



wydanie specjalne 1/2009

Postępowanie w udarze niedokrwinnym mózgu i przemijającym napadzie niedokrwienia mózgu

Wytyczne European Stroke Organization 2008

Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008

The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee

ESO Writing Committee: P.A. Ringleb, M.-G. Boussier, G. Ford, P. Bath, M. Brainin, V. Caso, Á. Cervera, A. Chamorro, C. Cordonnier, L. Csiba, A. Davalos, H.-C. Diener, J. Ferro, W. Hacke, M. Hennerici, M. Kaste, P. Langhorne, K. Lees, D. Leys, J. Lodder, H.S. Markus, J.-L. Mas, H.P. Mattle, K. Muir, B. Norrving, V. Obach, S. Paolucci, E.B. Ringelstein, P.D. Schellinger, J. Sivenius, V. Skvortsova, K.S. Sunnerhagen, L. Thomassen, D. Toni, R. von Kummer, N.G. Wahlgren, M.F. Walker, J. Wardlaw

Cerebrovascular Diseases, 2008; 25: 457–507

Reprinted with permission of S. Karger AG, Basel

Tłumaczył dr med. Wojciech Turaj

Konsultował prof. dr hab. med. Hubert Kwieciński

Katedra i Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
(komentarz s. 62)

Redakcja językowa i opracowanie edytorskie

Krystyna Moćko, Katarzyna Jagieła, Lucyna Niespodziewany

Typografia, DTP, redakcja techniczna

Łukasz Łukasiewicz, Maciej Dora, Mirosław Szymański

Wydawca

Medycyna Praktyczna

ul. Krakowska 41, 31-066 Kraków

tel. +4812 2934000, fax 2934019

e-mail: listy@mp.pl, <http://www.mp.pl>

Prenumerata

tel. 0800 888 000

nr konta: 35 1600 1039 0002 0033 3552 6001

© Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2009

Druk

TECHNET, Kraków

Streszczenie

Artykuł jest aktualizacją zaleceń European Stroke Initiative dotyczących postępowania w udarze mózgu. Wytyczne te obejmują zarówno udar niedokrwienno-mózgu, jak i przemijający napad niedokrwienia mózgu, które obecnie są traktowane jako jedna jednostka chorobowa. Artykuł zawiera informacje na temat systemu kierowania pacjentów, leczenia doraźnego, działania oddziału udarowego, diagnostyki, profilaktyki pierwotnej i wtórnej, ogólnego leczenia udaru, leczenia swoistego obejmującego leczenie w ostrym okresie choroby, postępowania w powikłaniach oraz rehabilitacji.

Przedmowa

Artykuł jest aktualizacją zaleceń European Stroke Initiative (EUSI) dotyczących postępowania w udarze mózgu, które po raz pierwszy opublikowano w tym czasopiśmie („*Cerebrovascular Diseases*” – *przyp. tłum.*) w 2000 roku,^{1,2} a następnie przetłumaczono na wiele języków, w tym na hiszpański, portugalski, włoski, niemiecki, grecki, turecki, litewski, polski, rosyjski i chiński. Pierwszą aktualizację zaleceń opublikowano w 2003 roku². W 2006 roku EUSI zdecydowała, że kolejne uaktualnienie powinno być przygotowane przez większą grupę autorów. W międzyczasie powołano nowe europejskie towarzystwo udarowe – European Stroke Organisation (ESO); przejęło ono zadanie uaktualnienia wytycznych. W związku z tym nowe zalecenia zostały przygotowane przez członków zarówno wcześniejszego EUSI Recommendations Writing Committee, jak i ESO (p. dodatek). Członkowie Writing Committee spotkali się w Heidelbergu (Niemcy) na 3 dni

w grudniu 2007 roku w celu ukończenia nowych zaleceń. Członkowie Writing Committee zostali przypisani do 6 grup zajmujących się odrębnymi zagadnieniami. Każdej grupie przewodniczyły wspólnie 2 osoby; grupa liczyła do pięciu kolejnych ekspertów. Aby uniknąć błędów lub konfliktu interesów, żaden z przewodniczących nie był w istotnym stopniu zaangażowany w badania kliniczne lub badania omawiane przez grupę, której przewodniczył.

Wytyczne te obejmują zarówno udar niedokrwienno-mózgu, jak i napad przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), które się obecnie uznaje za jedną jednostkę chorobową. Jeżeli zalecenia się różnią w odniesieniu do tych 2 stanów, będzie to jednoznacznie zaznaczone; w przeciwnym razie zalecenia dotyczą ich obu. Osobne wytyczne istnieją lub są przygotowywane na temat krwotoku śródmózgowego³ i krwotoku podpajęczynówkowego. Klasy wiarygodności dowodów i siła zaleceń użyte w tych wytycznych są zdefiniowane według kryteriów European Federation of Neurological Societies (tab. 1 i 2). Artykuł zawiera informacje na temat systemu kierowania pacjentów, leczenia doraźnego, roli oddziału udarowego, diagnostyki, profilaktyki pierwotnej i wtórnej, ogólnego leczenia udaru, leczenia swoistego obejmującego leczenie w ostrym okresie choroby, postępowania w powikłaniach oraz rehabilitacji.

Zmiany w wytycznych, wynikające z nowych dowodów naukowych będą w sposób ciągły wprowadzane do wersji elektronicznej, która jest dostępna na stronie internetowej ESO (www.eso-stroke.org). Przy podejmowaniu istotnych decyzji dotyczących leczenia doradzamy Czytelnikowi sprawdzenie wersji elektronicznej wytycznych.

Wstęp

Udar mózgu jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i umieralności na świecie.⁴ Zauważalne są duże różnice między Europą Wschodnią i Zachodnią w zakresie zapadalności, chorobowości i umieralności. Przypisuje się je różnicom w zakresie czynników ryzyka, w tym większemu nasileniu nadciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka, co skutkuje ciężiej przebiegającymi udarami mózgu w Europie Wschodniej.⁵ Także w krajach Europy Zachodniej stwierdzono zauważalne

Skróty: ADC – współczynnik pozornej dyfuzji, APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, AR – ryzyko bezwzględne, ASA – kwas acetylosalicylowy, DWI – technika dyfuzyjna, EEG – elektroencefalogram, ESO – European Stroke Organisation, NIHSS – skala udarowa Narodowych Instytutów Zdrowia, NNT – liczba osób, które należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu, OR – iloraz szans, PEG – przeszskórna endoskopowa gastrostomia, PFO – drożny otwór owalny, RM – rezonans magnetyczny, ROSIER – Recognition of Stroke in the Emergency Room, RR – ryzyko względne, SSRI – wybiórcze inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, TIA – napad przemijającego niedokrwienia mózgu, TK – tomografia komputerowa

Tabela 1. Klasyfikacja wiarygodności danych dotyczących metod diagnostycznych i interwencji terapeutycznych (z: Brainin i wsp.⁵⁸²)

	Schemat klasyfikacji wiarygodności danych dotyczących metod diagnostycznych	Schemat klasyfikacji wiarygodności danych dotyczących interwencji terapeutycznych
klasa I	badanie prospektywne obejmujące dużą grupę chorych z podejrzeniem określonej jednostki chorobowej, rozpoznanej za pomocą „złotego standardu”; wykonując oceniany test, stosowano metodę ślepej próby odpowiednimi metodami sprawdzano poprawność rozpoznania	Prospektywne badanie kliniczne z randomizacją i z grupą kontrolną, mające wystarczająco dużą moc, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów albo mający wystarczająco dużą moc przegląd systematyczny takich badań. Muszą być spełnione następujące kryteria: a) ukrycie sposobu przypisania do grup b) jednoznacznie określone główne punkty końcowe c) jednoznacznie określone kryteria włączające i wykluczające d) prawidłowy opis losu osób, które przedwcześnie ukończyły badanie lub otrzymały leczenie niezgodnie z wyjściowym przydziałem do grupy; odpowiednio mała liczba takich osób, by ryzyko błędu systematycznego było jak najmniejsze e) przedstawione wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne badanych grup; brak znamiennej różnicy tych cech lub wprowadzenie odpowiedniej statystycznej poprawki na nierównowagę czynników zakłócających.
klasa II	badanie prospektywne, obejmujące małą grupę chorych z podejrzeniem określonej jednostki chorobowej lub prawidłowo zaplanowane badanie retrospektywne, w którym dużą grupę chorych z rozpoznaniem ustalonym za pomocą „złotego standardu” porównano z liczną grupą kontrolną; wykonując oceniany test, stosowano metodę ślepej próby i odpowiednimi metodami sprawdzano poprawność rozpoznania	prospektywne badanie kohortowe z odpowiednio dobraną grupą kontrolną, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów i spełniające wszystkie wymienione wyżej kryteria a–e lub badanie z randomizacją, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów, niespełniające jednego z wymienionych powyżej kryteriów a–e
klasa III	dane z badania retrospektywnego, w którym wzięła udział mała grupa osób z określoną jednostką kontrolną lub mała grupa osób w grupie kontrolnej i w którym wykonując oceniany test, stosowano metodę ślepej próby	wszystkie pozostałe badania z grupą kontrolną (w tym z taką grupą kontrolną chorych, u których nie ingerowano w naturalny przebieg choroby oraz z uczestnikami będącymi samymi dla siebie grupą kontrolną), obejmujące odpowiednią grupę pacjentów, w których wyniki oceniano niezależnie od stosowanego leczenia
klasa IV	dane z badań bez grupy kontrolnej, serii przypadków, opisów przypadków lub stanowisko ekspertów	dane z badań bez grupy kontrolnej, serii przypadków, opisów przypadków lub stanowisko ekspertów

regionalne różnice. Udar mózgu jest najważniejszą przyczyną chorobowości i długotrwałej nieśprawności w Europie, a zmiany demograficzne spowodują zwiększenie zarówno zapadalności, jak i chorobowości. Udar jest również drugą pod względem częstości przyczyną otępienia, najczęstszą przyczyną padaczki u osób w podeszłym wieku oraz częstą przyczyną depresji.^{6,7}

W ostatnich 10 latach opublikowano wiele wytycznych i zaleceń dotyczących postępowania w udarze mózgu lub swoistych aspektów opieki nad chorymi z udarem.^{2,8-18} Ostatnio w uaktualnionej Deklaracji Helsingborskiej skupiono się na standardach opieki nad chorymi z udarem mózgu i na priorytetach badawczych w Europie.¹⁹

W przyszłości celem World Stroke Organisation, wspieranej przez ESO oraz przez inne narodowe i regionalne towarzystwa udarowe, będzie całościowa harmonizacja wytycznych dotyczących udaru mózgu.

Świadomość społeczna i edukacja

Zalecenia

- Zaleca się prowadzenie programów edukacyjnych na poziomie populacji w celu zwiększenia świadomości społecznej dotyczącej udaru mózgu (klasa II, poziom B).
- Zaleca się prowadzenie programów edukacyjnych wśród ochrony zdrowia (ratownicy me-

Tabela 2. Definicje siły zaleceń (z: Brainin i wsp.⁵⁸²)

poziom A	potwierdzona przydatność/wartość predykcyjna lub nieprzydatność/brak wartości predykcyjnej dla metody diagnostycznej albo potwierdzona skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość dla interwencji terapeutycznej; wymaga przekonujących wyników co najmniej 1 badania klasy I lub przekonujących i zgodnych wyników co najmniej 2 badań klasy II
poziom B	potwierdzona przydatność/wartość predykcyjna lub nieprzydatność/brak wartości predykcyjnej dla metody diagnostycznej albo potwierdzona skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość dla interwencji terapeutycznej; wymaga przekonujących wyników co najmniej 1 badania klasy II lub zgodnych wyników licznych badań klasy III
poziom C	potwierdzona przydatność/wartość predykcyjna lub nieprzydatność/brak wartości predykcyjnej dla metody diagnostycznej albo potwierdzona skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość dla interwencji terapeutycznej; wymaga wyników co najmniej 2 badań klasy III
punkty GCP (dobrej praktyki klinicznej)	najlepsze postępowanie zalecane na podstawie doświadczenia osób opracowujących wytyczne; zwykle oparte na danych IV klasy wiarygodności, wskazuje na dużą niepewność kliniczną; takie punkty GCP mogą być przydatne dla pracowników ochrony zdrowia

dyczni/lekarze medycyny ratunkowej) w celu zwiększenia świadomości dotyczącej udaru mózgu (klasa II, poziom B).

Określenie „czas to mózg” oznacza, że leczenie udaru powinno być uznane za stan nagły. Dlatego głównym celem działań na przedszpitalnym etapie postępowania w świeżym udarze mózgu jest unikanie opóźnienia w podjęciu leczenia. Ma to daleko idące implikacje w odniesieniu do rozpoznawania objawów przedmiotowych i podmiotowych udaru przez pacjenta lub przez krewnych albo świadków zdarzenia, rodzaju pierwszego kontaktu z ochroną zdrowia i środków transportu do szpitala.

Opóźnienia w podjęciu leczenia w świeżym udarze mózgu stwierdzono na różnych poziomach:²⁰

- 1) na poziomie populacji – ze względu na niemożność rozpoznania objawów udaru i skontaktowania się z pomocą doraźną
- 2) na poziomie pogotowia ratunkowego i lekarzy pomocy doraźnej – ze względu na brak priorytetu dla transportu chorych z udarem mózgu
- 3) na poziomie szpitala – ze względu na opóźnienia w neuroobrazowaniu i nieskuteczną opiekę wewnątrzszpitalną.

Dużo czasu traci się poza szpitalem:²¹ u chorych z udarem w portugalskim szpitalu uniwersyteckim opóźnienie na tym etapie stanowiło 82% opóźnienia w podjęciu leczenia²². Badania, w których ustala się czynniki demograficzne, społeczne, kulturowe, behawioralne i kliniczne, związane z dłuższym czasem upływającym do

przyjęcia do szpitala mogą wskazać cele dla kampanii edukacyjnych.^{23,24}

Odstęp od początku objawów do pierwszego wezwania pomocy medycznej stanowi dominującą część opóźnienia przedszpitalnego.²⁵⁻²⁸ Główne przyczyny opóźnionego kontaktowania się obejmują brak znajomości objawów podmiotowych udaru mózgu i nieuświadamianie sobie ich ciężkości, ale również zaprzeczanie chorobie i nadzieję, że objawy ustąpią. Wskazuje to, że przeszkolenie populacji w zakresie rozpoznawania objawów podmiotowych udaru mózgu i zmiana postaw ludzi wobec świeżego udaru mogą zmniejszyć opóźnienie od początku objawów do angażowania pogotowia ratunkowego.

Pacjent rzadko sam poszukuje pomocy lekarza. W wielu przypadkach kontakt jest nawiązywany początkowo przez członka rodziny.²⁸⁻³⁰ W związku z tym inicjatywy informacyjne i edukacyjne powinny być kierowane do osób obciążonych dużym ryzykiem zachorowania na udar mózgu i do ich otoczenia.

Świadomość dotycząca udaru zależy od czynników demograficznych i społeczno-kulturowych oraz od osobistej wiedzy medycznej. Znajomość objawów ostrzegawczych udaru mózgu różni się znacząco w zależności od objawu i zależy od sposobu zadawania pytań (np. pytania otwarte lub wielokrotnego wyboru^{31,32}).

Chociaż większość osób zgadza się co do tego, że udar mózgu jest stanem nagłym i że w takiej sytuacji poszukiwaliby niezwłocznie pomocy medycznej, to w rzeczywistości jedynie <50% ludzi dzwoni na pogotowie ratunkowe. W wielu przy-

padkach pierwszy kontakt polega na rozmowie z rodziną lub z lekarzem ogólnym; w niektórych badaniach 45–48% pacjentów było kierowanych do szpitala za pośrednictwem lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).^{29,33-36}

Większość badań wskazuje, że jedynie 33–50% pacjentów rozpoznaje własne dolegliwości jako udar mózgu. Istnieją znaczące rozbieżności między teoretyczną wiedzą o udarze a reakcją w przypadku wystąpienia świeżego udaru mózgu. W niektórych badaniach wykazano, że pacjenci z większą wiedzą na temat objawów podmiotowych udaru nie zawsze wcześniej docierają do szpitala.

Najczęstszymi źródłami informacji na temat udaru mózgu są środki masowego przekazu³⁷⁻³⁹ oraz przyjaciele i krewni, którzy posiadają wiedzę na ten temat. Rzadko informacja pochodzi od lekarzy POZ lub z książek.⁴⁰⁻⁴⁴ Źródła, do których sięgają ludzie, różnią się w zależności od wieku: starsze osoby częściej uzyskują informacje z kampanii zdrowotnych lub od swoich lekarzy POZ, podczas gdy osoby młodsze czerpią więcej informacji z telewizji.³⁸⁻⁴⁰

Badania interwencyjne mierzyły wpływ edukacji na wiedzę o udarze mózgu. W 8 badaniach bez randomizacji mierzono wpływ działań edukacyjnych na opóźnienie w okresie przedszpitalnym lub na stosowanie trombolizy.⁴⁵⁻⁵² W 6 badaniach interwencja polegała na połączonym programie edukacyjnym skierowanym do społeczności, ratowników medycznych i pracowników ochrony zdrowia, a w 2 innych badaniach działania edukacyjne były skierowane wyłącznie do społeczności. Jedynie w TLL Temple Foundation Stroke Project uwzględniono równoległą grupę kontrolną.^{50,51} Wszystkie badania miały układ porównujący stan przed interwencją i po niej. Stosowanie trombolizy zwiększyło się po szkoleniu w grupie poddanej interwencji w badaniu TLL, ale tylko do 6 miesięcy od zakończenia interwencji.⁵¹ Wskazuje to, że edukacja społeczeństwa powinna być podtrzymywana, aby utrzymać świadomość populacji dotyczącą udaru mózgu.

Szkoleniem należy objąć również ratowników medycznych i personel oddziałów ratunkowych w celu polepszenia rozpoznawania udaru mózgu i przyspieszenia przeniesienia chorego do szpitala.⁵³ Szkolenie ratowników medycznych zwiększa

ich wiedzę na temat udaru, poprawia umiejętności kliniczne i komunikowania się oraz zmniejsza opóźnienia w okresie przedszpitalnym.⁵⁴

Szkolenie studentów medycyny w zakresie podstawowej wiedzy na temat udaru podczas pierwszego roku zajęć wiąże się z dużym stopniem utrzymania tej wiedzy.⁵⁵ Wartość szkolenia podyplomowego jest uznawana powszechnie, ale programy szkoleń dla specjalistów w zakresie udaru są wciąż niejednolite w Europie. W celu przezwyciężenia tej niejednorodności i w celu zwiększenia liczby specjalistów dostępnych w opiece nad chorymi z udarem mózgu w niektórych krajach (np. we Francji i w Wielkiej Brytanii) opracowano i wdrożono krajowe programy szkoleń. W przeciwieństwie do tego pozostałe kraje opierają się na szkoleniu specjalizacyjnym w ramach programu specjalizacji z neurologii. W celu ujednolicenia szkolenia powołano European Masters' Programme for Stroke Medicine (<http://www.donau-uni.ac.at/en/studium/stroke-medicine/index.php>) oraz doroczne Stroke Summer Schools (<http://www.eso-stroke.org>).

