

Wstęp

Udar mózgu, podobnie jak schorzenia innych łożysk naczyń, jest chorobą, której można skutecznie zapobiegać. Wyniki badania *Oxford Vascular Study* wykazały, iż mimo zmiany struktury wiekowej populacji Oxfordshire w Wielkiej Brytanii (wzrost odsetka osób w wieku powyżej 75 lat o 33%) nastąpiło zmniejszenie umieralności z powodu udaru o 37%, dodatkowo ryzyko udaru mózgu powodującego zgon lub niesprawność chorego uległo redukcji nawet o 40%. Możliwe jest więc skuteczne zapobieganie udarowi mózgu, i to zarówno pierwszemu (profilaktyka pierwotna), jak też ponownemu (profilaktyka wtórna) (Rothwell i wsp., 2004a).

Profilaktyka pierwotna udaru mózgu sprowadza się do kontroli czynników ryzyka (zmiany stylu życia) oraz chorób, z którymi wiąże się większa zapadalność na udar mózgu. Profilaktyka wtórna dodatkowo jest ukierunkowana na zapobieganie nawrotom udaru, które z reguły powodują większe następstwa kliniczne. Praktycznie profilaktyka wtórna obejmuje wszystkie te działania, które są udziałem profilaktyki pierwotnej, poszerzone o specyficzne postępowanie określone etiopatogenezą pierwszego udaru.

Po udarze niedokrwiennym mózgu ryzyko nawrotu może sięgać 10–12% w pierwszym roku (z największym ryzykiem bezpośrednio po udarze – ponad 3% w ciągu 30 dni) i 5–8% w każdym następnym. Ryzyko powtórnego udaru w ciągu 5 lat wynosi 30–40%, z czego 15% chorych może dodatkowo doznać zawału serca, a podobny odsetek pacjentów umrzeć w następstwie chorób naczyniowych. Częstość nawrotów zależy od podtypu udaru i jest największa u pacjentów z udarami zatorowymi pochodzenia sercowego oraz w przypadkach znacznego zwężenia tętnic szyjnych. W krwotokach mózgowych (po wykluczeniu tętniaków) ryzyko nawrotowych krwawień wynosi 3–7% w ciągu roku i 19% w ciągu 5 lat. Kolejny udar ma najczęściej taką samą etiologię jak poprzedzający i dotyczy to głównie udarów zatorowych pochodzenia sercowego. Lokalizacja nawrotowych udarów nie jest za-

wsze taka sama. Należy pamiętać, że po udarach niedokrwiennych 5% nawrotów stanowią udary krwotoczne, podczas gdy po krwotokach w 42% mogą wystąpić udary niedokrwienne.

W tym miejscu warto poświęcić trochę uwagi przemijającym zaburzeniom krążenia mózgowego (TIA). Epizody te są w sensie profilaktyki udaru mózgu traktowane tożsamo z udarem mózgu i chory po TIA powinien być objęty takim samym postępowaniem, jak chory z dokonanym udarem. Obecnie proponuje się, aby TIA definiować jako ogniskowe objawy neurologiczne spowodowane miejscowym niedotlenieniem mózgu lub siatkówki i trwające zwykle krócej niż godzinę, bez dowodów wytworzenia się ogniska martwicy (Albers i wsp., 2002). Badania wskazują, iż dłuższe (powyżej 30 min) trwanie objawów neurologicznych powoduje nieprawidłowości stwierdzone w badaniu dyfuzyjnym rezonansu magnetycznego (Inatomi i wsp., 2004). TIA powinno być traktowane jak stan nagły w neurologii, tym bardziej iż ryzyko udaru w ciągu 90 dni wynosi 10,5% i jest największe w ciągu pierwszej doby, utrzymując się na wysokim poziomie do tygodnia (Johnston i wsp., 2000; Rothwell, Warlow, 2005).

Z uwagi na istotnie pokrywające się działania z zakresu profilaktyki pierwotnej i wtórnej zostaną one omówione razem. W rozdziale uwzględniono szczególnie najnowsze zalecenia *American Heart Associations/American Stroke Association* (AHA/ASA) z 2006 r. oraz zalecenia Europejskiej Inicjatywy Udarowej (EUSI) z 2003 r.

Czynniki ryzyka udaru mózgu

Czynniki ryzyka udaru można podzielić na niemodyfikowalne (wiek; płeć męska jest czynnikiem ryzyka wystąpienia, natomiast kobiety mają gorsze rokowanie po udarze mózgu; rasa – Latynosi i rasa czarna obciążeni są większym ryzykiem udaru w porównaniu z rasą białą; dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób naczyni-

niowych mózgu), modyfikowalne, w tym naczyniowe, i behawioralne czynniki ryzyka. W tabeli 1 przedstawiono naczyniowe, czynniki ryzyka udaru mózgu oraz związane z nimi cele terapeutyczne w profilaktyce wtórnej.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest głównym, modyfikowalnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Szacuje się, że połowa udarów mózgu jest następstwem niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego (Gorelick, 1995). W ciągu ostatnich 20 lat w licznych badaniach klinicznych udowodniono, iż skuteczna kontrola ciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko pierwszego i ponownego udaru mózgu. Redukcja ciśnienia skurczowego średnio o ok. 10–12 mm Hg, a rozkurczowego o 5–6 mm Hg pozwala zmniejszyć liczbę udarów o 34–38% (MacMahon, 1996). Należy jednak podkreślić, iż leczenie hipotensyjne przynosi korzyści nie tylko chorym po udarze z nadciśnieniem tętniczym, lecz także z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Korzyści

te obejmują zmniejszenie ryzyka zarówno ponownego udaru, jak i innych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z tej przyczyny wytyczne AHA/ASA z 2006 r. zalecają rozważenie leczenia hipotensyjnego u wszystkich chorych po udarze mózgu lub TIA.

Niestety, pozostaje kwestią nierozstrzygniętą, będącą przedmiotem toczących się badań, kiedy optymalnie rozpocząć leczenie hipotensyjne po wystąpieniu objawów udaru mózgu. Wytyczne AHA/ASA zalecają rozpoczęcie leczenia po zakończeniu ostrej fazy udaru niedokrwionego, nie precyzując docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Wskazują jednak, iż korzyści obserwuje się już przy redukcji ciśnienia o 10/5 mm Hg, natomiast prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego wynoszą < 120/80 mm Hg. Podkreśla się także znaczenie prawidłowej modyfikacji stylu życia (diety, wysiłku fizycznego oraz zaprzestania palenia tytoniu) w redukcji ciśnienia tętniczego.

