

Profilaktyka wtórna udaru mózgu

Wprowadzenie

Nawrotowe udary mózgu są częstym następstwem przebytych udarów lub TIA i odpowiadają za znaczną chorobowość oraz śmiertelność u osób z chorobami naczyniowymi mózgu. Zmniejszają szansę przeżycia, pogarszają poudarową sprawność ruchową i wydłużają czas hospitalizacji [1].

Po udarze niedokrwiennym mózgu ryzyko nawrotu może sięgać 10–12% w pierwszym i 5–8% w każdym następnym roku [2,3]. Skumulowane ryzyko powtórnego udaru wynosi więc w ciągu 5 lat aż 30–40%; 15% chorych może ponadto dodatkowo doznać zawału mięśnia sercowego, a podobny odsetek pacjentów umrze w następstwie chorób naczyniowych. Należy podkreślić, że u chorych po udarze wśród wtórnych następstw chorób naczyniowych (udar, zawał mięśnia sercowego, śmierć naczyniowa) aż 75% stanowią udary mózgu [4]. Najwyższe ryzyko nawrotu dotyczy bezpośredniego okresu po udarze mózgu – ponad 3% nawrotów następuje w ciągu pierwszych 30 dni [5,6].

Częstość nawrotów zależy od podtypu udaru i jest najwyższa 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 [6].

Kolejny udar ma najczęściej taką samą etiologię jak poprzedzający; dotyczy to głównie udarów zatorowych

pochodzenia sercowego. U części chorych, zwłaszcza z zatorami pochodzenia tętniczego i udarami zatokowymi, patogeneza (a także lokalizacja) udaru może być inna. Po udarach niedokrwiennych 5% nawrotów stanowią udary krwotoczne, podczas gdy po krwotokach w 42% przypadków mogą wystąpić udary niedokrwienne [5,6].

Przemijający napad niedokrwienny obejmuje objawy neurologiczne wywołane przez niedokrwienie mózgu lub siatkówki, trwające nie dłużej niż 1 godz., bez obiektywnych cech zawału mózgu. Napad tego typu jest znamienym czynnikiem przepowiadającym udar niedokrwienny. Ryzyko to jest szczególnie duże podczas pierwszych 3 miesięcy (>10%) i największe w pierwszej dobie po napadzie [7,8].

Wszyscy chorzy z udarem mózgu lub TIA powinni być poddani badaniom najszybciej jak to możliwe, w celu ustalenia etiologii i czynników ryzyka oraz określenia i wdrożenia właściwego postępowania profilaktycznego już w trakcie hospitalizacji chorego na pododdziale udarowym [9–12].

Profilaktyka wtórna udarów powinna obejmować:

- leczenie przeciwplatek i doustne przeciwkrzepliwie,
- modyfikację stylu życia i czynników ryzyka,
- leczenie chirurgiczne zmian zakrzepowych w tętnicach szyjnych [13,14].

Leczenie przeciwplatekowe

Leki przeciwplatekowe, a wśród nich kwas acetylosalicylowy (ASA), w licznych badaniach klinicznych działały ochronnie u chorych obciążonych ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych o różnej etiologii [16]. Stosowanie leków przeciwplatekowych u chorych z udarem mózgu zapobiega wczesnym i późnym powikłaniom sercowo-naczyniowym [17]. Wykazano, że jedynie ASA w dawce 160–300 mg stosowany w ciągu pierwszych 48 godz. od udaru mózgu zmniejsza ryzyko wystąpienia ponownego udaru w czasie pierwszych 14 dni od zachorowania oraz liczbę zgonów o 9/1000 leczonych w okresie hospitalizacji [18,19].

Brakuje badań klinicznych oceniających korzyści wczesnego stosowania innych leków przeciwplatekowych.

W profilaktyce przewlekłej stosowanie leków przeciwplatekowych przez 29 miesięcy u 1000 chorych po udarze mózgu lub TIA zmniejsza liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych, tj.:

- ponownych udarów mózgu (niezakończonych zgonem) o 25,
- zawałów serca (niezakończonych zgonem) o 6,
- zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 7 [16].

W badaniach klinicznych ASA był stosowany w szerokim zakresie dawek – od 30 do 325 mg. Działanie

antyagregacyjne jest osiągane przy małych dawkach leku, natomiast ryzyko działań niepożądanych, szczególnie uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, zależy od dawki [20].

W długotrwałej profilaktyce udaru mózgu skutecznymi lekami – oprócz ASA – okazały się także:

- klopidogrel w dawce 75 mg; klopidogrel nie powoduje neutropenii, mimo chemicznego podobieństwa do tiklopidyny [21,22],
- dipirydamol w postaci preparatu o zmodyfikowanym uwalnianiu (*modified release* – MR) w dawce 200 mg 2 razy dziennie [23],
- tiklopidyna w dawce 250 mg 2 razy dziennie; leczenie tiklopidyną wymaga monitorowania morfologii krwi co 2 tyg. w ciągu pierwszych 3 miesięcy ze względu na ryzyko trombocytopenii i neutropenii; korzyści z leczenia są szczególnie wyraźne w porównaniu z ASA w ciągu 1. roku stosowania [24].

Skuteczność ww. leków jest zbliżona. Najczęściej stosuje się ASA, ale wybór powinien być podyktowany

przede wszystkim względami indywidualnymi, tj. kosztem, dostępnością, obecnością współistniejących chorób kardiologicznych itp.

Badania kliniczne przeprowadzone z udziałem chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi wykazały korzystne, synergistyczne działanie różnych leków przeciwplatekowych różniących się mechanizmem hamowania agregacji płytek krwi. W przeciwieństwie do badań kardiologicznych leczenie skojarzone klopidogrelem i ASA nie okazało się bardziej skuteczne niż monoterapia każdym z tych leków z osobna [25,26]. Dłuższe niż 3 miesiące łączne stosowanie obu leków wiązało się natomiast ze zwiększonym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych. W szczególnych przypadkach u chorych z nawracającymi ostrymi zespołami wieńcowymi lub po implantacji stentu może być uzasadnione łączne zastosowanie ASA i klopidogrelu. Jedynie w badaniach z zastosowaniem dipirydamolu MR w dawce dobowej 400 mg i ASA w małej dawce 50 mg leczenie skojarzone okazało się bardziej skuteczne niż stosowanie obu leków osobno [23,27].