System kierowania i transport chorych

Zalecenia

- Zaleca się natychmiastowy kontakt z pogotowiem ratunkowym i priorytetowe dyspozycje dla załóg karetek pogotowia (klasa II, poziom B).
- Zaleca się priorytetowy transport (poza szpitalem i w jego obrębie) z uprzednim poinformowaniem szpitala, do którego kierowany jest chory (klasa III, poziom B).
- Osoby z podejrzeniem udaru mózgu powinny być transportowane bez opóźnienia do najbliższego ośrodka z oddziałem udarowym, który może zapewnić bardzo wczesne leczenie (klasa III, poziom B).
- Zaleca się, aby dyspozytorzy i członkowie załóg pogotowia ratunkowego byli szkoleni w zakresie rozpoznawania udaru mózgu przy użyciu prostych badań, takich jak na przykład Face-Arm-Speech Test (klasa IV, dobra praktyka kliniczna [GCP]).
- Zaleca się natychmiastową wstępną ocenę kliniczną chorych w izbie przyjęć, ocenę neurologiczną i za pomocą badań laboratoryjnych

i obrazowych, dokładne rozpoznanie, podjęcie decyzji dotyczących leczenia i zastosowanie właściwego leczenia w szpitalu przyjmującym chorego (klasa III, poziom B).

- Powinno się rozważyć transport śmigłowcem z obszarów odległych lub wiejskich w celu poprawy dostępu do leczenia (klasa III, poziom C).
- Powinno się rozważyć użycie telemedycyny na obszarach odległych lub wiejskich (*gdzie nie ma oddziałów udarowych – przyp. red.*) w celu poprawy dostępu do leczenia (klasa II, poziom B).
- Zaleca się, aby pacjentów z podejrzeniem TIA kierować bez opóźnienia do poradni leczenia TIA lub do szpitala z oddziałem udarowym, który może zapewnić fachową ocenę i natychmiastowe leczenie (klasa III, poziom B).

Skuteczna opieka nad ofiarą udaru mózgu rozpoczyna się od uznania zarówno przez społeczeństwo, jak i przez osoby związane zawodowo z ochroną zdrowia,⁵⁶ że udar mózgu jest stanem nagłym, podobnie jak świeży zawał serca lub uraz. W praktyce jednak większość chorych z udarem niedokrwiennym nie otrzymuje rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rtPA) ponieważ nie dociera na czas do szpitala.^{22,36,57,58} Doraźna pomoc choremu ze świeżym udarem mózgu zależy od 4-stopniowego łańcucha:

- 1) szybkie dostrzeżenie objawów udaru i TIA oraz reakcja na te objawy
- 2) niezwłoczny kontakt z pogotowiem ratunkowym i priorytetowa dyspozycja dla karetki pogotowia
- 3) priorytetowy transport z poinformowaniem szpitala, który ma przyjąć chorego
- 4) natychmiastowa selekcja chorych w izbie przyjęć, ocena kliniczna i za pomocą badań laboratoryjnych i obrazowych, dokładne rozpoznanie i zastosowanie właściwego leczenia w szpitalu przyjmującym chorego.

Jeżeli podejrzewa się wystąpienie objawów udaru mózgu, pacjenci lub ich najbliżsi powinni wezwać pogotowie ratunkowe. System ratownictwa medycznego powinien dysponować elektronicznym, poddanym walidacji algorytmem pytań w celu rozpoznania udaru mózgu podczas

rozmowy telefonicznej.^{33,59} Dyspozytorzy pogotowia ratunkowego i ratownicy medyczni powinni być w stanie rozpoznać udar mózgu przy użyciu prostych narzędzi, takich jak Face-Arm-Speech Test.⁶⁰ Powinni również umieć zidentyfikować i dostarczyć właściwą pomoc pacjentom, którzy potrzebują natychmiastowej opieki z powodu wczesnych powikłań udaru lub stanów współistniejących, takich jak zaburzenia przytomności, napad padaczkowy, wymioty lub niestabilność hemodynamiczna.

Osoby, u których się podejrzewa udar mózgu, powinny być transportowane bez opóźnienia do najbliższego ośrodka z oddziałem udarowym, mogącym zapewnić bezzwłoczne leczenie. Priorytet w ocenie i w transporcie powinni mieć pacjenci, u których objawy udaru wystąpiły w ciągu poprzedzających 3 godzin.²⁰ W każdej społeczności należy utworzyć sieć oddziałów udarowych lub jeżeli oddziały takie nie są jeszcze dostępne – sieć ośrodków medycznych, które zapewnią zorganizowaną opiekę nad chorymi ze świeżym udarem mózgu; informacja o tym powinna być rozpowszechniona w populacji ogólnej, wśród pracowników ochrony zdrowia i w systemach ratownictwa medycznego.^{61,62}

Jeżeli lekarz otrzymuje wezwanie lub prośbę o konsultację od pacjenta z podejrzeniem udaru mózgu, powinien zalecić lub zorganizować transport chorego, najlepiej poprzez system ratownictwa medycznego, do najbliższego szpitala z oddziałem udarowym, który zapewnia zorganizowaną opiekę nad chorym ze świeżym udarem mózgu i prowadzi leczenie w bardzo wczesnym okresie. Dyspozytorzy pogotowia ratunkowego powinni poinformować oddział udarowy i opisać stan kliniczny chorego. Pacjentowi powinny towarzyszyć osoby bliskie, które mogą opisać początek zachorowania lub podać wywiad dotyczący wcześniejszych chorób.

W nielicznych badaniach interwencyjnych badano wpływ zmniejszenia opóźnienia od wystąpienia objawów do przybycia do szpitala na możliwość zastosowania bardzo wczesnego leczenia u większego odsetka chorych. Większość takich badań wykorzystała układ porównujący stan przed interwencją i po niej; nie były badaniami z randomizacją i z maskowaniem dotyczącym interwencji lub oceny wyników leczenia ani nie

obejmowały równoległej grupy kontrolnej.^{23,53} Rodzaje interwencji obejmowały programy edukacyjne i szkoleniowe, transport śmigłowcem, użycie telemedycyny oraz reorganizację protokołów postępowania przedszpitalnego i szpitalnego z chorymi ze świeżym udarem mózgu.

Bezpośrednie przekazanie pacjenta na oddział ratunkowy przez karetkę pogotowia lub system ratownictwa medycznego jest najszybszą metodą kierowania chorego.^{28,53,63-65} Transport śmigłowcem może skrócić czas od skierowania pacjenta do przybycia do szpitala^{66,67} i poprawia dostęp do leczenia trombolitycznego na terenach odległych i wiejskich⁶⁸. Na terenach mieszanych, wiejsko-miejskich, dystans do pokonania transportem lotniczym i drogowym można porównać przy użyciu prostych zasad.⁶⁹ Nie prowadzono badań, w których porównywano by transport lotniczy i drogowy jedynie u chorych z udarem mózgu. W jednym badaniu, dotyczącym głównie pacjentów po urazach, karetki zapewniały krótszy czas dotarcia do szpitala z odległości krótszej niż 10 mil (ok. 16 km) od szpitala; nawet przy niewielkim opóźnieniu w skierowaniu transportu lotniczego, był on szybszy tylko w przypadku odległości większych niż 45 mil (ok. 72 km).⁷⁰ Jedno badanie dotyczące ekonomii wykazało, że transport śmigłowcem pacjenta z podejrzeniem świeżego udaru mózgu w celu potencjalnego leczenia trombolitycznego jest efektywny kosztowo.⁷¹

Telemedycyna z użyciem dwukierunkowego sprzętu umożliwiającego prowadzenie wideokonferencji w celu zapewnienia usług medycznych lub pomocy personelowi medycznemu w odległych miejscach jest dostępną, sprawdzoną i rzetelną metodą ułatwiania podania trombolizy pacjentom w odległych lub wiejskich szpitalach, gdzie dotarcie na czas transportu lotniczego lub drogowego nie jest możliwe. Jakość leczenia, częstość powikłań oraz krótko- i długoterminowe wyniki leczenia są podobne u chorych ze świeżym udarem mózgu leczonych rtPA w miejscowym szpitalu dzięki konsultacji telemedycznej i u chorych leczonych w ośrodkach akademickich.⁷²⁻⁸¹

Aktywacja „kodu udarowego” jako specjalnej infrastruktury z bezpośrednim połączeniem z neurologiem zajmującym się leczeniem udaru na oddziale udarowym i z priorytetowym transferem pacjentów do tego ośrodka – jest skuteczną metodą zwiększenia odsetka pacjentów leczonych

trombolitycznie oraz zmniejszania opóźnień w okresie przedszpitalnym.^{82,83}

Niedawne badania prowadzone w społeczności i w populacji pacjentów leczonych w szpitalach wykazały duże ryzyko wystąpienia udaru mózgu bezpośrednio po TIA.^{6,84} Badania obserwacyjne wykazywały, że pilna ocena w poradni leczenia TIA i niezwłoczne podjęcie leczenia zmniejszają ryzyko wystąpienia udaru po TIA.^{85,86} Podkreśla to potrzebę pilnego kierowania pacjentów z TIA do specjalistycznej oceny i niezwłocznego leczenia.

Postępowanie doraźne

Zalecenia

- Zaleca się zorganizowanie przedszpitalnych i wewnątrzszpitalnych ścieżek i sposobów działania z chorymi ze świeżym udarem mózgu (klasa III, poziom C).
- Zaleca się wykonanie badań pomocniczych wymienionych w tabeli 3 (klasa IV, GCP).

Opóźnienie wewnątrzszpitalne może stanowić 16% czasu traconego od początku udaru mózgu do wykonania tomografii komputerowej (TK).²² Powody opóźnień wewnątrzszpitalnych to:

- 1) nietraktowanie udaru jako stanu nagłego
- 2) niewydolny transport w obrębie szpitala
- 3) opóźniona ocena lekarska
- 4) opóźnienie w wykonaniu badania obrazowego
- 5) niepewność co do stosowania leczenia trombolitycznego.^{20,21,24}

Ścieżki opieki nad chorym z udarem mogą umożliwić bardziej efektywną organizację opieki, chociaż wyniki metaanalizy nie wspierają ich rutynowego wdrażania.⁸⁷ Ścieżki takie mogą zmniejszyć opóźnienie w czasie upływającym od drzwi szpitala do dotarcia na oddział, od drzwi szpitala do wykonania badania obrazowego^{88,89}, od drzwi szpitala do rozpoczęcia podawania leku⁸⁹ oraz tam gdzie jest to uzasadnione – od drzwi szpitala do wykonania arteriografii.

Opieka nad chorym ze świeżym udarem mózgu musi integrować działania pogotowia ratunkowego, personelu oddziału ratunkowego i specjalistów w leczeniu udaru. W szybkim podjęciu leczenia istotna jest współpraca i komunikacja między pogotowiem ratunkowym, personelem od-

działu ratunkowego, radiologami, laboratorium klinicznym i neurologami.⁹⁰⁻⁹² Stwierdzono, że integracja załóg pogotowia ratunkowego i personelu oddziału ratunkowego zwiększa częstość stosowania leczenia trombolitycznego.⁹³ Szpitale, w których pacjenci nie są przenoszeni bezpośrednio na oddział udarowy, powinny wdrożyć system umożliwiający oddziałowi ratunkowemu jak najszybsze poinformowanie zespołu leczenia świeżego udaru mózgu. Wykazano, że rutynowe informowanie lekarzy oddziału ratunkowego lub lekarzy zajmujących się udarem mózgu podczas transportu chorego do szpitala wiąże się ze zmniejszeniem opóźnienia wewnątrzszpitalnego,^{82,94-96} ze zwiększeniem częstości stosowania leczenia trombolitycznego,^{93,94} krótszym czasem pobytu w szpitalu⁹⁶ i ze zmniejszoną śmiertelnością szpitalną⁹³.

W celu szybkiej selekcji chorych niezbędne jest posiadanie narzędzia rozpoznawania udaru o dużej dokładności diagnostycznej;⁹⁷ problemem mogą być choroby naśladujące udar mózgu, takie jak migrena lub napad padaczkowy^{98,99}. Narzędzia rozpoznawania udaru mózgu, takie jak Face-Arm-Speech Test oraz Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) mogą pomóc w prawidłowym rozpoznawaniu udaru mózgu przez personel oddziału ratunkowego.^{60,98,100}

Neurolog lub lekarz specjalizujący się w leczeniu udaru mózgu powinni być zaangażowani w leczenie chorych ze świeżym udarem mózgu i powinni być osiągalni na oddziale ratunkowym.⁹⁹ W 2 przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych badaniach porównano opiekę świadczoną przez neurologa z opieką lekarza niemającego specjalizacji z neurologii i stwierdzono, że neurologzy wykonują więcej badań pomocniczych i są one droższe, ale śmiertelność szpitalna i 90-dniowa ich pacjentów jest mniejsza oraz w mniejszym stopniu są oni niezdolni do samodzielnego funkcjonowania przy wypisaniu ze szpitala.^{101,102} Może to jednak nie być prawdą w przypadku innych krajów, takich jak Wielka Brytania, w których większość lekarzy specjalizujących się w leczeniu udaru mózgu nie jest neurologami, ale mimo to mają bardzo duże umiejętności w postępowaniu z chorymi na TIA i udar mózgu.

Reorganizacja oddziałów udarowych może pomóc uniknąć „wąskich gardeł” i niepotrzeb-

Tabela 3. Pilne badania pomocnicze u chorych ze świeżym udarem mózgu

u wszystkich chorych

- 1) badanie obrazowe mózgu: TK lub MR
- 2) EKG
- 3) badania laboratoryjne
 - morfologia krwi z rozmazem i liczbą płytek krwi, czas protrombinowy lub INR, czas częściowej tromboplastyny
 - stężenia elektrolitów i glukozy w surowicy
 - białko C-reaktywne lub OB
 - biochemiczne wskaźniki czynności wątroby i nerek

w razie wskazań

- 4) badanie ultrasonograficzne metodą *duplex* tętnic zewnątrzczaszkowych i wewnątrzczaszkowych
- 5) angiografia MR lub angiografia TK
- 6) MR techniką dyfuzyjną i perfuzyjną lub perfuzyjna TK
- 7) echokardiografia (przezskładowa lub przezprzełykowa)
- 8) zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej
- 9) pulsoksymetria i gazometria krwi tętniczej
- 10) nakłucie lędźwiowe
- 11) EEG
- 12) przesiewowe badanie toksykologiczne

nego transportu w obrębie szpitala. Urządzenia służące do badań obrazowych mózgu powinny być przemieszczone w pobliże lub na oddział udarowy, lub na oddział ratunkowy, a chorzy z udarem mózgu powinni mieć priorytet w dostępie do badań.⁹⁰ Tak szybko jak to możliwe, powinno się informować neuroradiologów.⁹⁰ W fińskim badaniu stwierdzono znaczące skrócenie opóźnień wewnątrzszpitalnych po przemieszczeniu skanera TK w pobliże szpitalnego oddziału ratunkowego i poprzez wdrożenie systemu wcześniejszego powiadamiania.⁹⁵ Leczenie trombolityczne należy rozpocząć w pracowni TK lub w pobliżu skanera. Sala do arteriografii powinna być łatwo dostępna, jeżeli wymagane jest leczenie wewnątrznaczyniowe.

Powinny być dostępne pisemne protokoły leczenia chorych ze świeżym udarem mózgu; ośrodki wykorzystujące takie protokoły mają większy odsetek pacjentów poddanych leczeniu trombolitycznemu.⁹³ Wdrożenie schematu ciągłej poprawy jakości może również zmniejszyć opóźnienia wewnątrzszpitalne.^{81,103} Należy zdefiniować wskaź-

niki wzorcowe i mierzyć je w poszczególnych instytucjach; ostatnio opracowano je dla regionalnych sieci i dla krajów. Minimalnym wymogiem jest monitorowanie czasu od drzwi szpitala do wykonania badania obrazowego i od drzwi szpitala do podjęcia leczenia.

Chociaż jedynie mniejszość chorych z udarem mózgu zgłasza się w stanie bezpośredniego zagrożenia życia, to wielu ma istotne nieprawidłowości fizjologiczne lub choroby współistniejące. Trzeba wcześniej rozpoznawać objawy podmiotowe i przedmiotowe, które mogą prognozować późniejsze powikłania, takie jak zawał powodujący ciasnotę śródczaszkową, krwawienie lub nawrót udaru oraz choroby internistyczne, takie jak przełom nadciśnieniowy, współistniejący zawał serca, zachyłkowe zapalenie płuc lub niewydolność serca albo nerek. Nasilenie udaru powinno być oceniane przez wyszkolony personel za pomocą skali udarowej Narodowych Instytutów Zdrowia (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS).¹⁰⁴

Wstępne badanie powinno uwzględniać:

- 1) obserwację sposobu oddychania i czynności płuc
- 2) wczesne objawy dysfagii, najlepiej przy użyciu sprawdzonego formularza oceny¹⁰⁵
- 3) ocenę współistniejącej choroby serca
- 4) pomiar ciśnienia tętniczego i częstotliwości rytmu serca
- 5) określenie wysycenia krwi tętniczej tlenem za pomocą pulsoksymetru w zakresie podcierwieni (jeżeli jest dostępny).

Jednocześnie należy pobrać próbki krwi w celu wykonania badań biochemicznych, pomiaru stężenia glukozy, układu krzepnięcia i morfologii krwi; należy założyć dostęp do żyły. Badanie powinno być uzupełnione wywiadem lekarskim, który powinien objąć czynniki ryzyka udaru mózgu i choroby serca, stosowane leki, stany, które mogą predysponować do powikłań krwotocznych oraz objawy stanów naśladujących udar mózgu. Ważnych wskazówek, szczególnie u młodych pacjentów, może dostarczyć wywiad dotyczący używania narkotyków, stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, zakażeń, urazów lub migreny.

Organizacja leczenia chorych z udarem mózgu i oddziały udarowe

Zalecenia

- Wszyscy chorzy z udarem mózgu powinni być leczeni na oddziałach udarowych (klasa I, poziom A).
- Zaleca się, aby system ochrony zdrowia zapewniał wszystkim chorym ze świeżym udarem mózgu dostęp do zaawansowanej technologicznie opieki medycznej i operacyjnej w razie potrzeby (klasa III, poziom B).
- Zaleca się rozwijanie ośrodków klinicznych, w tym telemedycyny, w celu poszerzania dostępu do opartej na nowoczesnych technologiach wyspecjalizowanej opieki nad chorymi z udarem mózgu (klasa II, poziom B).

Zapewnienie świadczeń zdrowotnych związanych z udarem mózgu

Wszyscy chorzy ze świeżym udarem mózgu wymagają specjalistycznej wielodyscyplinarnej opieki zapewnianej na oddziale udarowym, a wybrani pacjenci będą wymagali dodatkowych interwencji opartych na zaawansowanej technologii. Świadczeniodawcy muszą stworzyć infrastrukturę w celu podejmowania tych interwencji u wszystkich pacjentów, którzy ich potrzebują: jedynym powodem wykluczenia pacjenta z opieki na oddziale udarowym jest sytuacja, w której stan pacjenta nie uzasadnia aktywnego postępowania. Niedawne dokumenty uzgodnieniowe zdefiniowały role podstawowych i referencyjnych ośrodków leczenia udaru mózgu (tab. 4).

Podstawowe ośrodki leczenia udaru mózgu definiuje się jako ośrodki z personelem, infrastrukturą, wiedzą i programami, które są wystarczające do zapewnienia prawidłowego rozpoznania i leczenia większości chorych z udarem mózgu. Niektórzy pacjenci z rzadkimi chorobami, złożonym udarem mózgu lub chorobą wielonarządową mogą wymagać bardziej wyspecjalizowanej opieki i zasobów, które nie są dostępne w podstawowych ośrodkach leczenia udaru mózgu.