Przeprowadzone do tej pory badania nie wskazują jednoznacznie na grupę leków hipotensyjnych szczególnie korzystnych w zapobieganiu udarowi mózgu, w którym istotna jest przede wszystkim skuteczna redukcja ciśnienia tętniczego. Pojedyncze badania jednak sugerują możliwość istnienia różnic między lekami hipotensyjnymi

Tabela 1. Naczyniowe czynniki ryzyka i ich kontrola w profilaktyce wtórnej udaru mózgu

Czynnik ryzyka	Cel terapeutyczny
Nadciśnienie tętnicze	<ul style="list-style-type: none"> • docelowe wartości ciśnienia tętniczego < 140/90 mm Hg; • w przypadku cukrzycy lub przewlekłej niewydolności nerek < 130/80 mm Hg; • w leczeniu hipotensyjnym zaleca się skojarzone leczenie lekami moczopędnymi (indapamid lub hydrocholorotiazyd) i inhibitorami konwertazy lub antagonistami receptora AT₁ (Chobanian i wsp., 2003).
Cukrzyca	Docelowe wartości hemoglobiny glikowanej HbA _{1c} < 7% (ADA, 2004).
Zaburzenia lipidowe	LDL < 100 mg%, a w przypadku chorych bardzo wysokiego ryzyka (choroba niedokrwienności serca współistniejąca z licznymi czynnikami, takimi jak: cukrzyca, palenie tytoniu, zespół metaboliczny – zwłaszcza poziom triglicerydów > 200 mg% i cholesterolu HDL < 40 mg%, chorzy hospitalizowani z powodu ostrego zespołu wieńcowego) nawet < 70 mg% (Grundy i wsp., 2004).
Migotanie przedsionków	Acenokumarol – INR między 2,0–3,0 Kwas acetylosalicylowy (w dawce 325 mg/dobę) w przypadku przeciwwskazań do leczenia przeciwzakrzepowego (Pearson i wsp., 2002).
Miażdżycza tętnic szyjnych	Chorzy z TIA lub udarem w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz tożsronnym zwężeniem: <ul style="list-style-type: none"> • od 70 do 99% – powinni być leczeni operacyjnie, przy czym ryzyko okołoperacyjne zgonu lub udaru nie powinno przekraczać 6%; • w przypadku zwężenia od 50 do 69% decyzja o leczeniu operacyjnym zależy od wieku, płci, chorób współistniejących i wyjściowego nasilenia objawów (zob. tekst).
TIA lub udar w przeszłości	Kwas acetylosalicylowy (w dawce od 75 do 325 mg) lub klopidogrel (75 mg na dobę) albo połączenie kwasu acetylosalicylowego (25 mg) i dipirydamolu (200 mg) w postaci o przedłużonym działaniu (Albers i wsp., 2004).

mi. Na przykład w badaniu ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Blood Pressure Lowering Arm*) u chorych na nadciśnienie tętnicze ze współistniejącymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej leczenie oparte na amlodypinie z peryndoprylem dodawanym w razie potrzeby, w porównaniu z leczeniem opartym na atenololu z diuretykiem tiazydowym dodawanym w razie potrzeby, skuteczniej obniżało ciśnienie tętnicze i zapobiegało incydentom sercowo-naczyniowym (w tym udarowi mózgu o 23%) (Dahlöf i wsp., 2005).

Skuteczność leków hipotensyjnych w profilaktyce ponownego udaru mózgu po zakończeniu ostrej fazy jest także przedmiotem licznych toczących się badań (COSSACS – *Continue Or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study*, ONTARGET – *ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*, PROFESS – *Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*, SPS3 – *Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*). Liczne badania koncentrują się zwłaszcza na antagonistach receptora AT₁, które wydają się przynosić najwięcej korzyści w zakresie krążenia mózgowego. Blokowanie receptora AT₁ powoduje hiperstymulację receptora AT₂ przez angiotensynę II i tym samym ograniczenie wpływu niedotlenienia. Ponadto losartan, telmisartan, ibesartan i kandesartan wykazują dodatkowe korzystne właściwości, niezależne od stymulacji receptora AT₂, takie jak działania przeciwpłytkowe, antyarytmiczne (zapobiegają migotaniu przedsionków), przeciw cukrzycowe i zwiększające wydalanie kwasu moczowego.

Cukrzyca

Cukrzyca jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka, który zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia udaru niedokrwienego 2,5–3,5-krotnie, a blisko 9,1% ponownych udarów niedokrwienych można przypisać nietolerancji glukozy (Abbott i wsp., 1987; Hillen i wsp., 2003). Hiperglikemia pogarsza rokowanie w udarze mózgu, powodując, iż chorzy wolniej powracają do zdrowia, są obciążeni wyższym ryzykiem zgonu lub ponownego udaru i mają większy trwały deficyt neurologiczny. Mimo iż nie wykazano, że ścisła kontrola poziomu glikemii redukuje ryzyko udaru, to z oczywistych przyczyn takie działanie zmniejsza ryzyko powikłań mikro- i makronaczyniowych. Amerykańska Akademia Lekarzy Rodzinnych zwraca uwagę, iż ścisła kontrola glikemii musi uwzględniać preferencje chorego oraz ryzyko wystąpienia hipoglikemii (AAFPDPT, 1999).

Pierwszym badaniem, którego celem jest ocena wpływu redukcji ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe poniżej 120 mm Hg), poziomu glikemii oraz cholesterolu

LDL i HDL na ryzyko (pierwszego, jak i powtórnego) udaru mózgu u chorych z cukrzycą typu 2, jest badanie ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) (www.strokecenter.org). Wytyczne wskazują na potrzebę bardziej agresywnego leczenia hipolipemizującego i hipotensyjnego u chorych z cukrzycą. Wytyczne AHA/ASA podkreślają konieczność stosowania leczenia skojarzonego w efektywnej kontroli ciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą i wskazują na leki z grupy inhibitorów konwertazy oraz antagonistów receptora AT₁ jako leki pierwszego wyboru z uwagi na ich działanie nefroprotektcyjne.

Toczące się badania dostarczają odpowiedzi na pytania o znaczenie insulinooporności w ryzyku udaru mózgu oraz leków zmniejszających insulinooporność (glitazony – rozyglitazon) w profilaktyce wtórnej udaru mózgu (www.strokecenter.org).