ZALECENIA

1.	Wszyscy chorzy ze świeżym udarem niedokrwiennym mózgu, u których nie ma przeciwwskazań, powinni otrzymywać doustnie 160–300 mg ASA na dobę, jak najszybciej w ciągu pierwszych 48 godz. Zalecenie to nie dotyczy pacjentów, u których planuje się leczenie trombolityczne.	A
2.	Wszyscy chorzy po udarze niedokrwiennym mózgu, którzy nie otrzymują leków przeciwkrzepliwych po okresie ostrym, powinni otrzymywać leczenie przeciwplatekowe. Do wyboru pozostają: – ASA w dawce od 50 do 325 mg na dobę, – klopidogrel w dawce 75 mg na dobę, – tiklopidyna w dawce 2 razy 250 mg na dobę, – dipirydamol w połączeniu z ASA, w dawce 2 razy dziennie po 200 mg dipirydamolu (w postaci o przedłużonym uwalnianiu) i 50 mg kwasu acetylosalicylowego.	A
3.	U chorych z powtórny udarem mózgu, którzy przyjmowali ASA, można rozważyć zastosowanie innego z ww. leków przeciwplatekowych; nie ma uzasadnienia zwiększanie dawki ASA.	U
4.	W zapobieganiu udarowi mózgu nie należy stosować łącznie ASA i klopidogrelu, poza wyjątkowymi sytuacjami, np. zakwalifikowanie chorego do założenia stentu, z określonymi powikłaniami kardiologicznymi.	A
5.	Stosowanie ASA w połączeniu z dipirydamolem jest skuteczniejsze w zapobieganiu powtórnemu udarowi mózgu niż każdego z tych leków z osobna; dipirydamol nie wpływa na ryzyko zawału serca.	U
6.	Tiklopidyna nie jest obecnie zalecana jako początkowe leczenie po udarze/TIA. Nie zaleca się również stosowania tiklopidyny w połączeniu z ASA.	U

Doustne leczenie przeciwkrzepliwe (antykoagulanty)

Około 20% udarów niedokrwiennych jest pochodzenia zatorowego sercowego. Do najczęstszych przyczyn zatorowości należą migotanie przedsionków (ok. 50%) i wady zastawkowe (ok. 25%), rzadziej inne czynniki, tj. sztuczne zastawki, ostry zawał serca, skrzeplina w lewej komorze, kardiomiopatia rozstrzeniowa i zapalenie wsierdzia.

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków pięciokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu i jest stwierdzane u 6–20% chorych z udarem mózgu [10,12]. Częstość występowania migotania przedsionków wzrasta z wiekiem, sięgając 10% u osób powyżej 75. roku życia. Udar mózgu u chorych obciążonych migotaniem przedsionków charakteryzuje się cięższym przebiegiem oraz wyższą wczesną śmiertelnością. Współistnienie innych czynników ryzyka znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia powtórnego udaru mózgu.

Doustne leki przeciwkrzepliwe zmniejszają ryzyko wystąpienia udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków – redukcja ryzyka wynosi średnio 70% w porównaniu z 18% w przypadku stosowania ASA [28,29]. Odpowiada to redukcji ryzyka bezwzględniego udaru mózgu u chorego z migotaniem przedsionków z 4,5% do 1,4% rocznie. Wyniki badań klinicznych wskazują, że stosowanie doustnych antykoagulantów jako leków pierwszego rzutu u chorych wysokiego ryzyka z migotaniem przedsionków zmniejsza – w stosunku do ASA – liczbę udarów o 23/1000 leczonych rocznie (jednocześnie zwiększa ryzyko wystąpienia poważnego powikłania krwotocznego o 9/1000 leczonych rocznie), co wskazuje na ewidentne korzyści wynikające ze stosowania antykoagulantów [30].

Wszystkie badania profilaktyczne w udarze mózgu zostały przeprowadzone z zastosowaniem doustnych antykoagulantów z grupy pochodnych 4-hydroksykumaryny (warfaryna; od niedawna dostępna także w Polsce). W Polsce stosuje się jednak przede wszystkim leki z grupy 2-hydroksykumaryny (acenokumarol). Wydaje się, że skuteczność i bezpieczeństwo obu pochodnych są zbliżone, mimo różnic farmakokinetycznych [31].

Najlepsze wyniki leczenia przeciwkrzepliwego w migotaniu przedsionków uzyskuje się przy wartości wskaźnika INR 2,5 (w granicach 2–3). Leczenie doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi nie zmniejsza ryzyka uda-

ru mózgu wtedy, gdy wskaźnik INR jest <2 , natomiast przy $INR >3$ znacznie wzrasta ryzyko powikłań krwotocznych. Dlatego dawkę leku należy dostosowywać indywidualnie wg wskaźnika INR.

Powinno się rozważyć zarówno korzyści, jak i ryzyko doustnego leczenia przeciwkrzepliwego u chorych, którzy nie mogą utrzymać reżimu terapii, np. u chorych niechodzących, z zespołami otępiennymi, zaburzeniami świadomości, zaburzeniami mowy o typie afazji, wówczas kiedy kontrola lekarska jest niedostateczna lub gdy z przyczyn obiektywnych utrudniony jest kontakt z chorym (np. bariera językowa). W takich przypadkach wskazane jest stosowanie leków przeciwplatekcyjnych ze względu na znacznie mniej ścisły reżim stosowania, a także mniejsze zagrożenie działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem.

Nie zaleca się stosowania leków przeciwkrzepliwych bez wykonania tomografii komputerowej w celu wykluczenia krwotoku. Rozpoczęcie terapii (późniejsze w przypadku ciężkich udarów niedokrwiennych) i ustalenie dawkowania leków przeciwkrzepliwych powinny odbyć się przed wypisem chorego ze szpitala.

Badania nie potwierdzają większej skuteczności heparyn w porównaniu z ASA u chorych z migotaniem przedsionków w leczeniu udaru mózgu i profilaktyce powtórnego udaru mózgu w ciągu pierwszych 14 dni od wystąpienia udaru [18,32–34].

Szczególne przyczyny zatorowości sercowopochodnej

Nie prowadzono dużych badań klinicznych z randomizacją z doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi w innych chorobach związanych ze zwiększonym ryzykiem zatorowości niż migotanie przedsionków, chociaż w praktyce klinicznej w tych przypadkach leki przeciwkrzepliwe są często stosowane, np. (wg American Heart Association i American Stroke Association AHA/ASA) [35]:

- chorzy z udarem mózgu lub TIA w przebiegu zawału serca i stwierdzoną skrzepliną w lewej komorze serca, u których leczenie doustnymi antykoagulantami powinno być prowadzone przynajmniej przez 3 miesiące, a nawet do roku; chorzy ci powinni otrzymywać także ASA,
- chorzy z kardiomiopatią rozstrzeniową wymagający zastosowania w profilaktyce udaru mózgu doustnych antykoagulantów lub leków przeciwplatekcyjnych,