Referencyjne oddziały udarowe definiuje się jako ośrodki zapewniające prawidłowe rozpoznanie i leczenie większości chorych z udarem mózgu, jak również opartą na zaawansowanej technologii opiekę zachowawczą i operacyjną (nowe metody

Tabela 4. Zalecane wymagania stawiane ośrodkom leczącym chorych na udar mózgu

Podstawowy ośrodek leczenia udaru mózgu	Referencyjny ośrodek leczenia udaru mózgu
TK głowy dostępna przez całą dobę	MR/angiografia MR/angiografia TK
ustalone wytyczne leczenia udaru i procedury postępowania, w tym leczenia trombolitycznego przez 24 h/d i 7 dni w tygodniu	echokardiografia przezprzełykowa angiografia naczyń mózgowych przezczaszkowe badanie dopplerowskie
ścisła współpraca neurologów, internistów i specjalistów w zakresie rehabilitacji	badanie ultrasonograficzne metodą <i>duplex</i> z zakodowanym na kolorowo przepływem tętnic zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych
specjalnie wyszkolony personel pielęgniarski	specjalistyczne konsultacje neuroradiologa, neurochirurga i chirurga naczyniowego (w tym za pomocą sieci telemedycznych)
wczesna wielodyscyplinarna rehabilitacja, obejmująca rehabilitację mowy, terapię zajęciową i fizjoterapię	chirurgiczne leczenie tętnic szyjnych
badania neurosonologiczne dostępne całą dobę (badanie dopplerowskie tętnic zewnątrzczaszkowych)	angioplastyka i wszczepianie stentów
dostęp do echokardiografii przezklatkowej	automatyczne monitorowanie pulsoksymetrii i ciśnienia tętniczego
możliwość wykonania badań laboratoryjnych (w tym układu krzepnięcia)	ustalona sieć usług rehabilitacyjnych w celu zapewnienia ciągłości opieki, w tym współpraca z zewnętrznym ośrodkiem rehabilitacyjnym
możliwość monitorowania ciśnienia tętniczego, wysycenia krwi tętniczej tlenem, stężenia glukozy we krwi i temperatury ciała	
automatyczne przyłóżkowe monitorowanie EKG	

diagnostyczne i rehabilitacyjne, wyspecjalizowane badania, automatyczne monitorowanie wielu wskaźników fizjologicznych, radiologia interwencyjna, chirurgia naczyniowa, neurochirurgia).

Zaleca się zorganizowanie sieci klinicznych przy użyciu telemedycyny w celu ułatwienia dostępu do opcji leczenia uprzednio niedostępnych w odległych szpitalach. Podawanie rtPA podczas konsultacji z wykorzystaniem telemedycyny jest możliwe technicznie i bezpieczne.¹⁰⁷ W sieciach klinicznych stosujących systemy telemedyczne częściej stosuje się rtPA^{80,108} oraz osiąga się lepszą opiekę nad chorymi z udarem i lepsze kliniczne wyniki leczenia⁸⁰.

Opieka na oddziale udarowym

Uaktualniony przegląd systematyczny potwierdził istotne zmniejszenie liczby zgonów (bezwzględne zmniejszenie o 3%), niezdolności do samodzielnego funkcjonowania (wzrost o 5% odsetka osób, które przeżyły i są niezależne od otoczenia) oraz potrzeby sprawowania opieki instytucjonalnej (zmniejszenie o 2%) u pacjentów leczonych na oddziale udarowym w porównaniu z osobami leczonymi na oddziałach ogólnych. Wydaje się, że korzyść z leczenia na oddziale udarowym odnoszą wszystkie grupy pacjentów, niezależnie od

płci, wieku, podtypu udaru i jego nasilenia.^{61,109} Wyniki te zostały potwierdzone w dużych badaniach obserwacyjnych prowadzonych w warunkach codziennej praktyki.¹¹⁰⁻¹¹² Chociaż opieka na oddziale udarowym jest droższa niż leczenie na ogólnym oddziale neurologicznym lub internistycznym, to zmniejsza wydatki na leczenie pacjenta w szpitalu po ostrym okresie udaru^{113,114} i jest efektywna kosztowo¹¹⁵⁻¹¹⁸.

Oddział udarowy jest wyodrębnioną częścią oddziału szpitalnego, która zajmuje się wyłącznie lub prawie wyłącznie opieką nad chorymi z udarem mózgu, a jej personel stanowi wyspecjalizowany i wielodyscyplinarny zespół.⁶¹ Podstawowymi dyscyplinami w obrębie zespołu są: opieka lekarska, opieka pielęgniarska, fizjoterapia, terapia zajęciowa, terapia mowy i języka oraz pomoc społeczna.¹¹⁹ Wielodyscyplinarny zespół powinien pracować w sposób skoordynowany na regularnych spotkaniach, podczas których planuje się opiekę nad chorym. Należy zapewnić regularne kształcenie i szkolenie personelu.¹¹⁹ Typowymi składowymi opieki sprawowanej na oddziałach udarowych w badaniach klinicznych¹¹⁹ były:

- 1) ocena kliniczna i rozpoznawanie uwzględniające badanie obrazowe (TK, rezonans magnetyczny [RM]) oraz wczesna ocena potrzeb w zakresie opieki pielęgniarskiej i leczenia

- 2) wczesne leczenie, składające się z szybkiego uruchamiania pacjenta, zapobiegania powikłaniom, leczenia niedotlenienia, hiperglikemii, gorączki i odwodnienia
- 3) ciągła rehabilitacja, obejmująca skoordynowaną opiekę wielodyscyplinarnego zespołu i wczesna ocena potrzeb chorego po wypisaniu ze szpitala.

Zarówno podstawowe, jak i referencyjne oddziały leczenia świeżego udaru mózgu przyjmują pacjentów w ostrym okresie choroby i kontynuują leczenie przez kilka dni. Oddziały rehabilitacji poudarowej przyjmują pacjentów po upływie 1–2 tygodni i kontynuują leczenie oraz rehabilitację w razie potrzeby przez kilka tygodni. Większość danych naukowych dotyczących skuteczności tych oddziałów pochodzi z badań klinicznych nad referencyjnymi oddziałami udarowymi i oddziałami rehabilitacji poudarowej.^{61,120} Ruchome zespoły leczenia udaru, które zapewniają opiekę nad chorymi z udarem i ich leczenie na różnych oddziałach szpitalnych prawdopodobnie nie wpływają na istotne wyniki leczenia i nie mogą być zalecane.¹²¹ Zespoły takie organizowano zwykle w szpitalach, w których nie było oddziałów udarowych.

Wielkość oddziału udarowego powinna być wystarczająca do zapewnienia specjalistycznej wielodyscyplinarnej opieki w ciągu całego pobytu w szpitalu. Mniejsze szpitale mogą osiągnąć ten cel poprzez stworzenie jednego oddziału złożonej opieki, ale w większych szpitalach konieczne może być stworzenie ścieżki opieki nad chorym uwzględniającej oddzielne oddziały leczenia świeżego udaru oraz rehabilitacji poudarowej.

Diagnostyka

Diagnostyczne badania obrazowe

Zalecenia

- U chorych z podejrzeniem TIA lub udaru mózgu zaleca się pilne wykonanie TK głowy (klasa I) lub alternatywnie RM (klasa II) (poziom A).
- Jeżeli wykonuje się RM, to zaleca się włączenie do programu badania techniką dyfuzyjną (DWI) oraz sekwencji echa gradientowego w czasie T2*-zależnym (klasa II, poziom A).
- U pacjentów z TIA, z niewielkim udarem mózgu lub z wczesną samoistną poprawą zaleca

się niezwłoczne wykonanie zestawu badań diagnostycznych, w tym pilnego badania naczyniowego (ultrasonografia, angio-TK lub angio-MR) (klasa I, poziom A).

Badanie obrazowe mózgu i zaopatrujących go naczyń jest kluczowe w ocenie chorych z udarem mózgu lub TIA. Badanie obrazowe mózgu odróżnia udar niedokrwienny od krwotoku wewnątrzczaszkowego i chorób naśladujących udar oraz ukazuje rodzaj, a często również i przyczynę udaru; może również pomóc w odróżnieniu nieodwracalnie uszkodzonych tkanek od obszarów, które mogą wrócić do stanu prawidłowego, co ukierunkowuje leczenie doraźne i dalsze oraz może pomóc w przewidywaniu wyniku leczenia. Badanie naczyniowe może wskazać miejsce i przyczynę niedrożności tętniczej oraz pozwala wyróżnić pacjentów obciążonych dużym ryzykiem nawrotu udaru.

Zasady ogólne

Chorzy z udarem powinni mieć zdecydowany priorytet w dostępie do badania obrazowego mózgu w porównaniu z innymi pacjentami, ponieważ czas odgrywa u nich kluczową rolę. U chorych z podejrzeniem TIA lub udaru mózgu badania ogólne i neurologiczne, po którym następuje diagnostyczne badanie obrazowe, muszą być wykonane natychmiast po przybyciu do szpitala, tak aby można było niezwłocznie rozpocząć leczenie. Badania u chorych na TIA są równie pilne, ponieważ do 10% tych pacjentów dozna udaru mózgu w ciągu kolejnych 48 godzin. Niezwłoczny dostęp do badania obrazowego może być ułatwiony przez wcześniejsze poinformowanie i dzięki dobrej komunikacji z pracownią badań obrazowych: Oddziały udarowe powinny blisko współpracować z pracownią badań obrazowych w celu zaplanowania najlepszego wykorzystania zasobów.

Diagnostyczne badanie obrazowe musi być czułe i swoiste w wykrywaniu zaburzeń związanych z udarem mózgu, szczególnie we wczesnym okresie udaru. Powinno dostarczać wiarygodnych obrazów i powinno być technicznie możliwe do wykonania u chorych ze świeżym udarem mózgu. Szybka ukierunkowana ocena neurologiczna pomaga w ustaleniu techniki obrazowania, która

powinna być użyta. Przy wykonywaniu badań obrazowych należy uwzględnić stan chorego;¹²² na przykład nawet do 45% chorych na ciężki udar mózgu może nie tolerować badania MR ze względu na stan kliniczny i przeciwwskazania¹²³⁻¹²⁵.

Badania obrazowe u chorych ze świeżym udarem mózgu

Pacjenci przyjęci w ciągu 3 godzin od początku udaru mogą być kandydatami do dożylnego leczenia trombolitycznego;¹²⁶ TK zwykle wystarcza, aby zakwalifikować chorego do rutynowej trombolizy. Pacjenci zgłaszający się później mogą być kandydatami do badań klinicznych nad wydłużonym oknem czasowym do leczenia trombolitycznego lub nad innymi eksperymentalnymi strategiami reperfuzji.

Przeglądowa TK jest szeroko dostępna, w wiarygodny sposób wykrywa większość stanów naśladujących udar mózgu i odróżnia świeży udar niedokrwienny od krwotocznego w ciągu pierwszych 5–7 dni od zachorowania.¹²⁷⁻¹²⁹ Niezwłoczne wykonanie TK jest najbardziej efektywną kosztowo strategią obrazowania u chorych ze świeżym udarem mózgu,¹³⁰ ale nie jest ona czuła w przypadku starego krwotoku. W wykrywaniu wczesnych zmian niedokrwiennych TK jest mniej czuła od RM, ale równie swoista.¹³¹ U $2/3$ chorych z umiarkowanym lub ciężkim udarem mózgu ma widoczne zmiany niedokrwienne w ciągu pierwszych kilku godzin po zachorowaniu,¹³¹⁻¹³⁵ ale u nie więcej niż 50% pacjentów z niewielkim udarem widoczna jest odpowiedzialna za objawy zmiana niedokrwienna w TK, zwłaszcza w ciągu pierwszych kilku godzin po zachorowaniu.¹³⁶ Szkolenie w zakresie identyfikowania wczesnych zmian niedokrwiennych w TK^{135,137,138} oraz wykorzystanie systemów oceny punktowej¹³⁴ poprawiają wykrywanie wczesnych zmian niedokrwiennych.

Wczesne zmiany stwierdzane w TK w udarze niedokrwiennym obejmują zmniejszone pochłanianie promieniowania przez tkanki, obrzęk tkanek ze zmniejszeniem objętości przestrzeni zawierających płyn mózgowo-rdzeniowy oraz zwiększenie pochłaniania w obrębie tętnicy, które wskazuje z dużą swoistością na obecność zakrzepu w świetle naczynia.¹³⁹ TK jest bardzo swoista we wcze-

snym rozpoznaniu niedokrwiennego uszkodzenia mózgu.^{132,140,141} Obecność wczesnych cech niedokrwienia w TK nie powinna wykluczać pacjentów z leczenia trombolitycznego w ciągu pierwszych 3 godzin po zachorowaniu, chociaż pacjenci z hipodensyjną zmianą niedokrwienną, której wielkość przekracza $1/3$ obszaru zaopatrywanego przez tętnicę mózgu środkową mogą odnosić mniejsze korzyści z trombolizy.^{126,134,135,142,143}

Niektóre ośrodki wolą stosować RM jako rutynowe badanie pierwszego rzutu w świeżym udarze mózgu. RM z techniką dyfuzyjną (DWI) ma przewagę dzięki większej czułości w wykrywaniu wczesnych zmian niedokrwiennych niż TK.¹³¹ Ta większa czułość jest szczególnie przydatna w rozpoznawaniu udaru mózgu w tylnym kręgu naczyń oraz zawałów zatokowych i niewielkich zawałów korowych. RM może również wykrywać małe i stare krwotoki w dłuższym okresie dzięki badaniu w sekwencjach echa gradientowego (T2*).¹⁴⁴ DWI może jednak dać wynik ujemny u chorych z definitywnym udarem.¹⁴⁵

Ograniczenie dyfuzji w DWI mierzone współczynnikiem pozornej dyfuzji (ADC) nie jest w 100% swoiste dla niedokrwiennego uszkodzenia mózgu. Chociaż tkanka wykazująca nieprawidłowy sygnał w DWI często przechodzi w strefę zawału, to może również wrócić do stanu prawidłowego, co wskazuje, że DWI pokazuje nie tylko trwale uszkodzoną tkankę.^{146,147} Tkanka z tylko nieznacznie zmniejszonymi wartościami ADC może być trwale uszkodzona; nie ma jak dotąd wiarygodnego progu ADC, który różnicowałby tkankę martwą od wciąż żywej.^{148,149} Inne sekwencje RM (T2-zależne, FLAIR, T1-zależne) są mniej czułe we wczesnym wykrywaniu niedokrwiennego uszkodzenia mózgu.

RM jest szczególnie ważny u chorych ze świeżym udarem mózgu z nietypowymi objawami, z odmianami udaru i z rzadkimi przyczynami udaru albo u chorych, u których się podejrzewa stan naśladujący udar, ale nie wyjaśniono tego w TK. Jeżeli się podejrzewa rozwarstwienie tętnicy, to do wykrycia krwaka śródściennego konieczne jest badanie RM szyi w sekwencjach T1-zależnych z supresją tłuszczu.

RM jest mniej przydatny u chorych pobudzonych lub u tych, którzy mogą wymiotować i się zachłusnąć. W razie konieczności podczas wykonywania badania obrazowego powinny być kon-

tynuowane doraźne działania podtrzymujące życie, ponieważ u chorych (zwłaszcza z ciężkim udarem) może dojść do niedotlenienia w pozycji leżącej na plecach podczas obrazowania.¹²⁵ Ryzyko zachłyśnięcia jest zwiększone u znaczącego odsetka pacjentów, którzy nie są w stanie chronić dróg oddechowych.

Obrazowanie perfuzji za pomocą TK lub MR oraz angiografia mogą być stosowane u wybranych chorych z udarem niedokrwiennym (np. przy niejasnym oknie czasowym, przy przyjęciu późno po zachorowaniu) w celu ułatwienia decyzji o tym czy stosować trombolizę, chociaż nie ma jednoznacznych danych na to, że pacjenci z określoną postacią perfuzji mają większe lub mniejsze szanse na odniesienie korzyści z leczenia trombolitycznego.¹⁵⁰⁻¹⁵³ Wybrani pacjenci z niedrożnością tętnicy w odcinku wewnątrzczaszkowym mogą być kandydatami do trombolizy dotętniczej, chociaż dowody wspierające takie postępowanie są ograniczone.^{154,155} Pacjenci z niedrożnością zarówno tętnicy szyjnej wewnętrznej, jak i tętnicy mózgu środkowej mają mniejsze szanse na powrót do zdrowia po trombolizie dożylną niż pacjenci z izolowanymi niedrożnościami w obrębie tętnicy mózgu środkowej.¹⁵⁶ U pacjentów z niedrożnością w obrębie pnia tętnicy mózgu środkowej, częstotliwość poważnych zwężeń w wewnątrzczaszkowym odcinku tętnic szyjnych jest duża.^{157,158}

Niedopasowanie między objętością tkanek mózgu z krytyczną hipoperfuzją (które mogą powrócić do stanu prawidłowego po reperfuzji) a objętością tkanki zmienionej zawałowo (która nie wraca do stanu prawidłowego nawet po reperfuzji) można z umiarkowaną rzetelnością oceniać za pomocą MR techniką dyfuzyjną i perfuzyjną,¹⁵⁹ ale jeszcze nie udowodniona, że ta strategia poprawia wyniki leczenia trombolitycznego w okresie do 9 godzin.¹⁶⁰ Nie ma zgody co do tego, w jaki sposób najlepiej identyfikować nieodwracalne niedokrwiennie uszkodzenie mózgu i jak definiować krytyczne upośledzenie przepływu krwi.^{150,153,161} Ilościowa ocena perfuzji w MR nastęrcza problemów,¹⁶² istnieją bardzo zróżnicowane powiązania między parametrami perfuzji a klinicznymi i radiologicznymi wynikami leczenia.¹⁵⁰ Zmniejszenie mózgowego przepływu krwi w TK wiąże się z następczym uszkodzeniem tkanek,^{151,152} ale terapeutyczna wartość obrazowania perfuzji w TK nie jest jeszcze ustalona. Chociaż poszerze-

nie strefy zawału może występować u dużej części pacjentów z niedopasowaniem, to nawet 50% chorych bez niedopasowania może również wykazywać poszerzenie strefy zawału i w związku z tym mogliby odnieść korzyść z uratowania części tkanek.^{153,163} Niedopasowanie „obrazowo/kliniczne”, tzn. niedopasowanie między zasięgiem zmiany widocznym w DWI lub w TK i zakresem uszkodzenia, którego można oczekiwać na podstawie nasilenia deficytu neurologicznego, dało również mieszane wyniki.^{164,165} Ani obrazowanie perfuzji w TK lub MR, ani pojęcie „niedopasowania” nie mogą być zatem zalecane w rutynowym podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia.

Mikrokrwotoki są obecne w sekwencjach T2* RM nawet u 60% chorych z udarem krwotocznym i są związane ze starszym wiekiem, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, leukoarajozą, udarem zatokowym i z angiopatią skrobiawiczą.¹⁶⁶ Zapadalność na dający objawy kliniczne krwotok wewnątrzczaszkowy w następstwie trombolizy u chorych z udarem niedokrwiennym nie była zwiększona u osób z mikrokrwotokami mózgowymi w wykonanym przed leczeniem badaniu MR w sekwencjach T2*.¹⁶⁷

Obrazowanie naczyń powinno być wykonywane szybko w celu wykrycia pacjentów z poważnym i dającym objawy zwężeniem tętnicy, którzy mogliby odnieść korzyść z endarterektomii lub angioplastyki. Szeroko dostępne są nieinwazyjne ultrasonograficzne badania *duplex* z kodowanym na kolorowo przepływem w tętnicach zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych, angiografia TK i angiografia MR ze środkiem cieniującym. Metody te są względnie pozbawione ryzyka, podczas gdy angiografia dotętnicza jest obciążona 1–3% ryzykiem wywołania udaru mózgu u chorych z objawowymi zwężeniami tętnic szyjnych.^{168,169} Cyfrowa angiografia subtrakcyjna może być konieczna w niektórych sytuacjach, na przykład wówczas gdy inne badania nie przyniosły rozstrzygających wyników.