Zaburzenia lipidowe

Dyslipidemia jest nie do końca potwierdzonym czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Statyny (a szczególnie simwastatyna, atorwastatyna, prawastatyna) zmniejszają ryzyko udaru mózgu od 18 aż do 51% u chorych z chorobą niedokrwieną serca (w tym szczególnie po zawale serca), cukrzycą, pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (nadciśnienie tętnicze współistniejące z innymi czynnikami ryzyka), praktycznie niezależnie od wyjściowego poziomu lipidów (Vivancos-Mora, Gil-Nunez, 2005; HPSCG, 2002; Sacks i wsp., 1996; *Randomised trial...*, 1994). Rozszerzenie wskazań dla statyn w kontekście ich korzystnego wpływu na zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu podyktowane jest dużymi badaniami z zastosowaniem atorwastatyny i simwastatyny. Badanie CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) stało się podstawą do zarejestrowania przez FDA atorwastatyny w zapobieganiu zawałom serca i udarom mózgu u chorych z cukrzycą typu 2 bez choroby niedokrwiennej serca, ale z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (Colhoun i wsp., 2004). W badaniu CARDS atorwastatyna redukowała o blisko połowę ryzyko udaru u chorych z cukrzycą typu 2, niemal prawidłowym stężeniem cholesterolu i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak nadciśnienie tętnicze lub palenie tytoniu. Podobnie w badaniu ASCOT-LLA (*The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid-Lowering Arm*) również zakończonym przedwcześnie z uwagi na korzyści płynące z aktywnego leczenia, atorwastatyna zmniejszała o 26% ryzyko udaru u chorych z prawidłowym lub granicznym stężeniem cholesterolu i bez choroby niedokrwiennej serca, natomiast obciążonych kontrolowanym nadciśnieniem

tętnicznym i przynajmniej 3 czynnikami ryzyka spośród: wywiadu rodzinnego, wieku powyżej 55. r.ż., palenia tytoniu, cukrzycy lub otyłości.

W badaniu HPS (*Heart Protection Study*) simwastatyna u chorych z cukrzycą zmniejszała ryzyko udaru mózgu o 28% i to niezależnie od poziomu cholesterolu LDL, współwystępującej choroby naczyniowej, typu i czasu trwania cukrzycy lub stopnia skutecznej kontroli glikemii (Collins i wsp., 2003). W tym samym badaniu simwastatyna stosowana u chorych z zaburzeniami krążenia mózgowego w wywiadzie zmniejszała ryzyko ostrych zespołów wieńcowych, niezależnie od wyjściowego poziomu cholesterolu, jednak redukcja ryzyka ponownego udaru nie była znamienna statystycznie.

Pierwszym i, jak do tej pory, jedynym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność leczenia statynami w profilaktyce wtórnej udaru (a nie choroby niedokrwiennej serca), było badanie SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) (Amarencio i wsp., 2006). Badanie dostarczyło odpowiedzi na pytanie, czy u osób bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadach, u których stężenie cholesterolu LDL w surowicy wynosi 2,6–4,9 mmol/l, a w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu lub TIA niezwiązany z zatorom pochodzenia sercowego, stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z placebo, zmniejsza ryzyko ponownego udaru. Obserwacją objęto 4731 pacjentów. Kryteria wyłączenia obejmowały migotanie przedsionków i inne sercowe przyczyny zatorowości oraz krwawienia podpajęczynówkowe. Jako pierwotny punkt końcowy wyznaczono wystąpienie udaru (w tym udaru ze skutkiem śmiertelnym). Po 5 latach leczenia atorwastatyną zaobserwowano zmniejszenie ryzyka względnego udaru o 18%, w tym udaru niedokrwienego o 22%, TIA o 26% oraz ryzyka zawału serca niezakończonego zgonem o 49% i jakiegokolwiek rewaskularyzacji o 45%.

Migotanie przedsionków

Szacuje się, iż co piąty udar jest spowodowany zatorowością pochodzenia sercowego. Migotanie przedsionków, zarówno napadowe, jak i utrwalone, jest główną sercopolodną przyczyną zatorów w obrębie krążenia mózgowego i tym samym zwiększa ryzyko udaru mózgu 5-krotnie w porównaniu z chorymi bez tej arytmii (AHA, 2005). Badania kliniczne dowodzą, iż wiek, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i uprzednie powikłania zakrzepowo-zatorowe (w tym szczególnie przebyty udar lub TIA) istotnie zwiększają ryzyko udaru w grupie chorych z migotaniem przedsionków. Cechy echokardiograficzne zwiększające to ryzyko obejmują dysfunkcję lewokomorową,

poszerzony wymiar lewego przedsionka, zwapnienia w obrębie płatków i pierścienia zastawki mitralnej oraz skrzeplinę w lewym przedsionku.

Leczenie przeciwzakrzepowe w prewencji pierwotnej jest wskazane u bezobjawowych chorych z migotaniem przedsionków i współistniejącymi chorobami serca (niewydolnością serca, wadami zastawkowymi), które zwiększają ryzyko zatorowości. W stosunku do placebo doustne leki przeciwzakrzepowe zmniejszają ryzyko pierwszego udaru u chorych z migotaniem przedsionków z 4,5 do 1,4% rocznie, jednocześnie nieznacznie podnosząc ryzyko krwawienia śródczaszkowego (do 1,3%). Stosowanie doustnych antykoagulantów (INR: 2,0–3,0) jest konieczne w grupie chorych z migotaniem przedsionków w wieku powyżej 75 lat (wydaje się, że w tej grupie możliwe jest skuteczne leczenie z INR: 1,6–2,5, co jednocześnie zmniejsza ryzyko powikłań krwotocznych) oraz u chorych powyżej 60 lat, u których współistnieją czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze, dysfunkcja lewokomorowa, cukrzyca lub choroba niedokrwienności serca. U chorych w wieku od 60 do 75 lat bez dodatkowych czynników ryzyka można stosować alternatywnie kwas acetylosalicylowy lub doustne antykoagulanty. Zawsze w przypadku niemożliwości lub przeciwwskazań do leczenia przeciwzakrzepowego należy zastosować kwas acetylosalicylowy.

Doustne antykoagulanty w profilaktyce wtórnej powinny być stosowane możliwie u wszystkich chorych z utrwalonym lub napadowym migotaniem przedsionków, ponieważ wykazują większą skuteczność niż kwas acetylosalicylowy. Lek podaje się w takiej dawce, aby wskaźnik INR wynosił 2–3.

W przypadku chorych z mechanicznymi zastawkami serca INR powinien być utrzymany na wyższym poziomie, tj. co najmniej 2,5–3,5 (w przypadku wystąpienia udaru u tych chorych AHA/ASA zaleca rozważenie dołączenia kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–100 mg).

Leczenie rozpoczyna się nie wcześniej niż w kilka dni od udaru (w tych samych wytycznych zaleca się wdrożenie leczenia w ciągu pierwszych 2 tygodni, przy czym odroczenie powinno dotyczyć szczególnie chorych z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym lub dużym ogniskiem udarowym). Przed rozpoczęciem leczenia należy skontrolować badaniem tomografii komputerowej, czy nie ma rozległego obrzęku i wtórnego ukrwotoczenia ogniska. Ryzyko wystąpienia w trakcie terapii udaru krwotocznego wynosi ok. 2,4% i jest znacznie mniejsze niż udaru ponownego. Nie zaleca się natomiast stosowania doustnych antykoagulantów u chorych ze współistniejącymi stanami zwiększającymi ryzyko powikłań krwotocznych, takimi jak: upadki, padaczka, ciężka depresja, otępienie lub ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Niestety, liczne interakcje z innymi lekami i pokarmem wymagają częstej kontroli INR w trakcie leczenia doustnymi antykoagulantami.