- chorzy z reumatyczną wadą zastawki mitralnej bez współistniejącego migotania przedsionków – uzasadnione jest długotrwałe doustne leczenie antykoagulacyjne; w przypadku wystąpienia udaru sugeruje się dołączenie ASA w małej dawce,
 - chorzy z wypadaniem płatków zastawki mitralnej, zwapnieniem pierścienia zastawki mitralnej, wadą zastawki aortalnej – standardowo wskazane leczenie przeciwkrzepliwym; leczenie przeciwkrzepliwym może być stosowane w przypadku nieskuteczności i nawrotowych incydentów,
 - chorzy ze sztucznymi zastawkami serca:
 - w przypadku chorych z udarem mózgu lub TIA oraz wszczepioną nowoczesną mechaniczną protezą zastawkową zaleca się stosowanie doustnego antykoagulantu (INR: 2,5–3,5 wg AHA/ASA [35], 3–4 wg EUSI [36]); jeśli mimo właściwego leczenia przeciwkrzepliwego wystąpi udar niedokrwien-ny uzasadnione jest dodatkowe zastosowanie ASA w dawce 75–100 mg,
 - w przypadku chorych z udarem mózgu i wszczepioną bioprotezą zastawkową można rozważyć leczenie doustnym antykoagulantem (INR: 2–3).
- Nie ma wskazań do stosowania doustnych antykoagulantów w przypadku udarów kryptogennych lub udarów spowodowanych miażdżycą dużych naczyń domózgowych albo zmianami w małych naczyniach [37,38]. Można natomiast rozważyć stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych w przypadku udaru żylnego, miażdżycy łuku aorty, wrzecionowatych tętniaków tętnicy podstępnej bądź rozwarstwienia tętnicy szyjnej wspólnej lub wewnętrznej.

ZALECENIA

1.	Stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych jest zalecane w profilaktyce udaru mózgu spowodowanego przez zator kardiogeny wywołany przez migotanie przedsionków; za optymalną wartość wskaźnika INR uważa się 2,5 (w granicach 2–3).	A
2.	U pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy nie mogą przyjmować doustnych antykoagulantów, zalecane jest stosowanie ASA w dawce 325 mg na dobę (w polskich warunkach 300 mg z uwagi na brak postaci zawierającej 325 mg ASA).	A
3.	Doustne leki przeciwkrzepliwie nie powinny być włączane natychmiast po udarze niedokrwinnym mózgu. Zaleca się, aby włączać je później, jednak najlepiej do 14 dni od wystąpienia udaru mózgu.	U
4.	Stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych u chorych po udarze mózgu o etiologii innej niż zatorowa jest niewskazane.	A
5.	U chorych po udarze mózgu i osób ze sztucznymi zastawkami serca zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych w dawkach zapewniających INR=3,0 (w granicach 2,5–3,5).	B
6.	U chorych po udarze mózgu ze stwierdzonym zatorom sercowopochodnym o innej przyczynie niż migotanie przedsionków (zmiany na zastawce mitralnej w przebiegu choroby reumatycznej, ostry zawał mięśnia sercowego, skrzeplina w lewej komorze serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa, zapalenie wsierdzia, drożny otwór owalny w obecności zakrzepicy żył głębokich) należy rozważyć stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych. Za optymalną wartość wskaźnika INR uważa się wartość 2–3.	C

Modyfikacja czynników ryzyka

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu – może odpowiadać aż za 50% udarów. Istnieje liniowa zależność między wartościami ciśnienia tętniczego a występowaniem udaru mózgu zarówno niedokrwiennego, jak i krwotocznego. Również w granicach wartości prawidłowych obserwuje się wzrost ryzyka udaru mózgu wraz z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko wystąpienia udaru 4–5 razy. U chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą ryzyko wystąpienia udaru jest jeszcze większe. Z opublikowanych badań wynika, że niezależnymi czynnikami ryzyka udaru mózgu są ciśnienie skurczowe >140 mm Hg i rozkurczowe >95 mm Hg [11,39,40].

W 17 badaniach klinicznych, w których badano wpływ obniżenia ciśnienia tętniczego na zmniejszenie częstości występowania incydentów naczyniowych, w tym również udaru mózgu, wykazano, że leczenie nadciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu o 38% (a udaru śmiertelnego nawet o 40%) [41]. Leczenie nadciśnienia jest również skuteczne u osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, co wykazano szczególnie u osób >80. roku życia, u których redukcja ryzyka udaru wyniosła 34% [42].

Najlepiej udokumentowaną skuteczność w pierwotnej profilaktyce udaru mózgu prezentują leki moczopędne, β -adrenolityki, antagoniści wapnia oraz inhibitory konwertazy angiotensyny [40,43,44]. Wydaje się jednak, że u osób starszych, zwłaszcza mężczyzn, korzystniejsze jest stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny niż diuretyków [45].

Znacznie mniej badań klinicznych przedstawia skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego we wtórnej profilaktyce udaru [46]. Badanie PROGRESS, w którym chorym po udarze mózgu podawano peryndopryl (4 mg) z indapamidem lub bez niego (2,5 mg), w okresie pięcioletniej obserwacji wykazało zmniejszenie ryzyka udaru mózgu o 28%, jednak znamienne statystycznie skuteczność obserwowano jedynie u osób leczonych oboma lekami [47]. Terapia ta była bezpieczna i dobrze

tolerowana. Korzystne efekty leczenia zaobserwowano również u pacjentów z prawidłowym wyjściowym ciśnieniem krwi. Wyniki badania PROGRESS są zbliżone do wyników badania chińskiego, przeprowadzonego z udziałem 5665 chorych z przebyłym udarem lub TIA [48], leczonych indapamidem vs placebo.

Badanie MOSES wykazało, że modulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron może mieć istotny wpływ na ryzyko ponownego udaru. W badaniu uczestniczyło 1405 chorych wysokiego ryzyka po udarze mózgu z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, u których przez średnio 2,5 roku stosowano antagonistę receptora AT1 (eprosartan) lub antagonistę kanału wapnia (nitrendypinę) w dawkach zapewniających równoważny efekt hipotensyjny (redukcja ciśnienia tętniczego z 150,7/84 mm Hg i 152,0/87,2 mm Hg do 137,5/80,8 mm Hg i 136,0/80,2 mm Hg odpowiednio dla eprosartanu i nitrendypiny). Terapia eprosartanem wiązała się ze statystycznie istotnie mniejszym ryzykiem udaru mózgu o 25% w porównaniu z nitrendypiną. Pobudzenie receptorów AT2 przyniosło więc większe korzyści niż blokowanie kanałów wapnia, które przypuszczalnie prowadziło jedynie do skutecznej redukcji ciśnienia tętniczego [49]. Należy jednak podkreślić, że w badaniu tylko ok. 33–34% pacjentów otrzymywało monoterapię (eprosartan lub nitrendypina), u większości stosowano leczenie skojarzone z innymi lekami hipotensyjnymi.