Zwężenie tętnic szyjnych może być uwidocznione w ultrasonografii tętnic szyjnych, angiografii MR lub angiografii TK. Przeglądy systematyczne i metaanaliza oparta na danych indywidualnych pacjentów wskazują, że angiografia MR ze środkiem kontrastowym jest najczulszą i najbardziej swoistą nieinwazyjną metodą obrazowania zwężenia tętnicy szyjnej; nieznacznie ustępują jej ultrasonograficzne badanie dopplerowskie, a naj-

mniej rzetelna jest angiografia RM bez środka cieniującego.^{170,171}

Niektóre dane wskazują, że TIA i niewielkie udary w zakresie krążenia kręgowo-podstawnego wiążą się z dużym ryzykiem nawrotu udaru mózgu.¹⁷² Zewnątrzczaszkowe badanie ultrasonograficzne tętnic kręgowych jest przydatne, ale wewnątrzczaszkowe badanie ultrasonograficzne układu kręgowo-podstawnego może dać mylące wyniki ze względu na małą swoistość. Ograniczone dane wskazują, że angiografia MR ze środkiem cieniującym i angiografia TK dają lepsze nieinwazyjne zobrazowanie wewnątrzczaszkowych odcińków tętnic kręgowych i tętnicy podstawnej.¹⁷³

W przeciwieństwie do innych metod obrazowania badanie ultrasonograficzne jest szybkie, nieinwazyjne i może być wykonywane przy użyciu urządzeń przenośnych. Można je zatem wykonać u chorych, którzy nie są w stanie współpracować przy angiografii RM lub angiografii TK.¹⁵⁸ Jednak samo badanie dopplerowskie dostarcza jedynie ograniczonych informacji, zależy od doświadczenia badającego i wymaga sprawnego wykonawcy; ponadto umożliwia powtarzane pomiary przy łóżku chorego.

Przezczaszkowe ultrasonograficzne badanie dopplerowskie jest przydatne w rozpoznawaniu nieprawidłowości dużych tętnic mózgowych na podstawie czaszki. Jednak u 7–20% chorych ze świeżym udarem mózgu, szczególnie u osób starszych i tych z określonych grup etnicznych nie ma wystarczającego okna akustycznego.^{174,175} Problem ten może być znacznie ograniczony poprzez stosowanie ultrasonograficznych środków cieniujących, które umożliwiają również badanie perfuzji w ostrym okresie udaru^{176–178} oraz ciągle monitorowanie mózgowych odpowiedzi hemodynamicznych¹⁷⁹. Połączenie metod ultrasonograficznych i angiografii MR daje znakomite wyniki, równe cyfrowej angiografii subtrakcyjnej.¹⁸⁰ Reaktywność naczyń mózgowych i autoregulacja naczyń mózgowych są upośledzone u chorych ze zwężeniami tętnic zewnątrzmożgowych (szczególnie ze zwężeniem lub niedrożnością tętnicy szyjnej) i z niewystarczającym krążeniem obocznym, a osoby te są obciążone zwiększonym ryzykiem nawrotu udaru mózgu.^{181,182} Przezczaszkowe badanie dopplerowskie jest jedyną techniką, która wykrywa krążący wewnątrzczaszkowy materiał zatorowy,¹⁸³ szczególnie częsty u pacjentów

z chorobą dużych tętnic. U pacjentów z objawowymi zwężeniami tętnicy szyjnej jest on silnym niezależnym czynnikiem rokowniczym wczesnego nawrotu udaru mózgu i TIA¹⁸⁴ i był wykorzystywany jako zastępczy wskaźnik w ocenie leków przeciwplatekcyjnych¹⁸⁵. Wykrywanie mikropęcherzyków w przezczaszkowym badaniu dopplerowskim może być wykorzystane do identyfikowania przebiegu prawo-lewego, który wynika głównie z drożnego otworu owalnego (PFO)¹⁸⁶.

Badania obrazowe u chorych na TIA, niewielki udar mózgu niepowodujący niesprawności oraz udar mózgu z samoistnym powrotem do zdrowia

Chorzy zgłaszający się z TIA są obarczeni dużym ryzykiem wczesnego nawrotu udaru (do 10% w ciągu pierwszych 48 godzin).¹⁸⁷ Wymagają oni zatem pilnej diagnostyki klinicznej w celu leczenia towarzyszących ogólnych nieprawidłowości, modyfikacji aktywnych czynników ryzyka oraz wykrycia swoistych przyczyn poddających się leczeniu, zwłaszcza zwężenia tętnic i innych źródeł zatorowości. Obrazowanie naczyń jest priorytetem u pacjentów z TIA lub z niewielkim udarem, w większym stopniu niż u pacjentów z dużym udarem, u których leczenie operacyjne nie przyniesie korzyści krótkoterminowych. Niezwłoczne leczenie profilaktyczne zmniejszy liczbę udarów, niesprawności i liczbę zgonów.^{86,188} Do identyfikacji pacjentów obciążonych szczególnie dużym ryzykiem można wykorzystać proste systemy punktowe.¹⁸⁷ Chorzy na niewielki, niepowodujący niesprawności udar mózgu oraz ci, u których występuje szybka samoistna poprawa, są również obciążeni dużym ryzykiem nawrotu udaru.⁵⁸

Pacjenci z bardzo różnymi zaburzeniami mózgowymi mogą się zgłaszać z przemijającymi ubytkowymi objawami neurologicznymi, które są nie do odróżnienia od TIA. TK w sposób wiarygodny wykrywa niektóre z tych chorób (np. krwotok śródmózgowy, krwiak podtwardówkowy, guzy),¹³⁰ ale niektóre (np. stwardnienie rozsiane, zapalenie mózgu, niedotlenieniowe uszkodzenie mózgu itd.) są lepiej widoczne w badaniu MR, a jeszcze innych (np. ostre zaburzenia metaboliczne) w ogóle nie można uwidoczniać. Krwotok wewnątrzczaszkowy jest rzadką przyczyną TIA.

20–50% chorych na TIA ma świeże zmiany niedokrwiennie w DWI.^{145,189,190} Pacjenci ci są obciążeni zwiększonym ryzykiem wczesnego nawrotu udaru powodującego niesprawność.¹⁹⁰ Nie ma jednak obecnie danych na to, że DWI jest lepszym predykatorem udaru niż kliniczne punktowe skale oceny.¹⁹¹ Ryzyko nawrotu udaru powodującego niesprawność jest również zwiększone u chorych na TIA i z zawałem w TK.¹⁹²

Zdolność DWI do identyfikowania małych uszkodzeń niedokrwiennych może być szczególnie przydatna u chorych, którzy zgłaszają się późno, lub u pacjentów z łagodnym udarem niepowodującym niesprawności, u których ustalenie rozpoznania na podstawie obrazu klinicznego może być trudne.¹³¹ RM w sekwencjach T2* jest jedyną wiarygodną metodą wykrywającą krwotok po upływie ostrego okresu, kiedy krew nie jest już widoczna w TK.¹⁴⁴

Inne badania diagnostyczne

Zalecenia

- U chorych ze świeżym udarem mózgu i TIA zaleca się wczesną ocenę kliniczną, która obejmuje parametry fizjologiczne oraz rutynowe badania krwi (klasa I, poziom A).
- U wszystkich chorych z udarem mózgu i TIA zaleca się określoną kolejność wykonywania badań krwi (tab. 3 i 5).
- Zaleca się wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG u wszystkich chorych ze świeżym udarem mózgu i TIA. Ponadto zaleca się ciągle monitorowanie EKG u chorych z udarem niedokrwiennym i TIA (klasa I, poziom A).
- U chorych z udarem mózgu i TIA badanych po upływie ostrego okresu choroby zaleca się wykonanie 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera, jeżeli podejrzewa się obecność zaburzeń rytmu serca i nie stwierdza się innych przyczyn udaru mózgu (klasa I, poziom A).
- U wybranych pacjentów zaleca się wykonanie echokardiografii (klasa III, poziom B).

Ocena czynności serca

U chorych ze świeżym udarem mózgu częste są nieprawidłowości serca i EKG.¹⁹³ U chorych ze

świeżym udarem niedokrwiennym szczególnie często występują: wydłużony skorygowany odstępek QT, obniżenie odcinka ST oraz odwrócenie załamka T, zwłaszcza jeżeli zajęta jest kora wyspy.^{194,195} Dlatego u wszystkich chorych ze świeżym udarem mózgu lub TIA powinno się wykonywać 12-odprowadzeniowy EKG.

Monitorowanie czynności serca powinno być prowadzone rutynowo po świeżym incydencie naczyńiomózgowym w celu przesiewowej oceny w kierunku poważnych zaburzeń rytmu serca. Nie jest jasne, czy ciągła przyłóżkowa rejestracja EKG jest równoważna monitorowaniu EKG metodą Holtera w wykrywaniu migotania przedsionków u chorych ze świeżym udarem mózgu. Monitorowanie EKG metodą Holtera ma przewagę nad rutynowym EKG w wykrywaniu migotania przedsionków u pacjentów, u których podejrzewa się wystąpienie udaru zakrzepowo-zatorowego z rytmem zatokowym,¹⁹⁶ w warunkach oddziały udarowego do wykrywania świeżego migotania przedsionków wystarczające może być powtarzanie 12-odprowadzeniowego badania EKG.¹⁹⁷ W niedawnym przeglądzie systematycznym stwierdzono, że świeże migotanie przedsionków było wykrywane w monitorowaniu EKG metodą Holtera u 4,6% chorych z niedawnym udarem niedokrwiennym mózgu lub TIA, niezależnie od wyjściowego standardowego EKG i wyniku badania klinicznego.¹⁹⁸ Odsetek wykrywanych zaburzeń można poprawić, stosując wydłużony okres monitorowania, przedłużoną rejestrację pętlową oraz ograniczając monitorowanie metodą Holtera do pacjentów z udarem innym niż zatokowy.¹⁹⁹

Echokardiografia może wykryć wiele potencjalnych przyczyn udaru,²⁰⁰ ale istnieją kontrowersje co do wskazań i co do rodzaju echokardiografii, którą należy wykonywać u chorych z udarem mózgu i TIA. Twierdzono, że echokardiografia przezprzełykową ma przewagę nad echokardiografią przezklatkową w wykrywaniu potencjalnych sercowych źródeł zatorowości,²⁰¹ niezależnie od wieku.²⁰²

Echokardiografia jest wymagana szczególnie u pacjentów z:

- 1) dowodami na chorobę serca w wywiadzie, badaniu przedmiotowym lub w EKG
- 2) podejrzeniem sercowego źródła zatorowości (np. z zawałami w wielu tętniczych obszarach unaczynienia mózgu lub układowych)

Tabela 5. Dalsze badania laboratoryjne, w zależności od rodzaju udaru i podejrzewanej etiologii

wszyscy chorzy	pełna morfologia krwi, elektrolity, glukoza, lipidogram, kreatynina, CRP lub OB
mózgowa zakrzepica żylna, stan nadmiernej krzepliwości	panel badań w kierunku nadkrzepliwości, antytrombina 3, mutacje czynników II i V, czynnik VIII, białko C, białko S, przeciwciała antyfosfolipidowe, dimer D, homocysteina
skaza krwotoczna	INR, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), fibrynogen itd.
zapalenie naczyń lub choroba układowa	badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, przesiewowe badanie w kierunku obecności autoprzeciwciał, badanie swoistych przeciwciał lub PCR w kierunku wirusa HIV, kiły, boreliozy, gruźlicy, grzybów, przesiewowe badanie toksykologiczne, posiew krwi
podejrzewane choroby uwarunkowane genetycznie, np. choroby mitochondrialne (MELAS), CADASIL, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, choroba Fabry'ego, mnogie naczylniki jamiste itd.	badanie genetyczne

- 3) podejrzeniem choroby aorty
- 4) podejrzeniem zatorowości skrzyżowanej
- 5) nieobecnością innymi możliwymi do wykrycia przyczynami udaru.

Echokardiografia przezklatkowa wystarcza do oceny skrzepin przyściennych, szczególnie w koniuszku lewej komory; technika ta ma >90% czułość i swoistość w wykrywaniu skrzepin śródkomorowych po zawale serca.²⁰³ Echokardiografia przezprzełykowa ma przewagę w ocenie łuku aorty, lewego przedsionka i przegrody międzyprzedsionkowej.²⁰⁰ Umożliwia również stratyfikację ryzyka wystąpienia kolejnych epizodów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków.²⁰⁴

Rola TK i MR serca w wykrywaniu źródeł zatorowości u chorych z udarem mózgu nie była badana w sposób systematyczny.

Badania krwi

Badania krwi wymagane przy przyjęciu w trybie doraźnym wymieniono w tabeli 3. Dalsze badania zależą od rodzaju udaru i podejrzewanej etiologii (tab. 5).

Profilaktyka pierwotna

Celem profilaktyki pierwotnej jest zmniejszenie ryzyka udaru mózgu u osób bez objawów klinicznych. Ryzyko względne (RR), ryzyko bezwzględne (AR), iloraz szans (OR), liczbę osób, które należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu

poważnemu incydentowi naczyniowemu (NNT) w ciągu roku oraz liczbę osób, które należy poddać danej interwencji, aby spowodować jedno poważne powikłanie w ciągu roku przedstawiono dla każdego rodzaju interwencji w tabelach 6–8.

Postępowanie wobec naczyniowych czynników ryzyka

Zalecenia

- Należy regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze. Zaleca się obniżanie wysokiego ciśnienia tętniczego poprzez zmiany stylu życia i leczenie farmakologiczne dostosowane do danego chorego (klasa I, poziom A) do docelowej prawidłowej wartości 120/80 mm Hg (klasa IV, GCP). Leczenie hipotensyjne zaleca się u osób w stanie przednadciśnieniowym (120–139/80–90 mm Hg) z zastoinową niewydolnością serca, zawałem serca, cukrzycą lub przewlekłą niewydolnością nerek (klasa I, poziom A).
- Należy regularnie mierzyć stężenie glukozy we krwi. Zaleca się leczenie cukrzycy poprzez zmianę stylu życia i dostosowane do danego chorego leczenie farmakologiczne (klasa IV, poziom C). U chorych na cukrzycę należy intensywnie leczyć podwyższone ciśnienie tętnicze (klasa I, poziom A) do wartości docelowych <130/80 mm Hg (klasa IV, poziom C). W miarę możliwości leczenie powinno obejmować inhibitor konwertazy angiotensyny lub bloker receptora angiotensynowego (klasa I, poziom A).

Tabela 6. NNT dla zapobieżenia jednemu udarowi rocznie u chorych leczonych chirurgicznie z powodu zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej (zmodyfikowane z: Hankey i Warlow⁵⁸³ oraz Rothwell i wsp.³³⁹)

Zwężenie	NNT dla uniknięcia jednego udaru rocznie
bezobjawowe (60–99%)	85
objawowe (70–99%)	27
objawowe (50–69%)	75
objawowe (>50%) u mężczyzn	45
objawowe (>50%) u kobiet	180
objawowe (>50%) >75 lat	25
objawowe (>50%) <65 lat	90
objawowe (>50%) <2 tygodni od incydentu	25
objawowe (>50%) >12 tygodni od incydentu	625
objawowe (≤50%)	brak korzyści
wszystkie wartości procentowe wg metody NASCET	

- Należy regularnie mierzyć stężenie cholesterolu we krwi. Zaleca się leczenie zwiększonego stężenia cholesterolu (np. cholesterolu LDL >150 mg/dl [3,9 mmol/l]) za pomocą zmian stylu życia (klasa IV, poziom C) i statyną (klasa I, poziom A).
- Należy odradzać palenie papierosów (klasa III, poziom B).
- Należy odradzać nadużywanie alkoholu (klasa III, poziom B).
- Zaleca się regularną aktywność fizyczną (klasa III, poziom B).
- Zaleca się dietę o małej zawartości soli i tłuszczów nasyconych, ale bogatą w owoce, warzywa i błonnik (klasa III, poziom B).
- Osoby ze zwiększonym wskaźnikiem masy ciała powinny stosować dietę odchudzającą (klasa III, poziom B).
- Nie zaleca się stosowania suplementów witamin o działaniu antyoksydacyjnym (klasa I, poziom A).
- Hormonalna terapia zastępcza nie jest zalecana w profilaktyce pierwotnej udaru mózgu (klasa I, poziom A).

Zdrowy styl życia, na który się składają: niepalenie papierosów, wskaźnik masy ciała w dolnych części zakresu wartości prawidłowych, umiarkowane spożycie alkoholu, regularne ćwiczenia fizyczne i zdrowa dieta, wiąże się ze zmniejszeniem zapadalności na udar mózgu (RR 0,29; 95% CI: 0,14–0,63).²⁰⁵

Podwyższone ciśnienie tętnicze

Podwyższone ciśnienie tętnicze (>120/80 mm Hg) jest silnie i bezpośrednio związane z umieralnością z przyczyn naczyniowych i z umieralnością ogólną; nie ma dowodów na istnienie jakiegokolwiek wartości progowej.²⁰⁶ Obniżanie ciśnienia tętniczego znacząco zmniejsza ryzyko udaru mózgu i choroby wieńcowej w zależności od stopnia obniżenia ciśnienia.^{207–209} Ciśnienie tętnicze powinno być obniżane do wartości 140/85 mm Hg lub niższych;²¹⁰ leczenie przeciwnadciśnieniowe powinno być bardziej zdecydowane u chorych na cukrzycę (p. niżej)²¹¹. Do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego często konieczne jest połączenie 2 lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych.