Doustny inhibitor wolnej i związanej trombiny (ksime-lagatran), który nie wymaga monitorowania skuteczności działania przeciwzakrzepowego, w badaniu SPORTIF III (przeprowadzonego metodą pojedynczej ślepej próby) i SPORTIF V (przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby) stosowany zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej profilaktyce udaru mózgu u chorych z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka, okazał się równie skuteczny co warfaryna, jednak rzadziej powodował liczne łącznie poważne i mniej istotne powikłania krwotoczne i blisko 8-krotnie częściej odwracalny wzrost transaminaz wątrobowych (ESC SPORTIF III, 2003; Diener, 2006). Niestety, z uwagi na trudności w ocenie wiarygodności badań SPORTIF (badania typu *non-inferiority*) w wielu krajach nie zarejestrowano ksime-lagatranu w profilaktyce udaru mózgu.

W przypadku przeciwwskazań do leczenia przeciwzakrzepowego wytyczne AHA/ASA i EUSI zalecają stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 325 mg. Toczące się badanie ACTIVE (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*) udzieli odpowiedzi na pytanie o skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym chorych z migotaniem przedsionków.

Inne serc pochodne przyczyny udaru mózgu

U ok. 12% chorych z zawałem serca występuje skrzeplina w lewym przedsionku i odsetek ten wzrasta do blisko 20% w przypadku rozległej martwicy, zwłaszcza w za-

kresie ściany przedniej i dolnej. W takich przypadkach, po potwierdzeniu w badaniach obrazowych obecności skrzepliny, wytyczne AHA/ASA wskazują na stosowanie doustnych antykoagulantów przez okres od 3 miesięcy do roku od incydentu wieńcowego (INR: 2,0–3,0). Jednocześnie chory powinien otrzymywać leczenie kwasem acetylosalicylowym w dawce do 162 mg/dobę.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa zwiększa ryzyko udaru, które wzrasta wraz ze spadkiem frakcji wyrzutowej, średnio o co najmniej 18% na każde 5% zmniejszenia frakcji. Ryzyko powtórnego udaru w przypadku chorych z niewydolnością serca wynosi 45% w ciągu 5 lat. Z powodu braku przekonujących dowodów o wyższej skuteczności leczenia przeciwzakrzepowego lub antyagregacyjnego (nie dostarczyły ich badania WASH – *Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure* i WATCH – *The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure Trial*) (Pfeffer i wsp., 1992; Loh i wsp., 1997), obie strategie są rekomendowane i traktowane równoważnie. Obecnie trwają badania, które określą znaczenie leczenia przeciwzakrzepowego i antyagregacyjnego w prewencji udaru mózgu u chorych z niewydolnością serca.

Pozostałe serc pochodne czynniki ryzyka udaru mózgu zostały przedstawione w tabeli 2, w której ujęto także zalecenia AHA/ASA dotyczące specyficznego postępowania terapeutycznego. Wszystkie one są jednak słabszymi zaleceniami (klasa II), popartymi co najwyżej pojedynczymi obserwacjami klinicznymi lub opiniami ekspertów.

W przypadku udarów o innej niż serc pochodna etiologii zatorów doustne antykoagulanty nie są wskazane, z wyjątkiem szczególnych stanów klinicznych typu: duże zmiany miażdżycowe w aorcii, tętniak wrzecionowaty tętnicy podstawnej lub rozwarstwienie tętnicy szyjnej.

Tabela 2. Rekomendacje AHA/ASA dotyczące prewencji wtórnej udaru dla wybranych serc pochodnych przyczyn udaru

Czynnik ryzyka	Cel terapeutyczny
Reumatyczna wada zastawki dwudzielnej (bez migotania przedsionków lub z migotaniem)	Leczenie przeciwzakrzepowe (INR: 2,0–3,0) Nie ma wskazań do leczenia skojarzonego z kwasem acetylosalicylowym, który może zwiększać ryzyko powikłań krwotocznych, o ile nie wystąpi ponowny epizod udarowy lub TIA (wtedy warto rozważyć dodatkowo leczenie kwasem acetylosalicylowym w dawce 81 mg/dobę).
Wypadanie płotka zastawki dwudzielnej	Leczenie przeciwpyłtkowe.
Zwapnienia w obrębie płatków i pierścienia zastawki dwudzielnej	Leczenie przeciwpyłtkowe lub w przypadku niedomykalności mitralnej spowodowanej zwapnieniami u chorych bez migotania przedsionków można rozważyć leczenie przeciwpyłtkowe lub przeciwzakrzepowe.
Wada zastawki aortalnej	Leczenie przeciwpyłtkowe, o ile nie ma współistniejącego migotania przedsionków.

W tym miejscu warto także poruszyć istotny problem, przed którym często stają klinicyści – stosowanie leków przeciwzakrzepowych u chorych z krwawieniem śródczaszkowym. W przypadku chorych z krwawieniem śródmózgowym lub krwiakiem podtwardówkowym oraz terapeutycznym zakresem INR należy nie tylko odstawić leki przeciwzakrzepowe, lecz także doprowadzić do normalizacji wskaźnika, stosując witaminę K, świeżo mrożone osocze lub inne leki (Bertram i wsp., 2000; Butler, Tait, 1998). Blisko 40% krwawień śródczaszkowych ma tendencję do nasilania się w ciągu pierwszej doby, co prowadzi do nasilenia deficytu neurologicznego (Broderick i wsp., 1990; 1999). Podobnie jest w przypadku krwotoku podpajęczynówkowego, po którym ponowne krwawienia są tak częste, że przed zabezpieczeniem tętniaka istotne jest odwrócenie działania przeciwzakrzepowego (Le Roux, Winn, 1998; Bernardini, DeShaies, 2001). Leki przeciwzakrzepowe mogą być ponownie zastosowane u chorych z tętniakiem dopiero po jego operacyjnym zabezpieczeniu.

W przypadku chorych, którzy wymagają leczenia przeciwzakrzepowego po krwawieniu śródczaszkowym, dożylnie podawanie heparyny wydaje się bezpieczniejsze niż doustnych antykoagulantów. Te ostatnie zgodnie z zaleceniami AHA/ASA mogą być ponownie zastosowane po upływie 3–4 tygodni od wystąpienia krwawienia, przy czym leczenie wymaga częstego monitorowania laboratoryjnego i stosowania dawek leków gwarantujących wartości INR z dolnego zakresu przedziału terapeutycznego. Należy podkreślić, iż chory z krwawieniem płatowym lub mikrokrwawieniami oraz podejrzeniem angiopatii amyloidowej w badaniu rezonansu magnetycznego są obciążeni większym ryzykiem ponownego krwawienia w przypadku włączenia leczenia przeciwzakrzepowego.