Mimo że najwięcej dowodów klinicznej skuteczności obniżania ciśnienia tętniczego w profilaktyce wtórnej udaru mózgu zgromadzono dla tiazydów i inhibitorów konwertazy oraz antagonistów receptora AT1, to obecnie trudno określić optymalny sposób leczenia hipotensyjnego [50,51].

Wybór leku i docelowej wartości ciśnienia tętniczego powinny być zindywidualizowane i zależeć od charakterystyki chorego (m.in. zwężenie tętnic zewnątrzczaszkowych, upośledzenie czynności nerek, choroby serca, cukrzyca). W profilaktyce udaru mózgu leczenie hipotensyjne przynosi wymierne korzyści kliniczne już przy obniżeniu ciśnienia o 10/5 mm Hg, a za optymalne wartości ciśnienia tętniczego uważa się wartości <120/80 mm Hg [52–55].

ZALECENIA

1.	Po udarze mózgu lub TIA ciśnienie tętnicze powinno być regularnie kontrolowane.	C
2.	Obniżanie ciśnienia tętniczego należy rozważyć u wszystkich pacjentów po przebytych udarze lub TIA, nawet przy prawidłowych wartościach ciśnienia tętniczego.	A
3.	Trudno określić docelową wartość ciśnienia tętniczego, którą należy osiągnąć u każdego pacjenta po udarze/TIA. Obecnie zaleca się obniżanie ciśnienia tętniczego poniżej wartości 130/80 mm Hg.	B
4.	Nie powinno się zbyt szybko i nadmiernie obniżać ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u chorych ze znacznego stopnia zwężeniem tętnic szyjnych.	C
5.	Leczenie nadciśnienia tętniczego w profilaktyce wtórnej udaru mózgu powinno się rozpocząć nie wcześniej niż po kilku dniach od wystąpienia udaru.	C
6.	Optymalny wybór leków hipotensyjnych powinien być indywidualnie ustalany dla każdego pacjenta. Dostępne dane kliniczne wskazują na korzyści z zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w połączeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi oraz antagonistów receptora AT1.	A

Zaburzenia gospodarki lipidowej

Wysokie stężenie cholesterolu, frakcji LDL, triglicerydów i niskie stężenie frakcji HDL cholesterolu jest podstawowym czynnikiem miażdżycy naczyń oraz niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. U osób >45. roku życia nie ma wyraźnej korelacji między stężeniem cholesterolu i triglicerydów a występowaniem udaru mózgu [11,56]. Metaanaliza badań klinicznych z użyciem inhibitorów HMG-CoA (statyn) wykazała, że ich stosowanie u chorych z niestabilną chorobą wieńcową i przebytych zawałem mięśnia serca powoduje obniżenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu o 30%, nawet u osób z prawidłowym stężeniem cholesterolu. W największych dotychczas przeprowadzonych badaniach stosowano atorwastatynę, simwastatynę i prawastatynę, jednak najprawdopodobniej inne statyny mogą wykazywać podobne działanie. Obniżenie stężenia cholesterolu poprzez dietę lub stosowanie fibratów czy żywic nie powodowało zmniejszenia zachorowalności na udar mózgu [57,58].

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 [59]. Badanie dostarczyło odpowiedzi na pytanie, czy u osób bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie, u których stężenie frakcji LDL cholesterolu w surowicy wynosi 2,6–4,9 mmol/l, a w ciągu ostatnich 6 miesięcy wy-

stąpił 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 krwawienie podpajęczynówkowe. Jako pierwotny punkt końcowy wybrano udar – w tym udar ze skutkiem śmiertelnym. Po 5 latach leczenia atorwastatyną zaobserwowano zmniejszenie ryzyka względnego udaru o 18%, w tym udaru niedokrwinnego o 22%, TIA o 26% oraz ryzyka zawału serca niezakończonego zgonem o 49% i jakiegokolwiek rewaskularyzacji o 45%. Korzystny efekt stosowania atorwastatyny odnotowano dopiero po 2 latach leczenia: NNT w przypadku stosowania atorwastatyny przez 5 lat wynosi 51 dla zapobieżenia jednemu udarowi mózgu i 59 dla zawału serca niezakończonego zgonem.

W badaniu *Heart Protection Study* (HPS) w grupie 20 536 osób z wysokim ryzykiem chorób naczyniowych ponad 3 tys. chorych przeżyło udar niedokrwienno przed włączeniem do badania [60]. U tych chorych, nawet jeżeli nie mieli zawału serca w wywiadzie, obserwowano obniżenie ryzyka kolejnych incydentów naczyniowych dzięki stosowaniu statyn. Statyny okazały się bezpieczne także u chorych >70. roku życia. Mimo że w badaniu stosowano dawkę simwastatyny 40 mg, nie określono dokładnie optymalnej dawki leku w profilaktyce wtórnej udaru mózgu.

W praktyce klinicznej należy rozważyć podawanie statyn w profilaktyce wtórnej u chorych po przebytych udarach lub TIA, zwłaszcza u tych, którzy przebyli zawał serca, mają miażdżycę naczyń obwodowych i szj-

nych, cukrzycę oraz podwyższone stężenie cholesterolu w surowicy >5 mmol/l [61]. Leczenie simwastatyną w dawce 40 mg można rozpocząć już w ostrej fazie choroby.

ZALECENIA

1. Podawanie statyn powinno być rozważone u wszystkich chorych po przebytych udarach lub TIA. **A**
Najlepiej udokumentowano skuteczność kliniczną wysokich dawek atorwastatyny oraz simwastatyny u chorych ze współistniejącą hipercholesterolemią, chorobą wieńcową lub objawową miażdżycą.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Chorzy na cukrzycę mają zwiększone ryzyko zapadalności na udar mózgu z dwóch powodów: po pierwsze – są bardziej podatni na powstawanie zmian miażdżycowych, po drugie – współistnieją u nich często inne niezależne czynniki ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze, otyłość oraz zaburzenia gospodarki lipidowej. Wiadomo, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, a ryzyko względne wystąpienia udaru u pacjentów obciążonych cukrzycą wynosi od 1,5 do 3,0 [11,39]. Ryzyko za-

leży od typu i stopnia zaawansowania choroby. Zwiększa się, gdy występują dodatkowe czynniki ryzyka, zwłaszcza nadciśnienie tętnicze i zespół metaboliczny (otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zaburzenia lipidowe). Wykazano, że skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego w populacji chorych na cukrzycę znacznie zmniejsza ryzyko udaru mózgu i zgonu w jego przebiegu. Nie udowodniono, aby ścisła kontrola cukrzycy redukowała ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Tym niemniej należy ją stosować ze względu na inne powikłania związane z cukrzycą.