Wyniki większości badań, w których porównywano różne leki, nie wskazują na przewagę którejś z grup leków.^{207,208,212} W badaniu LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) stwierdzono jednak, że losartan miał przewagę nad atenololem u chorych na nadciśnienie tętnicze i z przerostem lewej komory (NNT w celu zapobieżenia udarowi – 270).^{213,214} Podobnie w badaniu ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack) stwierdzono, że chlortalidon był skuteczniejszy niż amlodypina i lizynopryl.²¹⁵ β-blokery nadal mogą być traktowane jako opcja wstępnego i dalszego leczenia przeciwnadciśnieniowego.²¹⁰ U osób starszych korzyści przynosi opanowywanie izolowanego nadciśnienia skurczowego (ciśnienie skurczowe >140 mm Hg i ciśnienie rozkurczowe <90 mm Hg).^{208,216}

Cukrzyca

Nie ma dowodów na to, że lepsze opanowanie glikemii zmniejsza zapadalność na udar mózgu.²¹⁷ U chorych na cukrzycę ciśnienie tętnicze powin-

Tabela 7. Względne zmniejszenie ryzyka (RRR), bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ARR) i liczba chorych, których należy leczyć, aby uniknąć jednego poważnego incydentu naczyniowego rocznie (NNT) u chorych leczonych przeciwzakrzepowo (zmodyfikowane z: CAPRIE Steering Committee,³¹⁹ Halkes i wsp.,³²² Hankey i Warlow⁵⁸³)

Choroba	Leczenie	RRR (%)	ARR (% rocznie)	NNT dla uniknięcia 1 incydentu rocznie
udar niedokrwienny lub TIA inny niż sercowozatorowy	ASA/placebo	13	1,0	100
	ASA + dipirydamol/placebo	28	1,9	53
	ASA + dipirydamol/ASA	18	1,0	104
	klopidogrel/placebo	23	1,6	62
	klopidogrel/ASA	10	0,6	166
migotanie przedsionków (profilaktyka pierwotna)	warfaryna/placebo	62	2,7	37
	ASA/placebo	22	1,5	67
migotanie przedsionków (profilaktyka wtórna)	warfaryna/placebo	67	8	13
	ASA/placebo	21	2,5	40
ASA – kwas acetylosalicylowy				

no być obniżane do wartości <130/80 mm Hg.²¹¹ Leczenie statyną zmniejsza ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, w tym udaru mózgu.²¹⁸⁻²²⁰

Hiperlipidemia

W przeglądzie 26 badań nad statynami (95 000 pacjentów) stwierdzono, że zapadalność na udar mózgu została zmniejszona z 3,4% do 2,7%.²²¹ Wynikało to głównie ze zmniejszenia zapadalności na udar mózgu niezakończony zgonem z 2,7% do 2,1%. Przegląd obejmował Heart Protection Study, które było częściowo badaniem klinicznym dotyczącym profilaktyki wtórnej;²²² w badaniu tym stwierdzono występowanie dodatkowo jednego przypadku miopatii rocznie na 10 000 leczonych pacjentów²²². Nie ma danych wskazujących na to, że statyny zapobiegają udarowi u pacjentów ze stężeniem cholesterolu LDL poniżej 150 mg/dl (3,9 mmol/l).

Palenie papierosów

Badania kohortowe wykazały, że palenie papierosów jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego,²²³ tak u mężczyzn, jak i u kobiet²²⁴⁻²²⁸. Palenie papierosów przez współmałżonka może być związane ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu.²²⁹ Metaanaliza 22 badań wskazuje, że palenie papierosów podwaja ryzyko

udar niedokrwiennego.²³⁰ Osoby, które zaprzestają palenia, zmniejszają to ryzyko o 50%.²²⁵ Ustanowienie miejsc pracy strefami wolnymi od palenia spowodowałoby znaczące korzyści zdrowotne i ekonomiczne.²³¹

Picie alkoholu

Nadmierne picie alkoholu (>60 g dziennie) zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego (RR 1,69; 95% CI: 1,34–2,15) i krwotocznego (RR 2,18; 95% CI: 1,48–3,20). W przeciwieństwie do tego picie niewielkich ilości alkoholu (<12 g/d) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia wszystkich rodzajów udaru mózgu (RR 0,83; 95% CI: 0,75–0,91) i udaru niedokrwiennego (RR 0,80; 95% CI: 0,67–0,96). Umiarkowane spożycie alkoholu (12–24 g/d) wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem udaru niedokrwiennego (RR 0,72; 95% CI: 0,57–0,91).²³² Picie czerwonego wina wiąże się z najmniejszym ryzykiem względnym w porównaniu z innymi napojami.²³³ Podwyższanie ciśnienia tętniczego wydaje się istotnym elementem pośredniczącym w związku między spożyciem alkoholu a udarem mózgu.²³⁴

Aktywność fizyczna

W metaanalizie badań kohortowych i klinicznych z grupą kontrolną osoby aktywne fizycznie były obciążone mniejszym ryzykiem udaru mózgu lub

Tabela 8. RRR, ARR i NNT dla uniknięcia jednego poważnego incydentu naczyniowego rocznie u chorych z modyfikacjami czynników ryzyka (zmodyfikowane z: Yusuf i wsp.²⁸⁸, PROGRESS Collaborative Group²⁹⁰, Amarenco i wsp.²⁹⁴, Hankey i Warlow⁵⁸³)

Stan kliniczny	Leczenie	RRR (%)	ARR (% rocznie)	NNT dla uniknięcia 1 incydentu rocznie
populacja ogólna z podwyższonym ciśnieniem tętniczym	przeciwnadciśnieniowe	42	0,4	250
populacja ogólna ze zwiększonym ryzykiem naczyniowym	inhibitor ACE	22	0,65	154
chorzy po udarze mózgu lub TIA i z podwyższonym ciśnieniem tętniczym	przeciwnadciśnieniowe	31	2,2	45
chorzy po udarze mózgu lub TIA i z prawidłowym ciśnieniem tętniczym	inhibitor ACE ± diuretyk	24	0,85	118
chorzy po udarze mózgu lub TIA	statyny	16	0,44	230
	zaprzestanie palenia	33	2,3	43

zgonu w porównaniu z osobami mało aktywnymi fizycznie (RR 0,73; 95% CI: 0,67–0,79). Podobnie osoby umiarkowanie aktywne fizycznie mają mniejsze ryzyko udaru mózgu w porównaniu z osobami, które nie są aktywne fizycznie (RR 0,80; 95% CI: 0,74–0,86).²³⁵ W związku tym częściowo pośredniczy korzystny wpływ na masę ciała, ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu w surowicy i tolerancję glukozy. Aktywność fizyczna w czasie wolnym (2–5 h/tyg.) była w sposób niezależny związana ze zmniejszonym nasileniem udaru niedokrwinnego przy przyjęciu i z lepszym krótkoterminowym wynikiem leczenia.²³⁶

Dieta

Spożycie owoców, warzyw i ryb

W badaniach kohortowych spożywanie dużych ilości owoców i warzyw wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem udaru mózgu w porównaniu z ich mniejszym spożyciem (RR 0,96 dla każdego zwiększenia o 2 podania dziennie; 95% CI: 0,93–1,00).²³⁷ Ryzyko udaru niedokrwinnego było mniejsze u osób, które spożywały ryby co najmniej raz w miesiącu (RR 0,69; 95% CI: 0,48–0,99).²³⁸ Spożycie pełnych ziaren wiązało się ze zmniejszoną zapadalnością na choroby układu sercowo-naczyniowego (OR 0,79; 95% CI: 0,73–0,85), ale nie na udar mózgu.²³⁹ Spożycie wapnia w produktach mlecznych wiązało się z mniejszą umieralnością z powodu udaru mózgu w populacji japońskiej.²⁴⁰ W kolejnym badaniu nie stwierdzono jednak interakcji między całkowitym spo-

życiem tłuszczów lub cholesterolu a ryzykiem udaru u mężczyzn.²⁴¹

W badaniu z randomizacją przeprowadzonym u kobiet interwencje dietetyczne nie zmniejszyły zapadalności na incydenty wieńcowe ani na udar mimo zmniejszenia o 8,2% całkowitego spożycia tłuszczów oraz mimo zwiększonego spożycia warzyw, owoców i ziaren.²⁴²

Masa ciała

Duży wskaźnik masy ciała (≥ 25) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu u mężczyzn²⁴³ i u kobiet,²⁴⁴ w czym pośredniczą głównie współistniejące nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Otyłość brzuszna jest czynnikiem ryzyka udaru u mężczyzn, ale nie u kobiet²⁴⁵. Chociaż zmniejszenie masy ciała obniża ciśnienie tętnicze,²⁴⁶ to nie zmniejsza ryzyka udaru²⁴⁷.

Witaminy

Małe spożycie witaminy D wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu,²⁴⁸ ale suplementy wapnia w połączeniu z witaminą D nie zmniejszają tego ryzyka²⁴⁹. Suplementy tokoferolu i β -karotenu nie zmniejszają zapadalności na udar mózgu.²⁵⁰ W metaanalizie badań klinicznych nad suplementacją witaminy E stwierdzono, że może ona zwiększać umieralność jeśli stosowana jest w dużych dawkach (≥ 400 IU/d).²⁵¹

Duże stężenia homocysteiny są związane ze zwiększonym ryzykiem udaru (OR 1,19; 95% CI: 1,05–1,31).²⁵² Od czasu wprowadzonego przez amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (Food

and Drug Administration) obowiązkowego wzbogacania produktów zbożowych w kwas foliowy stwierdzono zmniejszenie odsetków umieralności z powodu udaru mózgu, w przeciwieństwie do krajów, w których takiego wzbogacania się nie prowadzi.²⁵³ Na podstawie metaanalizy wyciągnięto wnioski, że suplementacja kwasem foliowym może zmniejszać ryzyko udaru (RR 0,82; 95% CI: 0,68–1,00),²⁵⁴ korzyści były największe w przypadku długiego czasu leczenia lub większego efektu zmniejszenia stężenia homocysteiny, a także w krajach, w których równocześnie nie nie wzbogacano ziaren.

Estrogenowa terapia zastępcza po menopauzie

Częstość występowania udaru mózgu u kobiet zwiększa się szybko po menopauzie. Jednak w analizie opartej na 16-letniej obserwacji 59 337 kobiet po menopauzie uczestniczących w badaniu Nurses' Health Study stwierdzono słaby związek udaru z estrogenową terapią zastępczą.²⁵⁵ Wyniki badania HERS II wskazują, że hormonalna terapia zastępcza u zdrowych kobiet wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwienego.²⁵⁶ W przeglądzie systematycznym Cochrane²⁵⁷ stwierdzono, że hormonalna terapia zastępcza wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu (RR 1,44; 95% CI: 1,10–1,89). Wtórna analiza wyników badania z randomizacją – Women's Health Initiative – wskazuje, że ryzyko udaru zwiększa się przy hormonalnej terapii zastępczej tylko u kobiet stosujących hormonoterapię długo (>5 lat; RR 1,32; 95% CI: 1,12–1,56).^{258,259}

Leczenie przeciwzakrzepowe

Zalecenia

- Zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) w małych dawkach u kobiet w wieku ≥ 45 , które nie są obciążone zwiększonym ryzykiem krwotoku śródmózgowego i mają dobrą tolerancję ASA przez przewód pokarmowy; efekt jest jednak bardzo mały (klasa I, poziom A).
- Zaleca się rozważenie podawania ASA w małych dawkach u mężczyzn w celu profilaktyki pierwotnej zawału serca; postępowanie to nie

zmniejsza jednak ryzyka udaru niedokrwienego (klasa I, poziom A).

- Leki przeciwplatekcyjne inne niż ASA nie są zalecane w profilaktyce pierwotnej udaru (klasa IV, GCP).
- ASA może być zalecany chorym z migotaniem przedsionków bez wady zastawkowej serca w wieku <65 lat i bez naczyniowych czynników ryzyka (klasa I, poziom A).
- U chorych z migotaniem przedsionków bez wady zastawkowej serca w wieku 65–75 lat bez naczyniowych czynników ryzyka zaleca się stosowanie ASA lub doustnego antykoagulantu (docelowa wartość INR: 2,0–3,0), chyba że istnieją przeciwwskazania (klasa I, poziom A).
- Stosowanie doustnego antykoagulantu (INR 2,0–3,0) zaleca się u chorych z migotaniem przedsionków bez wady zastawkowej serca w wieku >75 lat albo młodszych, ale obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak podwyższone ciśnienie tętnicze, upośledzona czynność lewej komory lub cukrzyca (klasa I, poziom A).
- Zaleca się stosowanie ASA u chorych z migotaniem przedsionków, którzy nie mogą otrzymywać doustnego antykoagulantu (klasa I, poziom A).
- Chorzy z migotaniem przedsionków i mechaniczną zastawką serca powinni przewlekłe otrzymywać doustny antykoagulant w dawce utrzymującej INR w przedziale zależnym od rodzaju zastawki, ale nie mniejszym niż 2,0–3,0 (klasa II, poziom B).
- Pacjenci z bezobjawowym zwężeniem >50% światła tętnicy szyjnej wewnętrznej powinni otrzymywać ASA w małej dawce w celu zmniejszenia ryzyka incydentów naczyniowych (klasa II, poziom B).

Osoby o małym ryzyku udaru mózgu

W 6 badaniach z randomizacją oceniono korzyści ze stosowania ASA w profilaktyce pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych u mężczyzn i kobiet w średnim wieku 64,4 roku (47 293 otrzymujących ASA i 45 580 osób w grupie kontrolnej).^{260–265} ASA zmniejszył liczbę incydentów wieńcowych i sercowo-naczyniowych, ale nie zmniejszył liczby udarów, umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych ani umieralności

ogólnej.²⁶⁶ U kobiet ASA zmniejszył częstość występowania udarów mózgu (OR 0,83; 95% CI: 0,70–0,97) i udaru niedokrwiennego (OR 0,76; 95% CI: 0,63–0,93).²⁶⁷ W odrębnym badaniu 39 876 zdrowych kobiet w wieku ≥ 45 lat ASA zmniejszył częstość występowania udaru (RR 0,83; 95% CI: 0,69–0,99) i udaru niedokrwiennego (RR 0,76; 95% CI: 0,63–0,93) oraz spowodował nieistotne zwiększenie częstości udaru krwotocznego w ciągu 10 lat; ASA nie zmniejszył ryzyka zawału serca zakończonego lub niezakończanego zgonem ani ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.²⁶⁸

Obecnie nie ma dostępnych danych na temat stosowania innych leków przeciwkrzepliwych w profilaktyce pierwotnej u osób o małym ryzyku udaru mózgu.

Osoby obciążone naczyniowymi czynnikami ryzyka

Przegląd systematyczny badań z randomizacją, porównujących leki przeciwzakrzepowe z placebo u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem tętniczym i bez wcześniejszej choroby naczyniowej wskazał, że ASA nie zmniejszył częstości udaru ani częstości wszystkich incydentów naczyniowych łącznie.²⁶⁷ W badaniu CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) połączenie ASA z kłopidogrelem było mniej skuteczne od samego ASA w podgrupie pacjentów z mnogimi naczyniowymi czynnikami ryzyka, ale bez incydentów niedokrwienych.²⁶⁹

Miażdżycy dużej tętnicy

Chorzy z miażdżycą tętnic mają zwiększone ryzyko zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. ASA zmniejsza częstość zawału serca u chorych z miażdżycą tętnicy szyjnej bez objawów klinicznych²⁷⁰ i zmniejsza częstość udarów po operacyjnym leczeniu miażdżycy tętnicy szyjnej²⁷¹.

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Metaanaliza

badania z randomizacją i z co najmniej 3-miesięczną obserwacją wskazała, że leki przeciwkrzepliwie zmniejszyły częstość udarów (RR 0,78; 95% CI: 0,65–0,94) u chorych z migotaniem przedsionków bez wady zastawkowej serca.²⁷² Warfaryna (docelowa wartość INR 2,0–3,0) jest skuteczniejsza od ASA w zmniejszaniu częstości występowania udaru (RR 0,36; 95% CI: 0,26–0,51).²⁷² Ponieważ ryzyko wystąpienia udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków jest bardzo zróżnicowane, należy przeprowadzić stratyfikację ryzyka w celu ustalenia, czy pacjenci powinni otrzymywać doustny antykoagulant, ASA lub nie powinni otrzymywać leczenia.¹⁴ Doustne leczenie przeciwkrzepliwie jest skuteczniejsze u chorych z migotaniem przedsionków obciążonych co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka: przebyty zator w krążeniu dużym, wiek > 75 lat, nadciśnienie tętnicze, upośledzona czynność skurczowa lewej komory.¹⁴ W opisanym powyżej metaanalizie bezwzględne zwiększenie częstości poważnych krwawień zewnątrzczaszkowych było mniejsze niż bezwzględne zmniejszenie częstości udaru.²⁷² Badania WASPO (Warfarin vs Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians)²⁷³ oraz BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged)²⁷⁴ wykazały, że warfaryna jest bezpieczna i skuteczna u osób w podeszłym wieku. W badaniu ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) stwierdzono, że połączenie ASA z kłopidogrelem było mniej skuteczne od warfaryny i dawało podobny odsetek krwawień.²⁷⁵

Chorzy z protezą zastawkową serca, z migotaniem przedsionków lub bez niego, powinni otrzymywać przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwie w dawce utrzymującej INR w przedziale zależnym od rodzaju protezy (zastawki biologiczne 2,0–3,0, zastawki mechaniczne 3,0–4,0²⁷⁶).

Leczenie operacyjne i wewnątrznaczyniowe zwężenia tętnicy szyjnej

Zalecenia

- Leczenie operacyjne nie jest zalecane u osób bez objawów neurologicznych z istotnym zwężeniem tętnicy szyjnej (60–99% wg kryteriów North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial – NASCET), z wyjątkiem osób

obciążonych dużym ryzykiem udaru (klasa I, poziom C).

- Angioplastyka tętnicy szyjnej, z wszczepieniem stentu lub bez niego, nie jest zalecana u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej bez objawów klinicznych (klasa IV, GCP).
- Pacjenci powinni przyjmować ASA przed zabiegiem operacyjnym i po nim (klasa I, poziom A).

Badania nad operacyjnym leczeniem zwężenia tętnicy szyjnej bez objawów klinicznych doprowadziły do wniosku, że chociaż leczenie to zmniejsza zapadalność na udar mózgu po tej stronie (RR 0,47–0,54) i na jakikolwiek udar, to bezwzględna korzyść jest mała (ok. 1% rocznie),²⁷⁷⁻²⁷⁹ podczas gdy częstość udarów lub zgonów w okresie okołooperacyjnym wynosi 3%. U większości takich pacjentów bez objawów klinicznych najwłaściwszą opcją postępowania jest leczenie farmakologiczne; jedynie w ośrodkach mających odsetek powikłań okołooperacyjnych wynoszący 3% lub mniej można rozważać leczenie operacyjne. Pacjenci obciążeni dużym ryzykiem udaru (mężczyźni ze zwężeniem tętnicy szyjnej >80% i z oczekiwaną długością dalszego życia >5 lat) mogą odnieść pewne korzyści z leczenia operacyjnego we właściwych ośrodkach.^{277,279} Wszystkie zwężenia są obliczane według metody stosowanej w badaniu NASCET (zwężenie mierzone dystalnie).²⁸⁰

Endarterektomia tętnicy szyjnej jest skuteczna u młodszych pacjentów, a być może również u osób starszych, ale jak się wydaje, nie przynosi korzyści kobietom.²⁷⁷ Pacjenci z niedrożnością tętnicy szyjnej wewnętrznej po stronie przeciwnej od operowanej nie odnoszą korzyści z endarterektomii.^{281,282} Ryzyko udaru po stronie zwężenia zwiększa się wraz ze stopniem zwężenia;^{281,283} endarterektomia tętnicy szyjnej wydaje się skuteczna niezależnie od stopnia tożsownego zwężenia w przedziale 60–99%.²⁷⁷ Endarterektomia tętnicy szyjnej nie przynosi korzyści pacjentom bez objawów klinicznych, których oczekiwany czas przeżycia jest krótszy niż 5 lat. Nie należy przerywać stosowania ASA u pacjentów poddawanych operacyjnemu leczeniu zwężenia tętnicy szyjnej.²⁸⁴ Po zabiegu operacyjnym pacjenci powinni być kontrolowani przez lekarza, który skierował ich na takie leczenie. Nie ma danych pochodzących z badań z randomizacją na temat

korzyści i ryzyka związanych z angioplastyką w porównaniu z endarterektomią u osób z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej.²⁸⁵

Profilaktyka wtórna

Optymalne postępowanie wobec naczyniowych czynników ryzyka

Zalecenia

- Należy regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze. Zaleca się obniżanie ciśnienia tętniczego po ostrym okresie udaru również u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (klasa I, poziom A).
- Należy regularnie mierzyć stężenie glukozy we krwi. Zaleca się zmianę stylu życia i zindywidualizowane leczenie farmakologiczne (klasa IV, GCP).
- U chorych na cukrzycę typu 2, którzy nie wymagają leczenia insuliną, po przebytym udarze zaleca się leczenie pioglitazonem (klasa III, poziom B).
- U chorych z udarem mózgu innym niż sercowo-zatorowy zaleca się leczenie statyną (klasa I, poziom A).
- Należy odradzać palenie papierosów (klasa III, poziom C).
- Należy odradzać nadużywanie alkoholu (klasa IV, GCP).
- Zaleca się regularną aktywność fizyczną (klasa IV, GCP).
- Zalecana jest dieta o małej zawartości soli i tłuszczów nasyconych, ale bogata w owoce, warzywa i błonnik (klasa IV, GCP).
- Osoby ze zwiększonym wskaźnikiem masy ciała powinny stosować dietę odchudzającą (klasa IV, poziom C).
- Nie zaleca się stosowania suplementów witamin o działaniu antyoksydacyjnym (klasa I, poziom A).
- Hormonalna terapia zastępcza nie jest zalecana w profilaktyce wtórnej udaru mózgu (klasa I, poziom A).
- Zaleca się leczenie zaburzeń oddychania związanych ze snem, takich jak obturacyjny bezdech śródsenny, za pomocą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (klasa III, GCP).