Zwężenie tętnic szyjnych

Klasycznym wskazaniem do endarterektomii (co potwierdzono w badaniach *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* – NASCET, *the European Carotid Surgery Trial* – ECST, *the Veterans Affairs Cooperative Study Program*) jest TIA lub udar w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz tożsronne zwężenie tętnicy o 70–99%, przy czym ryzyko okołoperacyjne zgonu lub udaru nie powinno przekraczać 6% (*Beneficial effect...*, 1991; MRC ECST, 1991; Mayberg i wsp., 1991). Natomiast w przypadku zwężenia od 50 do 69% decyzja o leczeniu operacyjnym zależy od wieku, płci, chorób współistniejących i wyjściowego nasilenia objawów. Najwięcej korzyści z leczenia operacyjnego w świetle pojedynczych badań klinicznych, jak i metaanalizy, mają więc chorzy w wieku powyżej

75 lat, mężczyźni, pacjenci z niedawno przebyłym udarem (raczej nie chorzy po TIA) oraz chorzy z objawami półkulowymi lub z przemijającym niedowidzeniem całkowitym (Rothwell i wsp., 2004b). Czynniki radiologicznymi poprawiającymi rokowanie chorych po endarterektomii są natomiast: obecność zwężenia w odcinku wewnątrzczaszkowym, brak leukoarajozy i występowanie krążenia obocznego (Kappelle i wsp., 1990; Henderson i wsp., 2000). Należy podkreślić, że jeśli istnieje wskazania do leczenia operacyjnego, to powinno się je podjąć jak najszybciej, optymalnie w ciągu pierwszych 2 tygodni (zwłaszcza u kobiet). Niewskazane jest odrażanie zabiegu aż po upływie 12 tygodni od udaru.

Większość badań nad skutecznością endarterektomii była przeprowadzona na początku lat dziewięćdziesiątych XX w. i trudno jest ocenić, na ile dzisiaj – w świetle dowodów potwierdzających korzyści kliniczne z bardziej agresywnego leczenia (hipotensyjnego, przeciwplatekowego, a zwłaszcza hipolipemizującego), które nie było powszechnie stosowane w tych badaniach – wpływa ona na względną przewagę leczenia operacyjnego.

Leczenie wewnątrznaczyniowe obejmuje angioplastykę balonową i stentowanie naczyń szyjnych. W badaniu CAVATAS (*The Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study*) okazało się przynosić podobne rezultaty co endarterektomia (*Endovascular versus...*, 2001). W badaniu SAPPHERE (*The Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy*) stentowanie odbywało się z zastosowaniem narzędzi zmniejszających ryzyko zatorowości. Badanie objęło zarówno objawowych chorych (30%), jak i chorych bez epizodu zaburzeń krążenia mózgowego w wywiadach (70%). W grupie leczonej operacyjnie stwierdzono blisko 2-krotnie więcej zgonów, zawałów serca i udarów w ciągu pierwszych 30 dni (należy podkreślić jednak, że badanie miało charakter badania typu *non-inferiority*, a nie *superiority*, i dlatego nie upoważnia do wnioskowania o wyższej skuteczności leczenia wewnątrznaczyniowego) (Yadav i wsp., 2004). W tym miejscu należy przywołać badania EVA-3S (*Endarterectomy versus Angioplasty*) i SPACE (*Stent-Protective Percutaneous Angioplasty of the Carotid versus Endarterectomy*), które nie potwierdziły wyższej skuteczności i bezpieczeństwa przeszłokrojonej plastyki balonowej (ze stentowaniem lub bez) w leczeniu objawowych zwężeń tętnicy szyjnej wewnętrznej (Mas i wsp., 2006; SPACE Collaborative Group, 2006). Z tej przyczyny leczenie chirurgiczne pozostaje „złotym standardem”, jednak należy pamiętać o chorych wysokiego ryzyka (ciężka choroba serca, płuc, przeciwstronna niedrożność tętnicy szyjnej, przeciwstronne uszkodzenie nerwu krtaniowego, przebyta duża operacja na szyi, zwężenie po radioterapii, zwężenie po operacji, wiek powyżej 80 lat), u których leczenie wewnątrznaczyniowe jest jedynym możliwym postępowaniem terapeutycznym.

Konieczne są dalsze badania, których znaczna liczba jest w toku (CREST – *Carotid Revascularisation Endarterectomy versus Stenting Trial*, ICSS lub CAVATAS-2 – *International Carotid Stenting Study*).

Według wytycznych AHA/ASA stentowanie naczyń szyjnych jest wskazane w przypadku przeciwwskazań do leczenia operacyjnego, zwężenia spowodowanego radioterapią lub nawrotu zwężenia po endarterektomii. Śmiertelność lub udar powodujący niesprawność związane z zabiegami stentowania powinny mieścić się w zakresie 4–6%, czyli odpowiadać zaleceniom bezpieczeństwa dla endarterektomii. Te same wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania leczenia wewnątrznaczyniowego u chorych z objawowym zwężeniem tętnic kręgowych i podstawnej (a być może także hemodynamicznie istotnym zwężeniem tętnic wewnątrzczaszkowych), którzy mimo agresywnej farmakoterapii doświadczają powtarzających się TIA lub udarów z tylnego kręgu.

W przypadku zwężenia poniżej 50% oraz zamknięcia tętnic szyjnych nie ma wskazań do leczenia zabiegowego.

Leki przeciwplatekcyjne

W profilaktyce pierwotnej udaru mózgu wytyczne nie zalecają rutynowego leczenia przeciwplatekowego u chorych bez objawów zaburzeń krążenia mózgowego. W grupie chorych ze zwężeniem tętnicy szyjnej przekraczającym 50% kwas acetylosalicylowy może być podawany w celu redukcji ryzyka zawału serca. Ostatnie doniesienia wskazują na skuteczność małych dawek kwasu acetylosalicylowego (100 mg co 2. dzień) w prewencji pierwotnej udaru mózgu u kobiet w wieku powyżej 45 lat (Ridker i wsp., 2005). Metaanaliza potwierdziła, iż kwas acetylosalicylowy w profilaktyce pierwotnej u kobiet zmniejsza ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu, podobnie jak zawału serca u mężczyzn (Berger i wsp., 2006).

Leki przeciwplatekowe powinny być natomiast stosowane u wszystkich chorych z udarem niedokrwiennym, którzy nie przyjmują antykoagulantów, również u tych, którzy oczekują lub przebyli operację tętnic szyjnych albo mają udar w mechanizmie zatorowym, ale nie mogą stosować antykoagulantów. Leki przeciwplatekowe zmniejszają ryzyko poważnych incydentów naczyniowych (zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem lub zgonu z przyczyn naczyniowych) u chorych po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu lub TIA. Wybór leków przeciwplatekowych jest ograniczony do kwasu acetylosalicylowego, klopidogrelu i połączenia kwasu acetylosalicylowego oraz dipirydamolu w postaci o przedłużonym działaniu i powinien być zindywidualizowany u każdego chorego. Wytyczne

AHA/ASA sugerują jednak możliwą większą skuteczność klopidogrelu oraz dipirydamolu i kwasu acetylosalicylowego niż monoterapii kwasem acetylosalicylowym.