ZALECENIA

1. Zaleca się, aby chorzy po przebytych udarach mózgu lub TIA mieli ściśle kontrolowaną cukrzycę. **A**
2. Zalecana wartość dla hemoglobiny HbA_{1c}: $\leq 7\%$. **B**
3. Chorzy na cukrzycę wymagają także szczególnie starannej kontroli ciśnienia tętniczego oraz stężenia lipidów osocza. **U**

Modyfikacja stylu życia

Pacjenci, którzy doznają udaru, są zwykle obciążeni wieloma czynnikami ryzyka chorób naczyniowych, z których część może podlegać modyfikacji. W świetle dostępnych badań wiadomo, że styl życia ma istotny wpływ na występowanie chorób sercowo-naczyniowych, w tym udaru mózgu. Niezwykle istotny element profilaktyki stanowią regularny wysiłek fizyczny, prawidłowa dieta i utrzymywanie odpowiedniej masy ciała, ograniczenie spożycia alkoholu oraz zaprzestanie palenia tytoniu.

Ze względu na brak prospektywnych badań dotyczących znaczenia zmiany trybu życia i modyfikacji czynników ryzyka w profilaktyce wtórnej udaru mózgu uważa się, że należy stosować wytyczne ustalone dla profilaktyki pierwotnej [10,11].

Palenie tytoniu

Badania kliniczne wykazały, że palenie papierosów jest niezależnym czynnikiem udaru mózgu oraz że ist-

nieje zależność między liczbą wypalanych papierosów a ryzykiem wystąpienia udaru i innych chorób naczyniowych. Palenie tytoniu zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu od 1,5 do 3 razy. Palenie papierosów to najpoważniejszy czynnik wpływający na rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach – wykazano ścisły związek między paleniem papierosów a grubością blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych. Palenie papierosów może ponadto przyczynić się do powstania udaru poprzez zwiększenie lepkości krwi, zwiększoną aktywność procesu krzepnięcia, wzrost stężenia fibrynogenu, wzmożoną agregację płytek i wzrost ciśnienia krwi. U palących kobiet ryzyko udaru jest większe niż u palących mężczyzn. Zaobserwowano również, że palenie papierosów powoduje spadek przepływu mózgowego w wyniku skurczu naczyń. U osób palących mniej niż 20 papierosów dziennie zaprzestanie palenia obniża ryzyko udaru do poziomu osób nigdy niepalących w ciągu 2–5 lat [10]. Zaprzestanie palenia u osób palących więcej niż 20 papierosów dziennie również prowadzi do spadku ryzyka, jednak pozostanie ono zawsze większe niż u osób nigdy niepalących. Bierne palenie powoduje także wzrost ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych. Zaleca się zaprzestanie palenia papierosów u wszystkich palących chorych po udarze mózgu lub TIA. W zaprzestaniu palenia pomocna może być konsultacja i leczenie w poradni leczenia uzależnień, stosowanie nikotynowych plastrów przezskórnych lub gumy do żucia, a także farmakoterapia (bupropion, wareniklina).

Aktywność fizyczna

Aktywność fizyczna wiąże się z obniżeniem ryzyka udaru mózgu zarówno niedokrwienne, jak i krwotoczne. Obecnie uważa się, że regularny wysiłek fizyczny korzystnie modyfikuje czynniki ryzyka chorób naczyniowych, w tym udaru mózgu, poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego, spadek masy ciała i korzystny wpływ na tolerancję glukozy. Zalecane jest wykonywanie ćwiczeń fizycznych o średnim nasileniu powyżej 30 min dziennie (np. szybki spacer, jazda na rowerze, taniec, bieg truchtem) [62], nie ma jednak dokładnych wytycznych, jakie nasilenie wysiłku fizycznego wskazane jest u chorych po udarze mózgu, zwłaszcza w starszym wieku. Ćwiczenia fizyczne zawsze powinny być dobrane indywidualnie w zależności od wydolności pacjenta.

Alkohol

Nadużywanie alkoholu powoduje wzrost ryzyka udaru mózgu. Nadmierne picie, np. w czasie weekendu, wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia zarówno udaru krwotocznego, jak i niedokrwienne [63,64]. U mężczyzn w średnim wieku wypijanie ilości zawierającej 10–30 g etanolu, a w przypadku kobiet 5–15 g etanolu powoduje mniejsze ryzyko wystąpienia udaru niż u osób niepijących, niezależnie od typu alkoholu [65,66]. Mimo to u osób <35. roku życia całkowita śmiertelność wzrasta wraz z ilością spożywanego alkoholu, nawet u pijących w niewielkich ilościach [67].

Nadmierne spożycie alkoholu jest ściśle związane z innymi chorobami oraz problemami społecznymi i w związku z tym spożywanie alkoholu nie jest zalecane w profilaktyce chorób naczyniowych. Osobom nadużywającym alkoholu zaleca się całkowite zaprzestanie picia lub jego ograniczenie przynajmniej do dawek uznawanych za bezpieczne [68].

Dieta

Duże spożycie soli (NaCl) powoduje wzrost ciśnienia tętniczego. Zwiększenie ilości potasu w diecie (warzywa, owoce) potęguje efekt ograniczenia ilości spożywanej soli. Ograniczenie nasyconych kwasów tłuszczowych w pożywieniu i zwiększenie spożycia ryb również może przyczynić się do obniżenia ciśnienia tętniczego i mieć korzystny wpływ na profil lipidowy [39]. U części chorych z udarem mózgu stwierdza się podwyższone stężenie homocysteiny, jednak brak jest prospektywnych badań populacyjnych określających ryzyko wystąpienia udaru u tych pacjentów [69]. Stężenie homocysteiny wzrasta z wiekiem, może być uwarunkowane genetycznie lub być następstwem niedoboru witamin: B₆, B₁₂ i kwasu foliowego. Nie ma wyników badań prospektywnych oceniających skuteczność tych witamin w profilaktyce udaru mózgu. Stężenie homocysteiny można obniżyć, stosując dietę zawierającą dużą ilość warzyw, owoców, ryb i produktów zbożowych bogatoresztkowych. Suplementację witamin B₆, B₁₂ i kwasu foliowego można rozważać u osób z wysokim stężeniem homocysteiny (obecnie trwają badania, czy takie leczenie zmniejsza ryzyko udaru mózgu i innych zdarzeń sercowo-naczyniowych) [70].

Chorych po przebytych udarze mózgu należy zachęcać do diety niskotłuszczowej i zwiększenia spożycia warzyw i owoców oraz picia zielonej herbaty i mleka.