- Zaleca się rozważenie wewnątrznaczyniowego zamknięcia przetrwałego otworu owalnego u chorych z udarem kryptogennym, którzy mają drożny otwór owalny o dużym ryzyku wystąpienia udaru mózgu (klasa IV, GCP).

Podwyższone ciśnienie tętnicze

W metaanalizie 7 badań z randomizacją wykazano, że leki przeciwnadciśnieniowe zmniejszają częstość nawrotów udaru mózgu po udarze lub TIA (RR 0,76; 95% CI: 0,63–0,92).²⁸⁶ Analiza ta objęła badania PATS (z użyciem indapamidu), HOPE (z ramiprylem) i PROGRESS (z perindoprylem, łącznie z indapamidem lub bez niego).^{287–290} Zmniejszenie częstości udaru nie zależy od wartości ciśnienia tętniczego i od rodzaju udaru.²⁹⁰ Ciśnienie tętnicze powinno być zatem obniżane i monitorowane bezterminowo po udarze lub po TIA. Bezwzględna docelowa wartość ciśnienia tętniczego i wielkość, o którą należy obniżyć ciśnienie tętnicze, są niepewne i powinny być zindywidualizowane, ale korzyści były związane z przeciętnym obniżeniem ciśnienia tętniczego o około 10/5 mm Hg, a prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego definiowano jako <120/80 mm Hg.²⁹¹ Nie powinno się jednak obniżać intensywnie ciśnienia tętniczego u chorych z podejrzeniem udaru hemodynamicznego lub u osób z obustronnym zwężeniem tętnicy szyjnej. Bloker receptora angiotensynowego – eprosartan – może być skuteczniejszy niż antagonistę wapnia – nifedypina.²⁹²

Cukrzyca

W prospektywnym badaniu PROactive, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 5238 chorych na cukrzycę typu 2 z wywiadem w kierunku choroby małych naczyń przypisano losowo do leczenia pioglitazonem lub placebo. U chorych po przebytym udarze mózgu (n = 486 w grupie leczonej pioglitazonem i n = 498 w grupie otrzymującej placebo) obserwowano trend w kierunku korzyści z leczenia pioglitazonem odnośnie do złożonego punktu końcowego, na który się składały zgon i poważne incydenty naczyniowe (HR 0,78; 95% CI: 0,60–1,02; p = 0,067). W analizie wtórnej pioglitazon zmniejszał częstość udaru, zakończo-

nego lub niezakończzonego zgonem (HR 0,53; 95% CI: 0,34–0,85; p = 0,0085), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończzonego zgonem lub udaru niezakończzonego zgonem (HR 0,72; 95% CI: 0,52–1,00; p = 0,0467).²⁹³

Hiperlipidemia

W badaniu SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) leczenie atorwastatyną zmniejszało częstość nawrotów udaru (HR 0,84; 95% CI: 0,71–0,99),²⁹⁴ podczas gdy w badaniu Heart Protection Study simwastatyna zmniejszała częstość incydentów naczyniowych u chorych po przebytym udarze mózgu oraz zmniejszała częstość udaru u pacjentów z innymi chorobami naczyniowymi (RR 0,76).²²² W żadnym badaniu nie oceniono skuteczności w zależności od podtypu udaru, a w badaniu SPARCL nie brali udziału chorzy z przypuszczalnym udarem sercowozatorowym.^{222,294} W obu badaniach stwierdzano nieznacznie zwiększone ryzyko udaru krwotocznego.^{222,294} Bezwzględne zmniejszenie ryzyka osiągane dzięki leczeniu statyną jest małe (NNT 112–143 w ciągu roku). Wycofanie statyny w ostrym okresie udaru może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem zgonu lub niezdolności do samodzielnego funkcjonowania.²⁹⁵

Palenie papierosów

Nie ma danych swoistych dla profilaktyki wtórnej. Patrz „Profilaktyka pierwotna”.

Dieta

Nadwaga

Nie ma danych swoistych dla profilaktyki wtórnej. Patrz „Profilaktyka pierwotna”. Zmniejszenie masy ciała po udarze może być korzystne, ponieważ obniża ciśnienie tętnicze.²⁴⁶

Witaminy

β-karoten zwiększał ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w metaanalizie badań dotyczących profilaktyki pierwotnej i wtórnej (RR 1,10; 95% CI: 1,03–1,17).²⁹⁶ Suplementacja witaminy E nie zapobiega incydentom naczyniowym.²⁹⁷ Suplementy rozpuszczalnych w tłuszczach

czach antyoksydantów mogą zwiększać umiERALNOŚĆ.²⁹⁸

Witaminy, które zmniejszają stężenie homocysteiny (folian, B₁₂, B₆), raczej nie zmniejszają częstości nawrotów udaru i mogą zwiększać częstość incydentów naczyniowych,²⁹⁹⁻³⁰² ale dalsze badania są w toku³⁰³.

Zaburzenia oddychania podczas snu

Zaburzenia oddychania podczas snu stanowią zarówno czynnik ryzyka, jak i następstwo udaru; są powiązane z gorszym długoterminowym wynikiem leczenia i ze zwiększoną długoterminową umieralnością z powodu udaru.³⁰⁴ Ponad 50% chorych z udarem ma zaburzenia oddychania we śnie, głównie w postaci obturacyjnego bezdechu śródsennego. Może on samoistnie ulec poprawie po udarze, ale może również wymagać leczenia. Leczeniem z wyboru w przypadku obturacyjnego bezdechu śródsennego jest oddychanie z ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych. W innych postaciach zaburzeń oddychania podczas snu (np. w ośrodkowych) pomocne może być oddychanie tlenem lub inne formy wentylacji.

Drożny otwór owalny

Opisy przypadków i badania kliniczne z grupą kontrolną wskazują na związek obecności drożnego otworu owalnego z udarem kryptogennym, zarówno u młodszych, jak i u starszych chorych z udarem.^{305,306} W 2 badaniach populacyjnych wskazano na ten sam trend, ale nie potwierdzono znamienego związku.^{307,308} U chorych wyłącznie z drożnym otworem owalnym całkowite ryzyko nawrotu udaru jest małe. Jeśli jednak obecność przetrwałego otworu owalnego łączy się z obecnością tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej, zastawki Eustachiusza, siatki Chiariego albo występuje on u chorych, którzy przeżyli więcej niż jeden udar – ryzyko nawrotu może być znaczące.³⁰⁹ Wewnątrznaczyniowe zamknięcie drożnego otworu owalnego u takich pacjentów z tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej lub bez tętniaka jest możliwe³¹⁰ i może zmniejszyć ryzyko ponownego udaru w porównaniu z leczeniem zachowawczym³¹¹; nie ma jednak nadal na ten temat badań z randomizacją.

Estrogenowa terapia zastępcza po menopauzie

Hormonalna terapia zastępcza nie chroni przed incydentami naczyniowymi i może zwiększać nasilenie udaru.³¹²

Leczenie przeciwzakrzepowe

Zalecenia

- Chorzy powinni otrzymywać leczenie przeciwzakrzepowe (klasa I, poziom A).
- Chorzy, którzy nie wymagają leczenia przeciwkrzepliowego, powinni otrzymywać leczenie przeciwplatekcyjne (klasa I, poziom A). Tam gdzie to możliwe, powinno się podawać razem ASA i dipirydamol albo sam kłopidogrel. Jako alternatywę można stosować sam ASA lub sam triflusal (klasa I, poziom A).
- Połączenie ASA z kłopidogrelem nie jest zalecane u chorych ze świeżym udarem niedokrwinnym, z wyjątkiem chorych ze swoistymi wskazaniami (np. z niestabilną dławicą piersiową lub z zawałem serca bez załamka Q albo po niedawnym wszczepieniu stentu); leczenie powinno być prowadzone przez okres do 9 miesięcy po incydencie (klasa I, poziom A).
- Chorych, u których udar wystąpił w trakcie leczenia przeciwplatekcyjnego, należy poddać ponownej ocenie pod kątem patofizjologii i czynników ryzyka (klasa IV, GCP).
- Zaleca się stosowanie doustnego antykoagulantu (INR 2,0–3,0) po udarze mózgu związanym z migotaniem przedsionków (klasa I, poziom A). Nie zaleca się doustnych antykoagulantów u chorych ze współistniejącymi stanami, takimi jak upadki, słabe przestrzeganie zaleceń lekarza, nieopanowana padaczka lub krwawienie z przewodu pokarmowego (klasa III, poziom C). Sam zaawansowany wiek nie jest przeciwwskazaniem do doustnego leczenia przeciwkrzepliowego (klasa I, poziom A).
- Chorzy z udarem sercowozatorowym niezwiązanym z migotaniem przedsionków powinni otrzymywać antykoagulanty (INR 2,0–3,0), jeżeli ryzyko nawrotu jest duże (klasa III, poziom C).
- Nie powinno się stosować doustnych antykoagulantów po udarze niedokrwinnym nie spowodowanym zatorowością pochodzenia

sercowego, z wyjątkiem niektórych sytuacji klinicznych, takich jak blaszki miażdżycowe łuku aorty, wrzecionowate tętniaki tętnicy podstawnej, rozwarstwienie tętnicy szyjnej wspólnej lub wewnętrznej albo drożny otwór owalny w obecności udokumentowanej zakrzepicy żył głębokich lub tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej (klasa IV, GCP).

- Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania doustnego antykoagulantu, należy stosować leczenie skojarzone ASA w małej dawce i dipirydamolem (klasa IV, GCP).

Leczenie przeciwplatek

Leczenie przeciwplatek zmniejsza częstość incydentów naczyniowych, w tym niezakończonego zgonem zawału serca, niezakończonego zgonem udaru mózgu i zgonu z przyczyn naczyniowych u chorych po przebytych udarze mózgu lub TIA (RR 0,78; 95% CI: 0,76–0,80).³¹³

Kwas acetylosalicylowy

ASA zmniejsza częstość nawrotów udaru niezależnie od dawki (50–1300 mg/d),^{314–317} chociaż większe dawki (>150 mg/d) zwiększają liczbę działań niepożądanych. U chorych z dającą objawy kliniczne miażdżycą naczyń wewnątrzczaszkowych ASA jest równie skuteczny jak doustne antykoagulanty i daje mniej powikłań.³¹⁸

Klopidogrel

Klopidogrel jest nieco skuteczniejszy niż ASA w zapobieganiu incydentom naczyniowym (RR 0,91; 95% CI: 0,84–0,97).³¹⁹ Może być skuteczniejszy u chorych obciążonych większym ryzykiem (tj. po przebytych udarze mózgu, z chorobą tętnic obwodowych, z objawową chorobą wieńcową lub z cukrzycą).²⁶⁹

Dipirydamol

Dipirydamol zmniejsza częstość nawrotów udaru ze skutecznością zbliżoną do ASA.³²⁰

Triflusal

Triflusal zmniejsza częstość nawrotów udaru ze skutecznością podobną do ASA, ale przy mniejszej liczbie działań niepożądanych.³²¹

Dipirydamol w skojarzeniu z ASA

Połączenie ASA (38–300 mg/d) i dipirydamolu (200 mg 2 x dz. w postaci o przedłużonym uwalnianiu) zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych, udaru mózgu lub zawału serca w porównaniu z samym ASA (RR 0,82; 95% CI: 0,74–0,91).^{320,322} Dipirydamol może powodować ból głowy; zapadalność na nie można zmniejszyć poprzez stopniowe zwiększanie dawki leku.^{323,324}

Klopidogrel w skojarzeniu z ASA

W porównaniu z samym klopidogrelem połączenie ASA z klopidogrelem nie zmniejszyło ryzyka udaru niedokrwinnego, zawału serca, zgonu z przyczyn naczyniowych lub konieczności kolejnej hospitalizacji;³²⁵ stosowanie tego połączenia zwiększyło częstość zagrażających życiu lub poważnych krwawień. W badaniu CHARISMA połączenie ASA z klopidogrelem również nie zmniejszyło ryzyka zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn naczyniowych w porównaniu z samym ASA.²⁶⁹ U chorych, którzy w ciągu poprzednich 12 miesięcy przebyli świeży incydent wieńcowy lub którym wszczepiono stent do tętnicy wieńcowej, połączenie klopidogrelu z ASA zmniejsza ryzyko nowych incydentów naczyniowych.³²⁶

Doustne leczenie przeciwkrzepliwe

Doustne leczenie przeciwkrzepliwe po udarze niedokrwinnym mózgu niespowodowanym zatorowością pochodzenia sercowego nie jest lepsze od ASA, a powoduje więcej krwawień.^{327–329} Doustne leczenie przeciwkrzepliwe (INR 2,0–3,0) zmniejsza ryzyko ponownego udaru u chorych na migotanie przedsionków niezwiązane z wadą zastawkową serca (niezależnie od tego czy ma ono charakter trwały, przewlekły czy napadowy)³³⁰ i w przypadku większości innych sercowych źródeł zatorowości. Leczenie przeciwkrzepliwe powinno być stosowane przewlekłe, a po udarze sercowozatorowym spowodowanym zawałem serca – przez co najmniej 3 miesiące.³³¹ Istnieją kontrowersje co do optymalnego czasu rozpoczęcia leczenia doustnymi antykoagulantami. Po TIA lub niewielkim udarze leczenie to można rozpocząć niezwłocznie, ale po poważnym udarze z istotnym ogniskiem zawałowym widocznym

w badaniu obrazowym (np. $>1/3$ zakresu unaczynienia tętnicy mózgu środkowej) należy odczekać kilka (np. 4) tygodni. Decyzja ta musi być jednak podjęta indywidualnie u każdego chorego.

U chorych z migotaniem przedsionków i ze stabilną chorobą wieńcową nie należy dodawać ASA do doustnego antykoagulantu.³³² Leczenie przeciwkrzepliwe może dać korzyści chorym z miażdżycą łuku aorty,³³³ tętniakami wrzecionowatymi tętnicy podstawnej³³⁴ lub z rozwarstwieniem tętnicy szyjnej wspólnej albo wewnętrznej³³⁵. W trwającym badaniu ARCH porównuje się połączenie kłopidogrelu z ASA i doustnego antykoagulantu w profilaktyce wtórnej u chorych z blaszkami miażdżycowymi w łuku aorty.

Nawrotowy incydent naczyniowy w trakcie leczenia przeciwplatekowego

Leczenie pacjentów, u których w trakcie leczenia przeciwplatekowego wystąpił incydent naczyniowy, jest niejasne. Szczególnie u tych chorych powinno się poszukiwać innych przyczyn udaru mózgu; konieczne jest spójne postępowanie wobec czynników ryzyka. Można rozważyć alternatywne strategie leczenia: kontynuować dotychczasowe leczenie, zamienić lek na inny lek przeciwplatekowy, dodać inny lek przeciwplatekowy lub zastosować doustny antykoagulant.

Leczenie operacyjne i angioplastyka

Zalecenia

- Endarterektomia tętnicy szyjnej jest zalecana u chorych ze zwężeniem 70–99% (klasa I, poziom A). Endarterektomia powinna być wykonywana tylko w ośrodkach, w których częstość powikłań okołoperacyjnych (wszystkie udary lub zgon) wynosi $<6\%$ (klasa I, poziom A).
- Zaleca się wykonanie endarterektomii tak szybko, jak to możliwe po ostatnim incydencie niedokrwienia mózgu, najlepiej – w ciągu 2 tygodni (klasa II, poziom B).
- Endarterektomia może być wskazana u niektórych chorych z 50–69% zwężeniem tętnicy szyjnej; największą szansę odniesienia korzyści z takiego leczenia mają mężczyźni, u których niedawno wystąpiły objawy niedokrwienia półkuli mózgu (klasa III, poziom

C). Endarterektomia w przypadku 50–69% zwężenia tętnicy szyjnej powinna być wykonywana tylko w ośrodkach, w których częstość powikłań okołoperacyjnych (wszystkie udary lub zgon) wynosi mniej niż 3% (klasa I, poziom A).

- Endarterektomia tętnicy szyjnej nie jest zalecana u chorych ze zwężeniem $<50\%$ (klasa I, poziom A).
- Pacjenci powinni przyjmować leczenie przeciwplatekowe przed operacją i po niej (klasa I, poziom A).
- Przezskórna angioplastyka wewnątrznacyniowa i/lub wszczepienie stentu są zalecane tylko u wybranych pacjentów (klasa I, poziom A). Ich wykonywanie powinno być ograniczone do następujących podgrup chorych z ciężkim objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej: osoby z przeciwwskazaniami do endarterektomii, zwężenie w miejscu, do którego nie ma dostępu operacyjnego, nawrót zwężenia po endarterektomii lub zwężenie w następstwie napromieniania (klasa IV, GCP). Chorzy, którym wszczepia się stent do tętnicy szyjnej, powinni otrzymywać łącznie kłopidogrel i ASA bezpośrednio przed zabiegiem i przynajmniej przez miesiąc po zabiegu (klasa IV, GCP).
- Leczenie wewnątrznacyniowe może być rozważone u chorych z objawowym zwężeniem tętnicy w odcinku wewnątrzczaszkowym (klasa IV, GCP).

Endarterektomia tętnicy szyjnej

Ocena stopnia zwężenia powinna być przeprowadzona według kryteriów NASCET. Chociaż w badaniach ECST (European Carotid Surgery Trialists) i NASCET użyto odmiennych metod pomiaru, to jest możliwe przekształcenie stopnia zwężenia obliczonego jedną metodą na wartość według drugiej metody.³³⁶ Endarterektomia zmniejsza ryzyko nawrotowego udaru powodującego niesprawność lub zgonu (RR 0,52) u chorych z dużym (70–99%) zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej po stronie udaru.^{280,337,338} Chorzy z mniej nasilonym tożsronnym zwężeniem tętnicy szyjnej (50–69%) również mogą odnieść korzyść z takiego leczenia.³³⁸ Leczenie operacyjne jest potencjalnie szkodliwe u chorych ze zwężeniem niewielkim lub umiarkowanym ($<50\%$).³³⁸

Endarterektomia powinna być wykonana możliwie jak najszybciej (najlepiej w ciągu 2 tygodni) po ostatnim incydencie mózgowonaczyniowym.³³⁹ W zapobieganiu udarowi ważny jest sposób wykonania zabiegu; angioplastyka z użyciem łaty może zmniejszyć ryzyko okołoperacyjnej niedrożności tętnicy i nawrotu zwężenia.³⁴⁰

Chorzy w podeszłym wieku (>75) lat, którzy nie mają niewydolności narządowych ani poważnego upośledzenia czynności serca odnoszą korzyści z endarterektomii.³³⁹ U kobiet z dużym (>70%) objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej powinno się wykonywać endarterektomię. Kobiety z umiarkowanym zwężeniem należy leczyć farmakologicznie.³⁴¹ U chorych z przemijającą ślepotą, dużym zwężeniem i z licznymi czynnikami ryzyka należy rozważyć wykonanie endarterektomii; u chorych z przemijającą ślepotą i z nielicznymi czynnikami ryzyka lepszy efekt daje leczenie zachowawcze. Endarterektomię należy rozważyć u chorych z niewielkim lub umiarkowanym zwężeniem tętnicy w odcinku wewnątrzczaszkowym i z dużym zwężeniem w odcinku zewnątrzczaszkowym.

