwi na działanie kwasu acetylosalicylowego (aspiryny)*. Pol. Arch. Med. Wewn., 104, 355–360.
- Hankey G.J., Warlow C.P. (1992), *Cost effective investigations of patients with suspected transient ischaemic attacks*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 55, 171–176.
- Hankey G.J., Sudlow C.L.M., Dunbabin D.W. (2000), *Tienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials*. Stroke, 31, 1779–1784.
- Hankley G.J., Warlow C.P. (1994), *Transient Ischaemic Attacks of the Brain and Eye*. W.B. Saunders, London.
- Hart R.G., Harrison M.J.G. (1996), *Aspirin wars: The optimal dose of aspirin to prevent stroke*. Stroke, 27, 585–590.
- Hartman A. (1985), *Prolonged disturbances of regional cerebral blood flow in transient ischemic attacks*. Stroke, 16, 932–939.
- Hasegawa Y., Fisher M., Latour L.L. (1994), *MRI diffusion mapping of reversible and irreversible ischemic injury in focal brain ischemia*. Neurology, 44, 1484–1491.
- Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. (1989), *A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients*. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. N. Engl. J. Med., 321, 501–512.
- Heart Protection Study Collaborative Group (2002), *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 360, 7–22.
- Helgason C.M., Bolin K.M., Hoff J.A. (1994), *Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke*. Stroke, 25, 2331–2336.
- Hennerici M., Klemm C., Rautenberg W. (1988), *The subclavian steal phenomenon: a common vascular disorder with rare neurologic deficits*. Neurology, 38, 669–673.
- Hennerici M.G. (2004), *The unstable plaque*. Cerebrovasc. Dis., 17 (suppl. 3), 17–22.
- Hollopeter G., Jntwen H.M.M., Vincent D. (2001), *Identification of the platelet ADP receptor targeted by the antithrombotic drugs*. Nature, 409, 258–261.
- Isaka K., Kiurna K., Etani H. (1986), *Effect of aspirin and ticlopidine on platelet deposition in carotid atherosclerosis*. Stroke, 17, 1215–1220.
- Kidwell C.S., Alger J.R., Di Salle F. (1999), *Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks*. Stroke, 30, 1174–1180.
- Kittner S.J., Sharkness C.M., Price T.R. (1991), *Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINCDS Stroke Data Bank: historical features*. Neurology, 40, 281–284.
- Klijn C.J.M., Kapelle L.J., Tulleken C.A.F., van Gijn J. (1997), *Symptomatic carotid artery occlusion – a reappraisal of hemodynamic factors*. Stroke, 28, 2084–2093.
- Koudstaal P. (2000), *Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and history of stroke or transient ischemic attacks*. The Cochrane Library. Update Software, Oxford.
- Koudstaal P.J., van Gijn J., Frenken C.W. (1992), *TIA, RIND, minor stroke: a continuum, or different subgroups?* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 55, 95–97.
- Kozubski W., Wdowczyk J. (1996), *Badania SPECT u chorych na migrenę z aurą i TIA*. Neurol. Neurochir. Pol., 30 (supl. 3), 134.
- Lecouvert F.E., Duprez T.P.J., Raymackers J.M., Peeters A., Connsard G. (1999), *Resolution of early diffusion-weighted and FLAIR MRI abnormalities in a patients with TIA*. Neurology, 52, 1085–1087.
- Lee H. i Lerner A. (1990), *Transient inhibitory seizures mimicking descendo TIA*. Neurology, 40, 165–166
- Leys D., Kwiecinski H., Bogousslavsky J., Bath P., Brainin M., Diener H.-C., Kaste M., Sivenius J., Hennerici M.G., Hacke W.; on behalf of EUSI Executive Committee and EUSI Writing Committee (2004), *Prevention*. Cerebrovasc. Dis., 17 (suppl. 2), 15–29.
- Ludman H. (1990), *Meniere's disease*. Brit. Med. J., 301, 1232–1233.