ZALECENIA

- | | |
|---|---|
| 1. Osoby po udarze mózgu powinny zostać poinformowane o znaczeniu stylu życia (rzucenie palenia tytoniu, regularne ćwiczenia, dieta z ograniczeniem soli i niskotłuszczowa, większa zawartość owoców, warzyw i ryb w diecie, utrzymywanie prawidłowej masy ciała) w profilaktyce udaru. | C |
| 2. Ograniczenie picia alkoholu u osób nadużywających alkoholu. | A |

Doustne środki antykoncepcyjne

Środki antykoncepcyjne zawierające $>50 \mu\text{g}$ estradiolu zwiększają istotnie ryzyko udaru mózgu, natomiast środki antykoncepcyjne II generacji – z mniejszą zawartością estrogenów – nie wykazują takiego wyraźnego niekorzystnego działania. U kobiet palących pa-

pierosy, z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i migreną, a tym bardziej po epizodach zakrzepowo-zatorowych występuje jednak zwiększone ryzyko udaru, jeżeli przyjmują jednocześnie środki antykoncepcyjne [71–73].

ZALECENIA

- | | |
|---|---|
| 1. Doustne środki antykoncepcyjne nie powinny być stosowane u kobiet po udarze/TIA. | C |
|---|---|

Hormonalna terapia zastępcza

Wyniki badań klinicznych z użyciem hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), której stosowanie rozpoczęto w okresie pomenopauzalnym, nie potwierdziły korzystnego wpływu na ryzyko wystąpienia pierwszego udaru mózgu. W badaniu z randomizacją *Women's Health Initiative* (WHI) z udziałem kobiet w okresie pomenopauzalnym z niskim ryzykiem chorób naczyniowych na przestrzeni ponad 5 lat wykazano 40-procentowy wzrost ryzyka udaru i 30-procentowy wzrost ryzyka zawału serca w przypadku łączonej terapii estrogenem w dawce 0,626 i medroksyprogesteronem w dawce 2,5 mg. W grupie kobiet po histerektomii stosujących jedynie koniugowane estrogeny końskie odnotowano dodatkowo 39-procentowy wzrost ryzyka udaru niedokrwienego. W zakończonym w 2001 r. 4-letnim, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z randomizacją HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), które objęło kobiety z chorobą niedokrwinną serca, nie odnotowano pozytywnego wpływu terapii estro-

genami i octanem medroksyprogesteronu na liczbę epizodów wieńcowych, a w grupie leczonej aktywnie zaobserwowano nawet ich wzrost w pierwszym roku stosowania HTZ i spadek w 4. i 5. roku [74]. W badaniu WEST, do którego włączono kobiety już po przebytym udarze lub TIA, odnotowano trzykrotny wzrost ryzyka wystąpienia udaru w pierwszych 6 miesiącach przyjmowania estrogenów, ale w dalszej 2,8-letniej obserwacji ryzyko powtórnego incydentu było zbliżone do grupy placebo [75].

Hormonalna terapia zastępcza nie jest obecnie zalecana zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej udaru [35,36], jednak prowadzone są dalsze próby kliniczne, gdyż analiza dotychczasowych badań nie pozwala na wyłonienie grup szczególnie narażonych na ryzyko udaru w czasie stosowania HTZ. Hormonalna terapia zastępcza powinna być zaprzestana u kobiet, które doznały udaru mózgu, jednak jej odstawianie powinno być stopniowe [74–76].

ZALECENIA

- | | |
|---|---|
| 1. Hormonalna terapia zastępcza (estrogen z progestagenem lub bez niego) nie jest zalecana w profilaktyce udaru mózgu u kobiet po udarze lub TIA. | A |
|---|---|

Enderterektomia i angioplastyka w leczeniu objawowego zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej

Enderterektomia

Pierwszy zabieg endarterektomii (*carotid endarterectomy* – CEA) wykonano przed przeszło 50 laty, ale dopiero badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w latach 90. udowodniły skuteczność tej metody w leczeniu objawowego zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej. Przeprowadzone równolegle i niezależnie od siebie badania z grupą kontrolną, północnoamerykańskie NASCET i europejskie ECST, wykazały, że CEA jest skuteczna u chorych z objawowym zwężeniem >70% [77–80]. W badaniu NASCET stwierdzono, że po wykonaniu CEA redukcja ryzyka bezwzględnie wystąpienia ponownego tożstronnego udaru wynosi aż 17% (w ciągu 2 lat). Oznacza to, że wystarczy zoperować 9 pacjentów, aby zapobiec jednemu udarowi w ciągu 5 lat. Ten bardzo korzystny wynik leczenia można osiągnąć jedynie wtedy, jeśli łączne ryzyko powikłań okołoperacyjnych (wszystkie udary i zgony) wynosi nie więcej niż 5,5%. Należy podkreślić, że przy ryzyku powikłań wynoszącym 10% korzystny efekt CEA będzie porównywalny do wyników leczenia farmakologicznego (podawanie statyn, leków przeciwplatekcyjnych i leków hipotensyjnych). Skuteczność CEA jest wyraźnie mniejsza u pacjentów ze zwężeniem 50–69%. W tej podgrupie pacjentów można spodziewać się redukcji ryzyka bezwzględnie na skutek leczenia operacyjnego wynoszącej 6,5%, co oznacza, że należy zoperować 15 pacjentów, aby uniknąć jednego udaru w ciągu 5 lat po wykonanej CEA [79]. Przed podjęciem decyzji o wykonaniu CEA u chorego ze zwężeniem 50–69% należy jednak przeanalizować obecność dodatkowych niekorzystnych czynników ryzyka, takich jak: niedrożność przeciwstronnej tętnicy szyjnej, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, wcześniejsze leczenie ASA czy lewostronna lokalizacja zwężenia, ich współistnienie może bowiem całkowicie zminimalizować dodatkowe korzyści, których można spodziewać się z wykonania CEA u pacjentów ze zwężeniem <70%. Metaanaliza połączonych wyników trzech głównych badań: ECST, NASCET i Veterans Affairs Trial 309, potwierdziła, że CEA jest bardzo skuteczna w leczeniu objawowego zwężenia >70%, z wyjątkiem zwężeń graniczących z całkowitym zamknięciem tętnicy szyjnej [81]. Według wspomnianej metaanalizy, CEA przynosi tylko niewielką korzyść u pacjentów ze zwężeniem 50–69%.

Korzyści z leczenia operacyjnego (tab. 1.) są większe u mężczyzn (u kobiet leczenie to jest uzasadnione jedynie w przypadku zwężenia >70%), chorych >75. roku życia (młodszy powinni być leczeni tylko, jeśli zwężenie >70%) i w przypadku szybkiej kwalifikacji do leczenia operacyjnego, tak aby czas od ostatniego epizodu udarowego nie przekraczał 2 tyg. [81]. W przypadku chorych ze zwężeniem >70% leczenie operacyjne po 12 tyg. nie przynosi praktycznie wymiernych korzyści klinicznych, natomiast u chorych ze zwężeniem 50–69% opóźnienie nie może przekroczyć 2 tyg. [81].