Korzyści z endarterektomii są mniejsze u chorych z udarem zatokowym.³⁴² Chorzy z leukoarajozą mają zwiększone ryzyko powikłań okołoperacyjnych.³⁴³ Niedrożność przeciwległej tętnicy szyjnej wewnętrznej nie jest przeciwwskazaniem do endarterektomii, ale niesie ze sobą większe ryzyko powikłań okołoperacyjnych. U chorych ze zwężeniem tętnicy szyjnej niemal całkowicie zamykającym światło naczynia korzyść z endarterektomii jest znikoma.

Angioplastyka i wszczepienie stentu do tętnicy szyjnej

W kilku badaniach klinicznych porównano stentowanie tętnicy szyjnej z endarterektomią w profilaktyce wtórnej udaru (tab. 9).³⁴⁴⁻³⁴⁷ W badaniu SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) ponad 70% pacjentów stanowiły osoby bez objawów klinicznych i dlatego wyniki tego badania nie powinny być wykorzystywane przy podejmowaniu decyzji o sposobie profilaktyki wtórnej.³⁴⁶ W badaniu CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) większość

chorych w grupie leczonej wewnątrznacyniowo poddano angioplastyce, a tylko 26% wszczepiono stent.³⁴⁷ W 2 najnowszych badaniach uzyskano odmienne wyniki. W badaniu SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) niemalże się udało udowodnić, że wszczepienie stentu do tętnicy szyjnej nie jest gorsze niż endarterektomia; biorąc pod uwagę punkt końcowy, którym był tożsronny udar lub zgon do 30. doby po zabiegu, odsetek incydentów po randomizacji 1200 pacjentów wyniósł 6,8% u chorych po wszczepieniu stentu i 6,3% wśród chorych leczonych endarterektomią (różnica bezwzględna 0,5%; 95% CI: od -1,9% do 2,9%; $p = 0,09$).³⁴⁵ Francuskie badanie EVA3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) zostało przedwcześnie przerwane po włączeniu 527 pacjentów ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa i brak skuteczności. Ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek udaru lub zgonu po wszczepieniu stentu w porównaniu z endarterektomią wyniosło 2,5 (95% CI: 1,2–5,1).³⁴⁴ Uaktualniona metaanaliza tych badań wykazała znamienne większe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek udaru lub zgonu w ciągu 30 dni po wszczepieniu stentu w porównaniu z endarterektomią (OR 1,41; 95% CI: 1,07–1,87; $p = 0,016$). W analizie tej stwierdzono jednak znamiennej niejednorodność ($p = 0,035$).³⁴⁸ Po okresie okołoperacyjnym niezależnie od procedury wystąpiło niewiele tożsronnych udarów (tab. 9).

Zwężenia tętnic wewnątrzczaszkowych i tętnicy kręgowej

Zespolenie tętnicze zewnątrzczaszkowo-wewnątrzczaszkowe

Zespolenie tętnicy skroniowej powierzchownej z tętnicą mózgu środkową nie daje korzyści w zapobieganiu udarowi u osób ze zwężeniem lub niedrożnością tętnicy mózgu środkowej albo tętnicy szyjnej wewnętrznej.³⁴⁹

Wszczepienie stentu w miejsce zwężeń tętnic wewnątrzczaszkowych lub tętnicy kręgowej

Chorzy z objawowymi zwężeniami tętnic wewnątrzczaszkowych, wynoszącymi $\geq 50\%$ są obciążeni dużym ryzykiem nawrotu udaru, zarówno w przednim, jak i w tylnym kręgu unaczynienia

Tabela 9. Ryzyko udaru lub zgonu w dużych badaniach z randomizacją porównujących leczenie wewnątrznaczyniowe i operacyjne u chorych z dużym zwężeniem tętnicy szyjnej (dane wg grup zgodnych z zaplanowanym leczeniem)

Wynik leczenia	Jakikolwiek udar lub zgon w ciągu 30 dni		Udar powodujący niesprawność lub zgon w ciągu 30 dni		Tożstronny udar po 30 dniach	
	stentowanie	endarterektomia	stentowanie	endarterektomia	stentowanie	endarterektomia
CAVATAS ³⁴⁷	25 (10,0%)	25 (9,9%)	16 (6,4%)	15 (5,9%)	6 ^a	10 ^a
SAPPHIRE ³⁴⁶	8 (4,8%)	9 (5,4%)	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
SPACE ^{345,584}	46 (7,7%)	38 (6,5%)	29 (4,8%)	23 (3,9%)	4 (0,7%) ^b	1 (0,2%) ^b
EVA3S ³⁴⁴	25 (9,6%)	10 (3,9%)	9 (3,4%)	4 (1,5%)	2 (0,6%) ^b	1 (0,3%) ^b

^a okres obserwacji średnio 1,95 roku

^b do 6 miesięcy

(12% w ciągu roku i 15% w ciągu 2 lat w obszarze unaczynionym przez zwężoną tętnicę).^{318,350} Duże zwężenia ($\geq 70\%$) wiążą się z większym ryzykiem niż zwężenia umiarkowane (od 50 do $<70\%$).³⁵⁰ Podaje się, że częstość nawrotów udaru po wszczepieniu stentu u chorych ze zwężeniem umiarkowanym lub dużym wynosi 5–7% po roku i około 8% po 2 latach.^{351,352} Jednak częstość powikłań po angioplastyce lub po wszczepieniu stentu może jednak sięgać nawet 6%.³⁵³⁻³⁵⁵ Nie prowadzono badań z randomizacją, w których oceniano by angioplastykę, wszczepianie stentu lub obie techniki łącznie w leczeniu zwężeń wewnątrzczaszkowych. W kilku badaniach klinicznych bez randomizacji wykazano możliwość wykonywania i akceptowalne bezpieczeństwo wszczepiania stentu do tętnic wewnątrzczaszkowych, ale ryzyko nawrotu zwężenia pozostaje duże.^{355,356} Również wszczepienie stentu do wewnątrzczaszkowych odcinków tętnicy kręgowej jest technicznie możliwe i obarczone umiarkowanym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych, jak wykazano w badaniu klinicznym SSYLVA; stwierdza się jednak dużą częstość nawrotów zwężenia, szczególnie w ujściu tętnicy.³⁵⁶

Leczenie ogólne udaru

Zalecenia

- Zaleca się powtarzane monitorowanie stanu neurologicznego, tętna, ciśnienia tętniczego, temperatury ciała i utlenowania krwi przez 72 godziny u chorych z istotnym deficytem neurologicznymi (klasa IV, GCP).
- Podawanie tlenu zaleca się w przypadku zmniejszenia wysycenia hemoglobiny tlenem $<95\%$ (klasa IV, GCP).
- Zaleca się regularne monitorowanie bilansu płynów i elektrolitów u chorych z ciężkim udarem lub z zaburzeniami połykania (klasa IV, GCP).
- Do wyrównywania niedoborów płynów w pierwszych 24 godzinach po udarze zaleca się stosowanie fizjologicznego (0,9%) roztworu chlorku sodu (klasa IV, GCP).
- Nie zaleca się rutynowego obniżania ciśnienia tętniczego w świeżym udarze mózgu (klasa IV, GCP).
- Zaleca się ostrożne obniżanie ciśnienia tętniczego u chorych z wyjątkowo wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego ($>220/120$ mm Hg) w powtarzanych pomiarach albo u chorych z ciężką niewydolnością serca, rozwarstwieniem aorty lub z encefalopatią nadciśnieniową (klasa IV, GCP).
- Należy unikać gwałtownego obniżania ciśnienia tętniczego (klasa II, poziom C).
- Niskie ciśnienie tętnicze wtórne do hipowolemii lub związane z pogorszeniem się stanu neurologicznego w świeżym udarze mózgu należy leczyć roztworami zwiększającymi objętość wewnątrznaczyniową (klasa IV, GCP).
- Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy (klasa IV, GCP).
- Zaleca się stosowanie insuliny w odpowiednich dawkach w leczeniu hiperglikemii >180 mg/dl (>10 mmol/l) (klasa IV, GCP).
- Zaleca się leczenie nasilonej hipoglikemii (<50 mg/dl [$<2,8$ mmol/l]) przy użyciu dożylnego

wstrzyknięcia dekstrozy lub wlewu 10–20% roztworu glukozy (klasa IV, GCP).

- Obecność gorączki (temperatura ciała $>37,5^{\circ}\text{C}$) powinna spowodować poszukiwanie współistniejącego zakażenia (klasa IV, GCP).
- Zaleca się leczenie gorączki (temperatura ciała $>37,5^{\circ}\text{C}$) paracetamolem i ochładzaniem zewnętrznym (klasa III, poziom C).
- Nie zaleca się profilaktycznego podawania antybiotyków u chorych z prawidłową odpornością (klasa II, poziom B).

Określenie „leczenie ogólne” odnosi się do strategii postępowania, których celem jest stabilizacja stanu krytycznie chorego pacjenta po to, aby wyrównać zaburzenia ogólnoustrojowe, które mogą upośledzać powrót do zdrowia po udarze; leczenie tych zaburzeń jest podstawą leczenia udaru mózgu.^{2,106} Leczenie ogólne obejmuje opamiętanie zaburzeń czynności układu oddechowego i serca, wyrównywanie zaburzeń płynowych i metabolicznych, kontrolę ciśnienia tętniczego oraz profilaktykę i leczenie stanów, takich jak napady padaczkowe, żylna choroba zakrzepowozatorowa, zaburzenia połykania, zachłystowe zapalenie płuc, inne zakażenia, odleżyny, a niekiedy również leczenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Wiele aspektów leczenia ogólnego udaru mózgu nie zostało jednak dotychczas wystarczająco sprawdzonych w badaniach klinicznych z randomizacją.

Powszechną praktyką jest aktywne monitorowanie stanu neurologicznego i fizjologicznych czynności życiowych, takich jak ciśnienie tętnicze, tętno, utlenowanie krwi, stężenie glukozy we krwi i temperatura ciała. Monitorowanie stanu neurologicznego można prowadzić za pomocą sprawdzonych skal neurologicznych, takich jak NIH Stroke Scale¹⁰⁴ lub Scandinavian Stroke Scale³⁵⁷. Niewiele jest danych pochodzących bezpośrednio z badań z randomizacją, wskazujących, jak intensywne powinno być to monitorowanie, ale w badaniach klinicznych nad oddziałami udarowymi¹¹⁹ powszechną praktyką było prowadzenie obserwacji najrzadziej co 4 godziny w ciągu pierwszych 72 godzin po udarze. Badania kliniczne z użyciem ciągłej telemetrii^{358,359} wskazują, że bardziej intensywne monitorowanie może przynieść pewne korzyści w postaci lepszego wykrywania powikłań i skrócenia pobytu na oddziale,

ale kliniczne wyniki leczenia nie dają podstaw do wyciągania wniosków. W praktyce bardziej intensywne monitorowanie dotyczy często podgrup chorych, takich jak osoby z zaburzeniami przytomności, postępującym ubytkiem neurologicznym lub z wywiadem w kierunku chorób serca i układu oddechowego. Ścisły nadzór jest również wymagany w ciągu pierwszych 24 godzin po leczeniu trombolitycznym. Bardziej inwazyjne procedury monitorujące, takie jak założenie cewnika do pomiaru ośrodkowego ciśnienia żylnego lub monitorowanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, są stosowane wyłącznie w bardzo wyselekcjonowanych grupach chorych.

Czynność płuc i zabezpieczenie dróg oddechowych

Prawidłową czynność oddechową i odpowiednie utlenowanie krwi uznaje się za istotne w zachowaniu przy życiu niedokrwionych tkanek mózgu w ostrym okresie udaru. Nie ma jednak przekonujących danych świadczących o tym, że rutynowe podawanie tlenu w ilości umiarkowanie zwiększającej jego stężenie w mieszaninie oddechowej wszystkim chorym ze świeżym udarem mózgu jest skuteczne.³⁶⁰ Uważa się, że wykrywanie i leczenie niedotlenienia jest istotne u osób z rozległym udarem pnia mózgu lub półkuli mózgu, z aktywnością drgawkową lub z powikłaniami takimi jak zapalenie płuc, niewydolność serca, zatorowość płucna lub zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Utlenowanie krwi można zwykle poprawić poprzez podanie tlenu w ilości 2–4 l/min przez cewnik donosowy. U chorych z ciężkim upośledzeniem oddychania może być konieczna wentylacja mechaniczna. Przed podjęciem decyzji o jej zastosowaniu należy jednak rozważyć ogólne rokowanie, współistniejące choroby i domniemaną wolę chorego.

Czynność serca

Zaburzenia rytmu, szczególnie migotanie przedsionków, występują względnie często po udarze mózgu, a uznanymi powikłaniami są również niewydolność serca, zawał serca i nagły zgon.^{361,362} Istotna mniejszość chorych z udarem mózgu wykazuje zwiększone stężenie troponiny we krwi,

wskazujące na uszkodzenie serca.³⁶³ U każdego chorego z udarem należy wykonać wstępne badanie EKG. W celu przesiewowej oceny w kierunku migotania przedsionków należy monitorować czynność serca. Standardową składową leczenia udaru jest dążenie do optymalnej objętości minutowej serca oraz utrzymywanie wysokiego prawidłowego ciśnienia tętniczego i prawidłowej częstotliwości rytmu serca. Stosowanie leków inotropowych nie jest praktyką rutynową, ale dożylne uzupełnianie płynów stosuje się często w celu wyrównania hipowolemii. Zwiększenie objętości minutowej serca może zwiększać przepływ mózgowy. Niekiedy może być konieczne przywrócenie prawidłowego rytmu serca za pomocą leków, kardiodwersji lub rozrusznika.

Dożylne uzupełnianie płynów

Wielu chorych z udarem jest odwodnionych przy przyjęciu do szpitala; stan ten się wiąże ze złym wynikiem leczenia.³⁶⁴ Chociaż dane pochodzące z badań klinicznych są ograniczone, to dożylne podawanie płynów jest często traktowane jako element ogólnego leczenia świeżego udaru mózgu, szczególnie u chorych obciążonych ryzykiem odwodnienia z powodu zaburzeń przytomności lub upośledzonego połykania. Doświadczenie w leczeniu hiperglikemii wspiera unikanie dekstrozy we wczesnym okresie po udarze mózgu.³⁶⁵ Nie wykazano, aby dożylne podawanie płynów za pomocą bardziej zaawansowanych metod z hemodylucją poprawiało wyniki leczenia udaru.³⁶⁶

Ciepłota

Monitorowanie ciśnienia tętniczego i jego leczenie nadciśnienia jest kontrowersyjne w leczeniu udaru mózgu. U chorych z najwyższymi i najniższymi wartościami ciśnienia tętniczego w pierwszych 24 godzinach po udarze występuje największe prawdopodobieństwo wczesnego pogorszenia stanu neurologicznego i gorszego wyniku leczenia.³⁶⁷ Niskie ciśnienie tętnicze lub bliskie dolnej granicy normy obserwuje się rzadko w chwili wystąpienia udaru;³⁶⁸ może być ono następstwem rozległego zawału mózgu, niewydolności serca lub jego niedokrwienia, hipowolemii lub sepsy. Ciśnienie tętnicze można zwykle zwiększyć poprzez właściwe nawodnienie chorego roztworem elektrolitowym

(0,9% roztworem chlorku sodu); chorzy z małym rzutem serca mogą niekiedy wymagać podawania leków inotropowych. Wyniki badań klinicznych dotyczących aktywnego podwyższania niskiego ciśnienia tętniczego w ostrym okresie udaru nie dają podstaw do wyciągania wniosków.

Przegląd systematyczny obejmujący rozmaite leki wpływające na ciśnienie tętnicze nie dostarczył żadnych przekonujących danych na to, że aktywne leczenie ciśnienia tętniczego po wystąpieniu udaru mózgu wpływa korzystnie na wyniki leczenia.³⁶⁹ Wyniki małych badań, w których badano zastępcze wskaźniki przepływu mózgowego, takie jak SPECT, wskazywały, że ani peryndopryl, ani losartan nie zmniejszają mózgowego przepływu krwi, jeżeli są podawane w ciągu 2–7 dni od wystąpienia udaru.³⁷⁰ Obecnie prowadzone są badania kliniczne, w których się ocenia, czy należy obniżać ciśnienie tętnicze po wystąpieniu świeżego udaru mózgu, i czy leczenie przeciwnadciśnieniowe należy kontynuować lub przerywać w ciągu pierwszych kilku dni po udarze.^{371,372} Z powodu braku wiarygodnych danych pochodzących z badań klinicznych wielu lekarzy opracowało protokoły leczenia wyjątkowo wysokiego ciśnienia tętniczego. Powszechną praktyką w niektórych ośrodkach jest rozpoczynanie ostrożnego obniżania ciśnienia tętniczego, jeżeli ciśnienie skurczowe przekracza 220 mm Hg, a ciśnienie rozkurczowe – 120 mm Hg. W wielu ośrodkach obniżanie ciśnienia tętniczego rozważa się jednak tylko w razie poważnej niewydolności serca, ostrej niewydolności nerek, rozwarstwienia łuku aorty lub złośliwej fazy nadciśnienia tętniczego. U chorych, którzy otrzymują leczenie trombolityczne, powszechną praktyką jest unikanie wartości ciśnienia skurczowego powyżej 185 mm Hg.

Należy unikać podjęzykowego podawania nifedypiny ze względu na ryzyko nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego.³⁷³ W Ameryce Północnej często podaje się dożylne labetalol lub urapidyl. Niekiedy (*przy bardzo wysokim ciśnieniu tętniczym rozkurczowym – przyp. red.*) zaleca się podanie nitroprusydku sodu.