Dobowa dawka kwasu acetylosalicylowego wynosi od 50–75 mg do 325 mg. Kwas acetylosalicylowy jest najbardziej rozpowszechnionym lekiem przeciwplatekowym, stosowanym w profilaktyce wtórnej mózgu. Mniejsze dawki wydają się tak samo skutecznie działać ochronnie, jak większe dawki, z którymi związane jest większe ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (*The Dutch TIA trial...*, 1988; Farrell i wsp., 1991). Nie są obecnie dostępne przekonujące dane kliniczne wskazujące, iż wystąpienie udaru mózgu u chorego leczonego kwasem acetylosalicylowym wymaga zwiększenia dawki leku. Należy rozważyć w takiej sytuacji wybór innego leku przeciwplatekowego. Ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego wiąże się też zjawisko oporności, czyli braku skutecznego blokowania czynności płytek, która stwierdzana jest u ok. 11% chorych po udarze mózgu (Berrouschoot i wsp., 2004). Jednak z uwagi na brak sprawdzonych metod oznaczania oporności na działanie kwasu acetylosalicylowego nie zaleca się jej badania w trakcie leczenia.

Skuteczność terapeutyczna tiklopidyny, w dawce 250 mg 2 razy dziennie, jest nieznacznie większa niż kwasu acetylosalicylowego, zwłaszcza w pierwszym roku po udarze. Zalecana jest u chorych, u których występują objawy nietolerancji kwasu acetylosalicylowego lub u tych, u których mimo leczenia kwasem acetylosalicylowym występują ponowne incydenty naczyniowe. Ze względu na ryzyko neutropenii (1% przypadków, przyczyna wycofania leku w wielu krajach), trombocytopenii i podwyższenia transaminaz w pierwszych 3 miesiącach leczenia, konieczne jest wykonywanie badań monitorujących co 2 tygodnie. Z tej samej przyczyny większość wytycznych nie uwzględnia tego leku w profilaktyce udaru mózgu.

Klopidogrel jest stosowany w dawce 75 mg na dobę. Rezultat terapeutyczny zbliżony jest do kwasu acetylosalicylowego we wtórnej profilaktyce udaru, nawet nieznacznie lepszy w profilaktyce następstw incydentów naczyniowych, w tym udaru mózgu, u osób z miażdżycą tętnic obwodowych. Leczenie skojarzone klopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym nie niesie z sobą dodatkowych korzyści klinicznych, natomiast istotnie zwiększa ryzyko krwawienia śródmózgowego po upływie 3 miesięcy terapii. Klopidogrel jest niewątpliwie wskazany u chorych, którzy nie mogą przyjmować kwasu acetylosalicylowego lub dipirydamolu.

Dipirydamol w dawce 200 mg 2 razy dziennie (forma *retard*), łącznie z kwasem acetylosalicylowym 25 mg 2 razy, wykazuje 2-krotnie większą skuteczność w profilaktyce powikłań naczyniowych po udarze niż sam kwas acetylosalicylowy i sam dipirydamol. Objawy niepożądane są zbliżone do obserwowanych przy leczeniu samym

kwasem acetylosalicylowym. Niestety, lek nie jest powszechnie dostępny w Polsce.

Leczenie przeciwplatek w profilaktyce wtórnej udaru mózgu jest nadal przedmiotem licznych badań klinicznych (np. ADONIS – *Aspirin Dose Optimized in Non-Cardioembolic Ischemic Stroke*, ARCH – *Aortic Arch Related Cerebral Hazard*, AVASIS – *Aspirin Versus Anticoagulants in Symptomatic Intracranial Stenosis*, BAFTA – *Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged*, CHARISMA – *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*, ESPRIT – *European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial*, FASTER – *Fast Assessment of Stroke and Transient ischemic attack to prevent Early Recurrence*, SPS3, WARCEF – *Warfarin-Aspirin Reduced Cardiac Ejection Fraction Study*), w których ocenia się skuteczność różnych dawek kwasu acetylosalicylowego, połączenia różnych leków przeciwplatekowych i przeciwzakrzepowych.

Inne sytuacje szczególne związane z udarem mózgu

W tabeli 3 przedstawiono szczególne sytuacje oraz zalecenia AHA/ASA dotyczące postępowania w przypadku chorych z udarem mózgu. Większość tych zaleceń jest poparta mniej jednoznacznymi danymi klinicznymi z wyjątkiem hiperhomocysteinemii, w której przypadku (poziom > 10 $\mu\text{mol/l}$) należy stosować codziennie standardowe preparaty multiwitaminowe. Nie ma jednak dowodów, iż zmniejszenie stężenia homocysteiny zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru.

Stężenie homocysteiny można zmniejszyć przez spożywanie dużej ilości warzyw, owoców, ryb i produktów zbożowych bogatoreszkowych lub suplementację witamin B₆, B₁₂ i kwasu foliowego. W badaniu VISP (*Vitamins Intervention for Stroke Prevention*) wykazano dobrą sku-

Tabela 3. Rekomendacje AHA/ASA dotyczące prewencji wtórnej udaru dla wybranych sytuacji klinicznych

Czynnik ryzyka	Cel terapeutyczny
Rozwarstwienie tętnicy	Leczenie przeciwzakrzepowe przez okres od 3 do 6 miesięcy lub leki przeciwplatekowe; po tym okresie leki antyagregacyjne lub acenokumarol u chorych z ponownym epizodem niedokrwinnym, ewentualnie leczenie wewnątrznaczyniowe (stentowanie) albo w przypadku przeciwwskazań bądź niepowodzenia terapeutycznego zabieg operacyjny.
Przetrwwały otwór owalny	Leki przeciwplatekowe; leki przeciwzakrzepowe jedynie w przypadku chorych wysokiego ryzyka, którzy mają inne wskazania do takiego leczenia, jak objawy zakrzepicy żyłnej lub stany nadkrzepliwości. Zamknięcie przetrwiałego otworu owalnego można rozważyć u chorych z ponownym udarem mózgu, występującym mimo leczenia farmakologicznego.
Przeciwciała antyfosfolipidowe	Leki przeciwplatekowe; w przypadku zakrzepicy naczyń wielu narządów wewnętrznych, poronień, objawu marmurkowania skóry zasadne jest leczenie przeciwzakrzepowe (INR: 2,0–3,0).
Zakrzepica zatok żylnych mózgowia	Heparyna (standardowa lub frakcjonowana), nawet w przypadku współistnienia ognisk krwotocznych; leki przeciwzakrzepowe przez 3 do 6 miesięcy i następnie leki przeciwplatekowe.
Ciąża	W przypadku kobiet ze znaną koagulopatią: <ul style="list-style-type: none"> • heparyna standardowa (w dawkach skorygowanych względem APTT), w iniekcjach s.c. co 12 godz. lub • heparyna drobnocząsteczkowa z monitorowaniem aktywności czynnika Xa w czasie ciąży lub • heparyna drobnocząsteczkowa lub standardowa do końca 13. tygodnia, następnie doustne leki przeciwzakrzepowe do połowy trzeciego trymestru i ponownie heparyna do porodu. W przypadku kobiet obciążonych mniejszym ryzykiem zakrzepowym można rozważyć heparynę w pierwszym trymestrze, następnie małą dawkę kwasu acetylosalicylowego do końca ciąży.
Hormonalna terapia zastępcza	Niezalecana.

teczność tych witamin w zmniejszaniu stężenia homocysteiny zarówno w małych, jak i dużych dawkach, ale nie stwierdzono ich wpływu na ryzyko udaru mózgu (Toole i wsp., 2004).