W trzech powyżej cytowanych badaniach podstawą pomiaru stopnia zwężenia tętnicy była konwencjonalna angiografia z kontrastem. W wielu ośrodkach chirurgicznych pomiar zwężenia tętnicy przed planowaną CEA odbywa się wyłącznie na podstawie badania ultrasonograficznego. Wskazane jest, aby ocena USG była zweryfikowana przez inne badanie nieinwazyjne: angiografię spiralną tomografii komputerowej lub angiografię rezonansu magnetycznego. Enderterektomia szyjna jest wskazana u chorych ze zwężeniem tętnic wewnątrzczaszkowych średniego stopnia, jeśli zwężenie tętnicy szyjnej w odcinku zewnątrzczaszkowym wynosi >70%. U chorych z udarami lakunarnymi spodziewane korzyści z CEA są mniejsze. Ryzyko powikłań okołoperacyjnych związanych z CEA jest większe u chorych ze zmianami niedokrwiennodemielinizacyjnymi o charakterze leukoarajozji.

Tab. 1. Korzyści z leczenia operacyjnego zwężenia tętnicy szyjnych – wyniki metaanalizy

Zwężenie 50–69%:	Zwężenie >70%:
tylko mężczyźni	mężczyźni i kobiety
tylko chorzy >75. roku życia	wszyscy chorzy bez względu na wiek
tylko chorzy, u których leczenie operacyjne zastosowano przed upływem 2 tyg. od epizodu udarowego	tylko chorzy, u których leczenie operacyjne zastosowano przed upływem 12 tyg. od epizodu udarowego (im szybciej, tym większa skuteczność postępowania inwazyjnego)
tylko chorzy z zawałem półkulowym	zarówno chorzy z zawałem półkulowym, jak i TIA (ale nie chorzy jedynie z objawami wzrokowymi)
tylko chorzy z nieregularną i o owrzodziałej powierzchni blaszką miażdżycową	

ZALECENIA

1.	Klasyyczna angiografia dotętnicza to najdokładniejsza metoda stosowana w ocenie stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej, ale jest badaniem inwazyjnym.	A
2.	Ultrasonografia metodą duplex Doppler może być stosowana w ocenie stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej. Zaleca się, aby wynik badania USG potwierdzony był w innym badaniu nieinwazyjnym (angio-CT lub angio-MR).	C
3.	Endarterektomia jest zalecana przede wszystkim u chorych z objawowym zwężeniem tętnic szyjnych znacznego stopnia (70–99%), bez znacznego deficytu neurologicznego, którzy przebyli udar niedokrwienny lub TIA. Zalecenie to dotyczy jedynie tych ośrodków chirurgicznych, w których ryzyko wszystkich powikłań okołoperacyjnych (udar lub zgon) wynosi <6%.	A
4.	Jeśli CEA jest wskazana, to powinno się ją wykonać w ciągu 2 tyg. od wystąpienia małego udaru lub TIA.	B
5.	Endarterektomia może być wskazana u niektórych pacjentów ze zwężeniem 50–69%, bez znacznych zaburzeń neurologicznych. Decyzja o zabiegu powinna być podejmowana indywidualnie w przypadku każdego pacjenta, po rozważeniu korzyści leczenia i ryzyka powikłań okołoperacyjnych.	B
6.	Nie zaleca się wykonywania CEA u chorych ze zwężeniem <50%.	A
7.	Pacjenci powinni otrzymywać leczenie przeciwplatekcyjne przed, w trakcie oraz po zabiegu CEA.	C
8.	Kontrolę pacjentów po endarterektomii szyjnej powinien prowadzić nie tylko chirurg, ale również neurolog kierujący do zabiegu.	C

Angioplastyka

Przezskórna angioplastyka z wszczepieniem stentu (*carotid artery stenting* – CAS) jest obiecującą i coraz bardziej ulepszoną metodą. Zaletą CAS jest krótszy czas hospitalizacji pacjenta oraz możliwość uniknięcia zabiegu chirurgicznego (nacięcie skóry długości ok. 10 cm). Obecnie znane są wyniki czterech badań z randomizacją porównujących skuteczność oraz bezpieczeństwo CAS i CEA (CAVATAS [82], SPACE [83], EVA-3S [84], SAPHIRE [85]). Analiza wyników tych badań nie pozwala stwierdzić, że CAS jest bezpieczniejszą i/lub skuteczniejszą metodą profilaktyki niż CEA, która nadal po-

zostaje standardowym postępowaniem. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych z randomizacją, które doprecyzują korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem CAS. Wykonanie CAS może być jednak rozważane w przypadkach: restenozy po zabiegu CEA lub zwężenia tętnicy po radioterapii, zwężenia w miejscu niedostępnym chirurgicznie oraz występowania medycznych przeciwwskazań do leczenia operacyjnego (ciężka choroba serca – tj. niewydolność serca, nieprawidłowy wynik próby wysiłkowej, konieczność operacji na otwartym sercu – płuc, przeciwstronna niedrożność tętnicy szyjnej, przeciwstronne uszkodzenie nerwu krtaniowego, przebyta duża operacja na szyi, wiek >80 lat).

ZALECENIA

1. Angioplastyka z wszczepieniem stentu tętnicy szyjnej wewnętrznej (z neuroprotekcją lub bez neuroprotekcji) jest zalecana u chorych z przeciwwskazaniami do CEA, tj. w przypadku dużych zwężeń (>70%) w miejscach niedostępnych chirurgicznie, u chorych z restenozą po CEA, przebytą dużą operacją na szyi, zwężeniem tętnicy po radioterapii, przeciwstronną niedrożnością tętnicy szyjnej, przeciwstronnym uszkodzeniem nerwu krtaniowego, ciężką chorobą serca lub płuc oraz u pacjentów >80. roku życia. B
2. Pacjenci powinni otrzymywać klopidogrel i ASA bezpośrednio przed zabiegiem oraz co najmniej przez miesiąc po zabiegu CAS. C