- Markus H. (1993), *Transcranial doppler detection of circulating cerebral emboli: a review*. Stroke, 24, 1246–1250.
- Marshall J. (1964), *The natural history of transient ischemic cerebrovascular attacks*. Q. J. Med., 33, 309–313.
- Mast H., Thompson J.L.P., Voller H., Mohr J.P., Marx P. (1994), *Cardiac source of embolism in patients with pial artery infarcts and lacunar lesions*. Stroke, 25, 776–781.
- Matias-Guiu J., Oltra A., Falip R., Martin R., Galiano L. (1994), *Occurrence of transient ischemic attacks in Alcoi: descriptive epidemiology*. Neuroepidemiology, 13, 34–39.
- Mohr J.P., Caplan L.R. (2004), *Vertebrobasilar disease* [w:] Mohr J.P., Choi D.W., Grotta J., Weir B., Wolf P. (red.), *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 4th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 207–274.
- Mohr J.P., Gautier J.C. (2004), *Internal carotid artery disease* [w:] Mohr J.P., Choi D.W., Grotta J., Weir B., Wolf P. (red.), *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 4th ed. , Churchill Livingstone, Philadelphia, 75–100.
- Molloy J., Markus H.S. (1999), *Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis*. Stroke, 30, 1440–1443.
- Norris J.W., Hachinski V.C. (1982), *Misdiagnosis of stroke*. Lancet, 1, 328.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991), *Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis*. N. Engl. J. Med., 325, 445–453.
- PATS Collaborating Group (1995), *Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary results*. China Med. J., 108, 710–717.

- Pessin M.S., Duncan G.W., Mohr J.P., Poskanzer D.C. (1977), *Clinical and angiographic features of carotid transient ischaemic attacks*. N. Engl. J. Med., 296, 358–362.
- Plow E.F., Cierniewski C.S., Xiao Z. (2001), $\alpha_{11b}\beta_3$ and its antagonism at the new millennium. Thromb. Haemost., 86, 34–38.
- PROGRESS Collaborative Group (2001), *Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack*. Lancet, 358, 1033–1041.
- Prusiński A. (1998), *Przemijające ataki niedokrwienne mózgu* [w:] Prusiński A., Domżał T.M., Kozubski W., Szczudlik A. (red.), *Niedokrwienne udary mózgu*. α -medica press, Bielsko-Biała, 86–102.
- Rao M.L., Stefan H., Bauer J. (1989), *Epileptic but not psychogenic seizures are accompanied by simultaneous elevation of serum pituitary hormones and cortisol levels*. Neuroendocrinology, 49, 33–39.
- Ross Russel R.W., Page N.G.R. (1983), *Critical perfusion of the brain and retina*. Brain, 106, 434.
- Ross T.R. (1983), *Transient tumour attack*. Arch. Neurol., 40, 633–636.
- Rothwell P.M., Buchan A., Johnston S.C. (2006), *Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes*. Lancet Neurol., 5, 323.
- Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A., Fox A.J., Taylor D.W., Mayberg M.R., Warlow C.P., Barnett H.J.M. (2003), *Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic stenosis*. Lancet, 361, 107–116.
- Sagie A., Larson M.G., Levy D. (1993), *The natural history of borderline isolated systolic hypertension*. N. Engl. J. Med., 329, 1912–1917.
- Sandercock P.A.G., Warlow C.P., Jones L.N., Starkey I.R. (1989), *Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project*. Brit. Med. J., 305, 75–80.
- Scholl G.B., Song H-S, Wray S.H. (1991), *Uhthoff's symptom in optic neuritis: relationship to magnetic resonance imaging and development of multiple sclerosis*. Ann. Neurol., 30, 180–184.
- Schrör K. (1991), *The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel*. Platelets, 4, 252–261.
- Sempere A.P., Duarte I., Calezas C. (1996), *Incidence of transient ischaemic attacks*. Stroke, 27, 667–671.