Czynniki behawioralne

W tabeli 4 przedstawiono behawioralne czynniki ryzyka udaru mózgu.

Palenie tytoniu

Palenie tytoniu jest istotnym czynnikiem ryzyka w każdym wieku, niezależnie od płci i rasy, średnio podwajającym prawdopodobieństwo wystąpienia udaru (Shinton, Beevers, 1989). Zaprzestanie palenia zmniejsza ryzyko udaru średnio w ciągu 5 lat do poziomu osoby niepalącej. Bierne palenie zwiększa ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym udaru mózgu (He i wsp., 1999; Bonita i wsp., 1999; You i wsp., 1999).

Alkohol

Zarówno przewlekłe nadużywanie alkoholu, jak i okazjonalne nadmierne spożycie, w tym także powtarzające się regularnie najczęściej podczas weekendów, zwiększa ryzyko każdego typu udaru. Metaanaliza 35 badań obserwacyjnych wykazała, iż spożycie w przypadku mężczyzn poniżej 2, a w przypadku kobiet jednego drinka dziennie może działać ochronnie (Reynolds i wsp., 2003). Drink zdefiniowano jako 12 g alkoholu (ok. 400 ml piwa, 100 ml wina, 30 ml wódki). Przepuszczalne korzystne dzia-

łanie małych ilości alkoholu związane jest ze zwiększeniem stężenia cholesterolu HDL, hamowaniem agregacji płytek krwi oraz zmniejszaniem stężenia fibrynogenu. Natomiast toksyczne działanie dużych ilości alkoholu wynika ze wzrostu ciśnienia tętniczego, nadkrzepliwości, zmniejszonego przepływu mózgowego krwi, migotania przedsionków i zaniku mózgu.

Wysiłek fizyczny

Metaanaliza badań klinicznych wykazała, iż chorzy umiarkowanie i bardzo aktywni fizycznie mają o 20–27% mniejsze ryzyko udaru w porównaniu z chorymi nieaktywnymi (Lee i wsp., 2003). Wysiłek fizyczny zmniejsza konieczność intensywnego leczenia farmakologicznego, ponieważ redukuje ciśnienie tętnicze, masę ciała, poprawia tolerancję glukozy i sprzyja rozkurczowi naczyń krwionośnych.

Otyłość

Otyłość jest czynnikiem ryzyka udaru, zwłaszcza otyłość typu brzuszego (obwód talii powyżej 102 cm u mężczyzn i 88 cm u kobiet). Liczne dane potwierdzają korzystny wpływ diety bogatej w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, pełne ziarna zbóż, owoce i warzywa, ryby (spożywane co najmniej raz w miesiącu) oraz kwasy tłuszczowe ω -3 na ryzyko choroby niedokrwiennej serca i prawdopodobnie również udaru mózgu. Wyniki metaanalizy badań, w których oceniono wpływ pokarmu na ryzyko udaru, wykazały, iż spożywanie owoców i warzyw redukuje istotnie ryzyko zarówno udaru krwotocznego, jak i niedokrwiennego. Dodatkowo korzystny efekt zwiększał się wraz z liczbą posiłków opartych na owocach i warzywach, co pozwoliło autorom na wykaza-

Tabela 4. Behawioralne czynniki ryzyka i ich kontrola w profilaktyce wtórnej udaru mózgu

Czynnik ryzyka	Cel terapeutyczny
Palenie tytoniu	Całkowite zaprzestanie; unikanie biernego palenia.
Alkohol	Mężczyźni < 2 drinków/dobę; kobiety < jednego drinka/dobę (definicja wielkości drinka – zob. tekst).
Aktywność fizyczna	30 min dziennie umiarkowanego wysiłku, w przypadku chorych niesprawnych kontrolowane ćwiczenia terapeutyczne.
Otyłość	Docelowe wartości BMI od 18,5 do 24,9 kg/m ² ; obwód talii < 88 cm u kobiet i < 102 cm u mężczyzn.

nie, iż spożywanie ponad 5 posiłków dziennie daje największe korzyści kliniczne (He i wsp., 2006).

Stwierdzenie zespołu metabolicznego (tj. otyłości brzusznej oraz przynajmniej dwóch zaburzeń z następujących: trójglicerydy ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub stosowanie leków obniżających poziom trójglicerydów; HDL cholesterol: mężczyźni < 40 mg/dl (1,0 mmol/l), kobiety < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) lub stosowanie leków; nadciśnienie tętnicze – ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mm Hg lub stosowanie leków hipotensyjnych; glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub wcześniej zdiagnozowana cukrzyca typu 2) ma związek ze wzrostem zarówno chorobowości, jak i śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (Broderick i wsp., 1999; Le Roux, Winn, 1998; Bernardini, DeShaies, 2001; *Beneficial effect...*, 1991; *MRC European Carotid Surgery...*, 1991). Zespół metaboliczny może być używany jako wskaźnik identyfikujący osoby o dużym ryzyku wystąpienia zawału serca i udaru mózgu. Donoszono, że zespół metaboliczny jest niezależnym czynnikiem ryzyka, powodującym ponad 5-krotny wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia udaru mózgu (Milionis i wsp., 2005).