Piśmiennictwo

1. Sandercock P, Tangkanakul C. Very early prevention of stroke recurrence. *Cerebrovasc Dis* 1997; sup. 1: 10-15.
2. Sacco R.L., Wolf P.A., Kannel W.B. i wsp. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke* 1982; 13: 290-295.
3. Wilterdink J.L., Easton J.D. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1992; 49: 857-863.
4. Vickrey B.G., Rector T.S., Wickstrom S.L. i wsp. Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease. *Stroke* 2002; 33: 901-906.
5. Sacco R.L., Foulkes M.A., Mohr J.P. i wsp. Determination of early recurrence of cerebral infarction. Stroke Data Bank. *Stroke* 1989; 20: 983-989.
6. Yamamoto H., Bogousslavsky J. Mechanisms of second and further strokes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 771-776.
7. Johnston S.C., Gress D.R., Browner W.S. i wsp. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284: 2901-2906.
8. Rothwell P.M., Warlow C.P. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 2005; 64: 817-820.
9. Albers G.W., Hart R.G., Lutsep H.L. i wsp. AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 2502-2511.
10. Feinberg W.M. Primary and secondary stroke prevention. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 46-52.
11. Sacco R.L., Benjamin E.J., Broderick J.P. i wsp. AHA Conference Proceedings. Risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507-1517.
12. Wolf P.A., Clagett G.P., Easton D. i wsp. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 1991-1994.
13. Aboderin I., Venables G. for the PAN European Consensus Meeting on Stroke Management. Stroke management in Europe. *J Int Med* 1996; 240: 173-180.
14. Kjellström T., Norrving B., Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 231-241.
15. Brainin M., Barnes M., Baron J.C. i wsp. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577-581.
16. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
17. Neill K.K., Luer M.S. Ischemic stroke prevention: an update on antiplatelet therapy. *Neurological Res* 2002; 24: 381-388.
18. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 1569-1581.
19. CAST: a randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 1641-1649.
20. Hankey G.J., Warlow Ch.P. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354: 1457-1463.
21. A randomised blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Caprie Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
22. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. CURE Study Investigators. *New Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
23. Diener H., Cunha L., Forbes C. i wsp. European Stroke Prevention Study 2. Dipyramidole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
24. Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. Jr i wsp. A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *New Engl J Med* 1989; 321: 501-507.
25. 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* 2004; 364: 331-337.

26. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. i wsp. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. CHARISMA Investigators. *New Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
27. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J. i wsp. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665-1673.
28. Laupacis A., Albers G.W., Dalen J.E. i wsp. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1995; 108 (supl.): 352S-359S.
29. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-density, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III. Randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-638.
30. Van Walraven C., Hart R.G., Singer D.E. i wsp. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation. An individual patients meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2441-2448.
31. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1227-1246.
32. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 1998; 279: 1265-1272.
33. Bath P.M., Lindstrom E., Boysen G. i wsp. Tinzaparin in acute ischemic stroke (TAIST): randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 702-710.
34. Berge E., Abdelnoor M., Nakstad P.H. i wsp. HAEST Study Group. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *Lancet* 2000; 355: 1205-1210.
35. Sacco R.L., Adams R., Albers G. i wsp. American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: 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: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
36. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311-337.
37. Mohr J.P., Thompson J.L., Lazar R.M. i wsp. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *New Engl J Med* 2001; 345: 1444-1451.
38. Chimowitz M.I., Lynn M.J., Howlett-Smith H. i wsp. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *New Engl J Med* 2005; 352: 1305-1316.
39. Gorelick P.B., Sacco R.L., Smith D.B. i wsp. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-1120.
40. Fotherby M.D., Panayiotou B. Antihypertensive therapy in prevention of stroke. What, when and for whom. *Drugs* 1999; 58: 663-674.
41. MacMahon S. Blood pressure and the prevention of stroke. *J Hypertens* 1996; 14 (supl. 6): 36-46.
42. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
43. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *New Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
44. World Health Organisation 1999 – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
45. Wing L.M.H., Reid C.M., Ryan P.R. i wsp. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *New Engl J Med* 2003; 348: 583-592.
46. Gueyffier F., Boissel J.P., Bouillon F. i wsp. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. INDANA (INDividual Data ANALYSIS of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997; 28: 2557-2562.
47. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
48. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J* 1995; 108: 710-717.
49. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. i wsp.; MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-1226.
50. Staessen J., Wang J. Blood-pressure lowering for secondary prevention of stroke. *Lancet* 2001; 358: 1026-1028.
51. Staessen J.A., Wang J., Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-1315.
52. MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
53. Collins R., Peto R., MacMahon S. i wsp. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
54. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.

55. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
56. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.
57. Blauw G.J., Lagaay M., Smelt A.H. i wsp. Stroke, statins and cholesterol: a meta analysis of randomised, placebo controlled, double blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997; 28: 346-350.
58. Bucher H.C., Griffith L.E., Guyatt G.H. Effect of HMG CoA reductase inhibitors on stroke: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128: 89-95.
59. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan III A. i wsp. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Med* 2006; 355: 549-559.
60. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-21.
61. Rosendorff C. Statins for prevention of stroke. *Lancet* 1998; 351: 1002-1003.
62. Duncan P., Richards L., Wallace D. i wsp. A randomised, controlled pilot trial of a home-based exercise program for individuals with mild and moderate stroke. *Stroke* 1998; 29: 2055-2060.
63. Hillbom M., Numminen H., Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 1999; 30: 2307-2312.
64. Klatsky A.L., Armstrong M.A., Friedman G.D. i wsp. Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 115-122.
65. Sacco R.L., Elkind M., Boden-Albala B. i wsp. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999; 281: 53-60.
66. Malarcher A.M., Giles W.H., Croft J.B. i wsp. Alcohol intake, type of beverage, and the risk of cerebral infarction in young women. *Stroke* 2001; 32: 77-83.
67. White I.R., Altmann D.R., Nanchahal K. Alcohol consumption and mortality: modelling risk for men and women at different ages. *BMJ* 2002; 325: 191-197.
68. Sacco R.L. Newer risk factors for stroke. *Neurology* 2001; 57 (supl. 2): S31-S34.
69. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 894-898.
70. VITATOPS, the VITamins TO Prevent Stroke trial: rationale and design of a randomised trial of B-vitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke (NCT00097669) (ISRCTN74743444). The VITATOPS Trial Study Group. *Int J Stroke* 2007; 2: 144-150.
71. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996; 348: 498-505.
72. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996; 348: 505-510.
73. Petitti D.B., Sidney S., Bernstein A. i wsp. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *New Engl J Med* 1996; 335: 8-15.
74. Simon J.A., Hsia J., Cauley J.A. i wsp. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. The Heart and Estrogen – progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-642.
75. Viscoli C.M., Brass L.M., Kerman W.N. i wsp. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *New Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249.
76. Wilson P.W., Garrison R.J., Castelli W.P. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *New Eng J Med* 1985; 313: 1038-1043.
77. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-1243.
78. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-1387.
79. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaboration. *New Eng J Med* 1991; 325: 445-453.
80. Barnett H.J., Taylor D.W., Eliasziw M. i wsp. Benefit at carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate and severe stenosis. *New Engl J Med* 1998; 339: 1415-1425.
81. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. i wsp. Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107-116.
82. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. CAVATAS Investigators. *Lancet* 2001; 357: 1729-1737.
83. SPACE Collaborative Group, Ringleb P.A., Allenberg J., Brückmann H. i wsp. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239-1247.
84. Mas J.L., Chatellier G., Beyssen B. i wsp.; EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *New Engl J Med* 2006; 355: 1660-1671.
85. Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E. i wsp. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New Engl J Med* 2004; 351: 1493-1501.