- Shattil S.J., Brass L.P. (1987), *Induction of the fibrinogen receptor on human platelets by intracellular mediators*. J. Biol. Chem., 262, 992–998.
- The Dutch TIA Trial Study Group (1991), *A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke*. N. Engl. J. Med., 325, 1261–1266.
- The EC/IC Bypass Study Group (1985), *Failure of extracranial-intracranial arterial by-pass to reduce the risk of ischaemic stroke. Results of an international randomised trial*. N. Engl. J. Med., 313, 1191–2000.
- The Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial Study Group (1997), *A randomised trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin*. Ann. Neurol., 42, 857–865.
- van Zuilen E.V., Moll F.L., Vermulen F.E., Mauser H.W., van Gijn J., Ackerstaff R.G. (1995), *Detection of cerebral microemboli by means of transcranial Doppler monitoring before and after carotid endarterectomy*. Stroke, 26, 210–213.
- Wardlaw J.M., Lewis S.C., Dennis M.S., Warlow C.P. (1999), *Is a reasonable to assume a particular embolic source from the type of stroke?* Cerebrovasc. Dis., 9 (suppl. 1), 14.
- Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J., Hankey G.J., Sandercock P.A.G., Bamford J.M., Wardlaw J.M. (2001a), *Development of knowledge concerning cerebrovascular disease [w:] Stroke. A practical guide to management*. 2nd ed., Blackwell Science, Oxford, 4–27.
- Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J., Hankey G.J., Sandercock P.A.G., Bamford J.M., Wardlaw J.M. (2001b), *Is it a vascular event and where is the lesion. Identifying and interpreting ... [w:] Stroke. A practical guide to management*. 2nd ed., Blackwell Science, Oxford, 28–105.
- Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J., Hankey G.J., Sandercock P.A.G., Bamford J.M., Wardlaw J.M. (2001c), *What caused this transient or persisting ischaemic event? [w:] Stroke. A practical guide to management*. 2nd ed., Blackwell Science, Oxford, 223–300.
- Watała C., Golański J., Pluta J., Boncler M., Rozalski M., Luzak B., Kropiwnicka A., Drzewoski J. (2004), *Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin) – its relation to metabolic control*. Thromb. Res., 113, 101–113.
- Watała C., Golański J. (2005), *Fizjologiczne i molekularne mechanizmy oporności na kwas acetylosalicylowy*. Kardiologia po Dyplomie, 2, 16–20.
- Weksler B.B. (2004), *Antiplatelet therapy for secondary prevention of stroke [w:] Mohr J.P., Choi D.W., Grotta J., Weir B., Wolf P. (red.), Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 4th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 1107–1128.
- Wepfer J.J. (1658), *Observationes Anatomicae, ex Cadaveribus Eorum, Quos Sustulit Apoplexia, cum Exertitatione de Ejus Loco Affecto*. J.C. Suteri, Schaffhausen.
- Whisnant J.P., Basford J.R., Bernstein E.F.; National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee Classification of Cerebrovascular Diseases (1990), *Classification of cerebrovascular disorders III. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke*. Stroke, 21, 637–676.
- Wolf P.A., Dawber P.R., Colton T. (1977), *Transient cerebral ischaemic attacks and risk of stroke: The Framingham Study*. Cardiovasc. Dis. Epidemiol. Newslett., 22, 52–55.
- Yadav J.S., Roubin G.S., King P., Iyer S., Vitek J. (1996), *Angioplasty and stenting for restenosis after aortic endarterectomy. Initial experience*. Stroke, 27, 1075–2079.
- Yoshida Y., Yoshimoto T., Shirane R., Sakarui Y. (1999), *Clinical course, surgical management and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage: an extensive follow-up study*. Stroke, 30, 2272–2276.
- Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. (2001), *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation*. N. Engl. J. Med., 345, 491–493.
- Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. (2001), *Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators*. N. Engl. J. Med., 345, 494–502.