Písmiennictwo

- A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack* (2006), *Stroke*, 37, 577–617.
- Abbott R.D., Donahue R.P., MacMahon S.W. i wsp. (1987), *Diabetes and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program*. *JAMA*, 257, 949–252.
- Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D. i wsp. (2004), *Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. *Chest*, 126, 483S–512S.
- Albers G.W., Caplan L.R., Easton J.D. i wsp. (2002), *Transient ischemic attack: proposal for a new definition*. *N. Engl. J. Med.*, 347, 1713–1716.
- Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A.S. i wsp. (2003), *Design and baseline characteristics of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) study*. *Cerebrovasc. Dis.*, 16, 389–395.
- Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A.S. i wsp. for the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators (2006), *High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack*. *N. Engl. J. Med.*, 355, 549–559.
- American Academy of Family Physicians Diabetes Policy Team (1999), *The benefits and risks of controlling blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus*. American Academy of Family Physicians, Kansas City.
- American Diabetes Association (2004), *Standards of medical care in diabetes*. *Diabetes Care*, 27 (suppl. 1), S15–S35.
- American Heart Association (2005), *Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update*. Dallas, Texas.
- Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators* (1991), *N. Engl. J. Med.*, 325, 445–453.
- Berger J.S., Roncaglioni M.C., Avanzini F. i wsp. (2006), *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials*. *JAMA*, 295, 306–313.
- Bernardini G.L., DeShaies E.M. (2001), *Critical care of intracerebral and subarachnoid hemorrhage*. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 1, 568–576.
- Berrouschof J., Schwetlick B., von Twickel G. i wsp. (2006), *Acta Neurol. Scand.*, 113, 31–35.
- Bertram M., Bonsanto M., Hacke W. i wsp. (2000), *Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation*. *J. Neurol.*, 247, 209–214.
- Bonita R., Duncan J., Truelsen T. i wsp. (1999), *Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke*. *Tob. Control.*, 8, 156–160.
- Broderick J.P., Adams H.P. Jr, Barsan W. i wsp. (1999), *Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. *Stroke*, 30, 905–915.
- Broderick J.P., Brott T.G., Tomsick T. i wsp. (1990), *Ultra-early evaluation of intracerebral hemorrhage*. *J. Neurosurg.*, 72, 195–199.
- Butler A., Tait R. (1998), *Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: a 2 year follow-up*. *Br. J. Haematol.*, 103, 1064–1066.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. (2003), *The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC report*. *JAMA*, 289, 2560–2572.
- Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. i wsp. (2004), *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial*. *Lancet*, 364, 685–696.
- Collins R., Armitage J., Parish S. i wsp. (2003), *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet*, 361, 2005–2016.
- Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. (2005), *Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial*. *Lancet*, 366, 895–906.
- Diener H.C. (2006), *Stroke Prevention Using the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. Pooled Analysis from the SPORTIF III and V Studies*. *Cerebrovasc. Dis.*, 21, 279–293.
- Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial* (2001), *Lancet*, 357, 1729–1737.
- European Stroke Initiative recommendations for stroke management – update 2003* (2003), *Cerebrovasc. Dis.*, 16, 311–337.

- Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial (2003), *Lancet*, 362, 1691–1698.
- Farrell B., Godwin J., Richards S. i wsp. (1991), *The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: final results*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 54, 1044–1054.
- Gorelick P.B. (1995), *Stroke prevention*. *Arch. Neurol.*, 52, 347–355.
- Grundey S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. i wsp. (2004), *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) guidelines*. *Circulation*, 110, 227–239.
- He F.J., Nowson C.A., MacGregor G.A. (2006), *Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies*. *Lancet*, 367, 320–326.
- He J., Vupputuri S., Allen K. i wsp. (1999), *Passive smoking and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of epidemiologic studies*. *N. Engl. J. Med.*, 340, 920–926.
- 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.
- Henderson R.D., Eliasziw M., Fox A.J. i wsp. (2000), *Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group*. *Stroke*, 31, 128–132.
- Hillen T., Coshall C., Tilling K. i wsp. (2003), *Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register*. *Stroke*, 34, 1457–1463.
- Inatomi Y., Kimura K., Yonehara T. i wsp. (2004), *DWI abnormalities and clinical characteristics in TIA patients*. *Neurology*, 62, 376–380.
- Johnston S.C., Gress D.R., Browner W.S. i wsp. (2000), *Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA*. *JAMA*, 284, 2901–2906.
- Kappelle L.J., Eliasziw M., Fox A.J. i wsp. (1999), *Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery: the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*. *Stroke*, 30, 282–286.
- Le Roux P.D., Winn H.R. (1998), *Management of the ruptured aneurysm*. *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 9, 525–540.
- Lee C.D., Folsom A.R., Blair S.N. (2003), *Physical activity and stroke risk: a meta-analysis*. *Stroke*, 34, 2475–2481.
- Loh E., Sutton M.S., Wun C.C. i wsp. (1997), *Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction*. *N. Engl. J. Med.*, 336, 251–257.
- MacMahon S. (1996), *Blood pressure and the prevention of stroke*. *J. Hypertens.*, 14 (suppl. 6), S39–S46.
- Mas J.L., Chatellier G., Beyssen B. i wsp. EVA-3S Investigators (2006), *Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis*. *N. Engl. J. Med.*, 355, 1660–1671.
- Mayberg M.R., Wilson S.E., Yatsu F. i wsp. (1991), *Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis: Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group*. *JAMA*, 266, 3289–3294.
- Milioni H.J., Rizos E., Goudevenos J. i wsp. (2005), *Components of the metabolic syndrome and risk for first-ever acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects*. *Stroke*, 36, 1372–1376.
- MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis: European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1991), *Lancet*, 337, 1235–1243.
- Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. i wsp. (2002), *AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases*. *Circulation*, 106, 388–391.
- Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. i wsp. (1992), *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial: the SAVE Investigators*. *N. Engl. J. Med.*, 327, 669–677.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344, 1383–1389.
- Reynolds K., Lewis B., Nolen J.D. i wsp. (2003), *Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis*. *JAMA*, 289, 579–588.
- Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.-M. i wsp. (2005), *A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women*. *N. Engl. J. Med.*, 352, 1293–1304.
- Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F. i wsp. for the Oxford Vascular Study (2004a), *Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study)*. *Lancet*, 363, 1925–1933.
- Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. i wsp. (2004b), *Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery*. *Lancet*, 363, 915–924.
- Rothwell P.M., Warlow C.P. (2005), *Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short*. *Neurology*, 64, 817–820.
- Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. i wsp. (1996), *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators*. *N. Engl. J. Med.*, 335, 1001–1009.
- Shinton R., Beevers G. (1989), *Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke*. *BMJ*, 298, 789–794.
- SPACE Collaborative Group (2006), *30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial*. *Lancet*, 368, 1239–1247.
- The Dutch TIA trial: protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke: the Dutch TIA Study Group* (1988), *Stroke*, 19, 512–517.
- Toole J.F., Malinow M.R., Chambless L.E. i wsp. (2004), *Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamins Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomised controlled trial*. *JAMA*, 291, 565–575.
- Vivancos-Mora J., Gil-Nunez A.C. (2005), *Lipids and stroke: the opportunity of lipid-lowering treatment*. *Cerebrovasc. Dis.*, 20 (suppl. 2), 53–67.
- www.strokecenter.org
- Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E. i wsp. (2004), *Protected carotid stenting versus endarterectomy in high risk patients*. *N. Engl. J. Med.*, 351, 1493–1501.
- You R.X., Thrift A.G., McNeil J.J. i wsp. (1999), *Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking: Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group*. *Am. J. Public Health*, 89, 572–575.