Postępowanie dotyczące glikemii

Hiperglikemia występuje nawet u 60% chorych z udarem bez rozpoznanej wcześniej cukrzy-

cy.^{374,375} Hiperglikemia po wystąpieniu świeżego udaru mózgu wiąże się z większą objętością zawału, z zajęciem kory mózgu i ze złym czynnościowym wynikiem leczenia.³⁷⁶⁻³⁷⁸ Istnieją ograniczone dane dotyczące tego, czy aktywne zmniejszanie stężenia glukozy w świeżym udarze mózgu poprawia wyniki leczenia. W największym badaniu z randomizacją, w którym zmniejszanie stężenia glukozy przez wlew glukozy z insuliną i z potasem porównano ze standardowym dożylnym wlewem 0,9% roztworu chlorku sodu, nie stwierdzono różnicy w śmiertelności ani w czynnościowym wyniku leczenia u chorych ze stężeniem glukozy zwiększonym nieznacznie lub w sposób umiarkowany (mediana 137 mg/dl [7,6 mmol/l]).³⁶⁵ Ten protokół wymagał intensywnych działań i wiązał się z występowaniem epizodów hipoglikemii. Nie można obecnie zalecać rutynowego stosowania protokołów opartych na wlewach insuliny u chorych z umiarkowaną hiperglikemią. Na oddziałach udarowych często zmniejsza się stężenie glukozy we krwi, jeśli przekracza ono 180 mg/dl (10 mmol/l).¹¹⁹ Częstą praktyką jest stosowanie dożylnego 0,9% roztworu chlorku sodu i unikanie podawania roztworów glukozy w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia udaru; wydaje się, że takie postępowanie zmniejsza stężenie glukozy we krwi.³⁶⁵

Hipoglikemia (<50 mg/dl [2,8 mmol/l]) może naśladować świeży zawał mózgu i powinna być leczona dożylnym wstrzyknięciem dekstrozy lub wlewem 10–20% roztworu glukozy.³⁷⁹

Temperatura ciała

W badaniach doświadczalnych podwyższona temperatura ciała jest związana ze zwiększoną objętością ogniska zawałowego i z gorszym wynikiem leczenia.³⁸⁰ Podwyższona temperatura ciała może mieć pochodzenie ośrodkowe albo wynikać ze współistniejącego zakażenia i wiąże się z gorszym wynikiem leczenia.³⁸¹⁻³⁸³ Powinna skłaniać do poszukiwania zakażenia i jego właściwego leczenia. Badania nad lekami przeciwgorączkowymi nie dały jednoznacznych wniosków, ale częstą praktyką u chorych z udarem i z podwyższoną temperaturą ciała (>37,5°C) jest stosowanie paracetamolu.

Leczenie swoiste

Zalecenia

- U chorych ze świeżym udarem niedokrwienym zaleca się dożylnie podanie rtPA w dawce 0,9 mg/kg mc. (maks. 90 mg), jeżeli od wystąpienia udaru upłynęły mniej niż 3 godziny; 10% wyliczonej dawki podaje się we wstrzyknięciu, a pozostałą część we wlewie dożylnym trwającym 60 minut (klasa I, poziom A).*
- Dożylnie podanie rtPA po upływie 3 godzin od wystąpienia świeżego udaru niedokrwienego może przynieść korzyści (klasa I, poziom B), ale nie jest zalecane w rutynowej praktyce klinicznej.**
- Zastosowanie kryteriów opartych na dodatkowych metodach neuroobrazowania może być przydatne w doborze chorych do leczenia trombolitycznego, ale nie jest zalecane w rutynowej praktyce klinicznej (klasa III, poziom C).
- Zaleca się obniżenie ciśnienia tętniczego przed leczeniem trombolitycznym, jeżeli wynosi ono $\geq 185/110$ mm Hg (klasa IV, GCP).
- Można stosować dożylny rtPA u chorych z napadem padaczkowym przy wystąpieniu udaru, jeżeli deficyt neurologiczny jest związany z ostrym niedokrwieniem mózgu (klasa IV, GCP).
- Dożylny rtPA może być również podawany wybranym chorym mającym <18 lat lub >80 lat, chociaż wykracza to poza aktualne warunki rejestracji leku w Europie (klasa III, poziom C).
- Dotętnicze leczenie ostrej niedrożności tętnicy środkowej mózgu w oknie czasowym wynoszącym 6 godzin jest zalecane jako opcja leczenia (klasa II, poziom B).
- Dotętnicze leczenie trombolityczne zaleca się u wybranych chorych z ostrą niedrożnością tętnicy podstawnej (klasa III, poziom B). Dożylnie leczenie trombolityczne w niedrożno-

* W aktualizacji wytycznych z dnia 29 stycznia 2009 roku treść zalecenia zmieniono na:

■ U chorych ze świeżym udarem niedokrwienym zaleca się dożylnie podanie rtPA w dawce 0,9 mg/kg mc. (maks. 90 mg), jeżeli od wystąpienia udaru upłynęły mniej niż 4,5 godziny; 10% wyliczonej dawki podaje się we wstrzyknięciu, a pozostałą część we wlewie dożylnym trwającym 60 minut (klasa I, poziom A), aczkolwiek leczenie po upływie 3–4,5 godziny od wystąpienia dolegliwości nie jest zarejestrowane w Europie.

** Zalecenie usunięte w aktualizacji z dnia 29 stycznia 2009 r.

ści tętnicy podstawnej jest możliwe nawet po upływie 3 godzin od wystąpienia udaru (klasa III, poziom B).

- Zaleca się podanie ASA (dawka nasycająca 160–325 mg) w ciągu 48 godzin od wystąpienia udaru niedokrwinnego (klasa I, poziom A).
- Jeżeli planuje się leczenie trombolityczne lub jeżeli je zastosowano, to nie powinno się rozpoczynać leczenia ASA ani innego leczenia przeciwwązkowego w ciągu 24 godzin (klasa IV, GCP).
- Nie zaleca się stosowania innych leków przeciwplatek (pojedynczo lub w połączeniach) jako leczenia świeżego udaru niedokrwinnego (klasa III, poziom C).
- Nie zaleca się podawania inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa (klasa I, poziom A).
- Nie zaleca się wczesnego podawania heparyny niefrakcjonowanej, heparyny drobnocząsteczkowej ani heparynoidów w leczeniu chorych ze świeżym udarem niedokrwinnym (klasa I, poziom A).
- Nie zaleca się obecnie leczenia chorych z udarem niedokrwinnym lekami neuroprotekcijnymi (klasa I, poziom A).

Leczenie trombolityczne*

Podawany dożylnie tkankowy aktywator plazminogenu

Leczenie trombolityczne za pomocą rtPA podawanego w dawce 0,9 mg/kg mc. w ciągu 3 godzin od wystąpienia udaru znacząco poprawia wyniki leczenia chorych ze świeżym udarem niedokrwinnym.¹²⁶ NNT do osiągnięcia korzystnego klinicznego wyniku leczenia po 3 miesiącach wynosi 7. W przeciwieństwie do tego w badaniach ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) i ECASS II nie wykazano statystycznie istotnej przewagi rtPA pod względem wpływu na główne punkty końcowe, jeżeli lek podawano w ciągu 6 godzin od wystąpienia udaru.^{384,385} Badania kliniczne dotyczące rtPA, w których łącznie wzięło udział 2889 chorych, wykazały znaczące zmniejszenie liczby chorych, którzy zmarli lub nie mogli samodzielnie funkcjonować (OR 0,83; 95% CI: 0,73–0,94).³⁸⁶ Łączna analiza indywidualnych danych pochodzących z badań klinicznych nad rtPA wykazała, że nawet w ob-

rebie 3-godzinne okna terapeutycznego wczesne leczenie dawało lepsze wyniki (0–90 min: OR 2,11; 95% CI: 1,33–3,55; 90–180 min: OR 1,69; 95% CI: 1,09–2,62).³⁸⁷ Analiza ta wskazywała na korzyści płynące z leczenia podejmowanego do 4,5 godziny od zachorowania. W trwających obecnie

* W aktualizacji wytycznych z dnia 29 stycznia 2009 roku dodano następujący tekst:

Niedawno opublikowane badanie European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) wykazało, że dożylnie zastosowanie alteplazy u chorych ze świeżym udarem niedokrwinnym mózgu po upływie od 3 do 4,5 godziny (mediana 3 h 59 min) od wystąpienia objawów podmiotowych wpłynęło znacząco korzystnie w porównaniu z placebo na klinicznie istotne punkty końcowe [Hacke 2008]; korzyść bezwzględna wynosiła 7,2%, a dostosowany OR dla wystąpienia korzystnego punktu końcowego (mRS 0–1) 1,42 (1,02–1,98). Ryzyko zgonu nie różniło się znacząco między grupami (7,7% vs 8,4%), chociaż leczenie alteplazą zwiększyło ryzyko objawowego krwotoku śródmózgowego (SICH; 2,4% vs 0,2%). Korzyść z leczenia zależała od czasu jego wdrożenia. Liczba chorych, których trzeba było leczyć, aby uzyskać dodatkowo jeden korzystny punkt końcowy (NNT) zmniejsza się od 2, jeżeli leczenie rozpoczęto w ciągu pierwszych 90 minut, poprzez 7, jeżeli leczenie rozpoczęto w ciągu 3 godzin, do 14 – jeżeli leczenie rozpoczęto po upływie 3–4,5 godziny od wystąpienia objawów [387; Hacke i wsp. 2008].

Autorzy badania SITS porównali 664 chorych z udarem niedokrwinnym mózgu, u których leczenie rozpoczęto po upływie 3–4,5 godziny od wystąpienia objawów podmiotowych, spełniających pozostałe kryteria zawarte w europejskiej skróconej charakterystyce leku, z 11 865 chorymi, u których leczenie rozpoczęto w ciągu 3 godzin [Wahlgren 2008a].

W kohorcie leczonej w ciągu 3–4,5 godziny po wystąpieniu objawów leczenie rozpoczęto średnio 55 minut później. Nie stwierdzono znaczących różnic pod względem częstości występowania punktów końcowych między grupą, w której leczenie wdrożono po ponad 3 godzinach, ale przed upływem 4,5 godziny, a grupą w której zastosowano je w ciągu pierwszych 3 godzin, co potwierdza bezpieczeństwo stosowania alteplazy po upływie od 3 do 4,5 godziny od pojawienia się objawów podmiotowych udaru niedokrwinnego mózgu u chorych spełniających pozostałe kryteria zawarte w europejskiej skróconej charakterystyce leku [Wahlgren 2008a].

Uzupełnienie piśmiennictwa

Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Dávalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D., for the ECASS Investigators: Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 1317–1329
 Wahlgren N., Ahmed N., Dávalos A., Hacke W., Millán M., Muir K., Roine R.O., Toni D., Lees K.R.: Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*, 2008; 372: 1303–1309
 Wahlgren N., Ahmed A., Eriksson N., Aichner F., Bluhmki E., Dávalos A., Erilä T., Ford G.A., Grond M., Hacke W., Hennerici M., Kaste M., Köhrmann M., Larrue V., Lees K.R., Machnig T., Roine R.O., Toni D., Vanhooren G., for the SITSMOST investigators: Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*, 2008; 39: 3316–3322

badaniach (ECASS III, IST-3) ocenia się korzyści płynące ze stosowania rtPA po upływie 3 godzin.

W badaniu NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) Study wykazano, że rozległość wczesnych zmian niedokrwiennych (ocenianych za pomocą punktowej skali ASPECT) nie miała wpływu na odpowiedź na leczenie podjęte w ciągu 3 godzin od zachorowania.³⁸⁸ Europejskie agencje regulacyjne nie polecają leczenia za pomocą rtPA u chorych z ciężkim udarem (NIHSS ≥ 25), z rozległymi wczesnymi zmianami niedokrwiennymi w TK lub w wieku >80 lat (w przeciwieństwie do wskazań zatwierdzonych w Stanach Zjednoczonych). Niemniej jednak badania obserwacyjne wskazują, że rtPA podawany w ciągu 3 godzin od wystąpienia udaru jest bezpieczny i skuteczny u chorych mających >80 lat;³⁸⁹⁻³⁹¹ oczekiwane są jednak dalsze dane z badań z randomizacją. Wpływ płci na odpowiedź na leczenie rtPA jest niepewny.³⁹²

Leczenie trombolityczne wydaje się bezpieczne i skuteczne w różnych rodzajach szpitali, jeżeli udar mózgu jest rozpoznany przez lekarza mającego doświadczenie w udarze mózgu, a TK głowy jest oceniana przez doświadczonego lekarza.³⁹³⁻³⁹⁵ Przed rozpoczęciem leczenia zawsze, jeżeli jest to możliwe, należy omówić z pacjentem i z rodziną ryzyko i korzyści związane z podaniem rtPA.

Ciśnienie tętnicze musi wynosić poniżej 185/110 mm Hg przed leczeniem trombolitycznym i w ciągu 24 godzin po takim leczeniu. Konieczne jest leczenie wysokiego ciśnienia tętniczego.¹²⁶ Naruszenia protokołu postępowania wiążą się z większą śmiertelnością.^{396,397}

Prowadzenie ciągłej przezczaszkowej insonacji ultradźwiękami wiązało się ze zwiększonym odsetkiem wczesnych udrożeń tętnicy po podaniu rtPA w ramach badania z randomizacją na małej grupie chorych;³⁹⁸ efekt ten można zwiększyć, podając mikropercherzyki³⁹⁹. Ostatnio jednak przerwano z nieujawnionych powodów badanie z randomizacją dotyczące tego zagadnienia.

Dożylne podanie rtPA po upływie 3 godzin od wystąpienia świeżego udaru niedokrwiennego może przynieść korzyści, ale nie jest zalecane w rutynowej praktyce klinicznej. W doborze pacjentów mogą być przydatne kryteria oparte na wielu metodach obrazowania. Wyniki kilku du-

żych badań obserwacyjnych wskazują na większe bezpieczeństwo i możliwą większą skuteczność u chorych leczonych dożylnym podaniem rtPA po 3 godzinach od zachorowania, u których decyzję o leczeniu podjęto na podstawie wyników zaawansowanych badań obrazowych.^{131,160,400,401} Dostępne dane na temat niedopasowania, definiowanego na podstawie wielosekwencyjnego RM lub TK, są jednak zbyt ograniczone, aby na ich podstawie podejmować decyzje o leczeniu trombolitycznym w rutynowej praktyce (p. również rozdział na temat badań obrazowych).¹⁵³

Chorzy z napadami padaczkowymi przy wystąpieniu udaru byli wykluczani z badań klinicznych nad leczeniem trombolitycznym ze względu na potencjalne pomyłki z ponapadowym porażeniem Todda. Opisy serii przypadków wskazywały, że leczenie trombolityczne może być stosowane u takich osób, jeżeli istnieją dowody na obecność świeżego udaru niedokrwiennego.³⁸⁹

W analizach *post-hoc* zidentyfikowano następujące potencjalne czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem krwawień wewnątrzczaszkowych jako powikłań po podaniu rtPA:⁴⁰²

- 1) zwiększone stężenie glukozy w surowicy
- 2) cukrzyca w wywiadzie
- 3) wyjściowa ciężkość objawów
- 4) podeszły wiek
- 5) wydłużony czas do podjęcia leczenia
- 6) wcześniejsze stosowanie ASA
- 7) zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie
- 8) mała aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu
- 9) naruszenia protokołu NINDS.

Żaden z tych czynników nie niwelował jednak ogólnej korzyści płynącej z leczenia za pomocą rtPA.

Inne metody leczenia trombolitycznego

Dożylne podawanie streptokinazy wiązało się z niedopuszczalnie dużym ryzykiem krwotoku i zgonu.^{403,404} Dożylne podawanie desmoteplazy w ciągu 3–9 godzin od wystąpienia świeżego udaru niedokrwiennego u chorych wybranych na podstawie niedopasowania perfuzji i dyfuzji było związane z większym odsetkiem udrożeń tętnicy i z lepszym klinicznym wynikiem leczenia w porównaniu z placebo w 2 małych badaniach z randomizacją.^{405,406} Wyników tych nie potwier-

dzono w badaniu III fazy DIAS-II (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke), ale lek ten będzie poddawany dalszej ocenie.

Leczenie trombolityczne dotętnnicze i skojarzone (dożylnie i dotętnnicze)

Dotętnnicze leczenie trombolityczne niedrożności początkowego odcinka tętnicy mózgu środkowej za pomocą prourokinazy, podawanej w ciągu 6 godzin od wystąpienia udaru, było w sposób znamieny związane z lepszym wynikiem leczenia w badaniu PROACT II (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke).¹⁵⁴ Dodatkowe mniejsze badania z randomizacją dotyczące prourokinazy (PROACT I) lub urokinazy (MELT) oraz metaanaliza badań PROACT I, PROACT II i MELT wskazują na korzyści płynące z dotętnniczego leczenia trombolitycznego chorych z niedrożnością w początkowym odcinku tętnicy mózgu środkowej.⁴⁰⁷ Prourokinaza nie jest dostępna, a dotętnnicze leczenie trombolityczne za pomocą tPA nie jest wsparte badaniami z randomizacją, ale dostępne są dane z badań obserwacyjnych i z porównań bez randomizacji.^{155,408}

Rozpoczęło się badanie z randomizacją (IMS3), w którym porównuje się standardowe dożylnie leczenie za pomocą rtPA z łącznym dożylnym i dotętnniczym leczeniem trombolitycznym.⁴⁰⁹

Dotętnnicze leczenie ostrej niedrożności tętnicy podstawnej przy użyciu urokinazy lub rtPA jest dostępne od ponad 20 lat, ale nie było sprawdzone w badaniu z randomizacją o wystarczającej mocy,⁴¹⁰ chociaż w badaniach obserwacyjnych uzyskano zachęcające wyniki^{411,412}. W analizie systematycznej nie stwierdzono znamiennych różnic między dożylnym i dotętnniczym leczeniem trombolitycznym w niedrożności tętnicy podstawnej.⁴¹³

Dotętnnicze urządzenia udrażniające

W badaniu klinicznym MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) oceniono urządzenie, które usuwało zakrzep z tętnicy wewnątrzczaszkowej. Naczynie udrożniono u 48% chorych (68/141), u których urządzenie zastosowano w ciągu 8 godzin od wystąpienia objawów udaru.⁴¹⁴ Nie ma dostępnych danych z badań z randomizacją na temat wyników leczenia z użyciem jakiegokolwiek urządzenia udrażniającego tętnice.

Leczenie przeciwplatekcyjne

Wyniki 2 badań z randomizacją, obejmujących duże grupy chorych, ale przeprowadzonych bez ślepej próby, wskazują, że ASA jest bezpieczny i skuteczny, jeżeli jest podany w ciągu 48 godzin od wystąpienia udaru.^{415,416} W wartościach bezwzględnych na każdych 1000 leczonych chorych 13 dodatkowo przeżyło lub było funkcjonalnie niezależnych na zakończenie okresu obserwacji. Leczenie zwiększało ponadto szansę na całkowity powrót do zdrowia po udarze (OR 1,06; 95% CI: 1,01–1,11): na każdych 1000 leczonych chorych dodatkowo 10 całkowicie wyzdrowiało. Leczenie przeciwplatekcyjne było związane z małym, ale jednoznacznie zwiększeniem liczby krwotoków: na każdych 1000 leczonych chorych występowały dodatkowo 2 objawowe krwotoki wewnątrzczaszkowe; wynik ten był z nadstatkiem wyrównywany przez zmniejszenie liczby nawrotowych udarów niedokrwiennych o 7 i przez zmniejszenie częstości zatorowości płucnej o około 1 przypadek na 1000 leczonych chorych.

W badaniu z randomizacją i użyciem placebo w grupie kontrolnej, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wykazano, że ASA (w dawce 325 mg), którego stosowanie rozpoczęto w ciągu 48 godzin od zachorowania, podawany raz dziennie przez 5 kolejnych dni, nie zmniejszał w sposób znamieny progresji udaru w porównaniu z placebo (RR 0,95; 95% CI: 0,62–1,45) u chorych z niepełnym niedowładem.⁴¹⁷

Nie oceniano stosowania klopidoogrelu, dipirydamolu ani połączeń doustnych leków przeciwplatekowych w świeżym udarze niedokrwiennym.

W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu II fazy abciksymab – inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa – w porównaniu z placebo powodował nieznaczne przesunięcie w zakresie korzystnych wyników leczenia, mierzonych w zmodyfikowanej skali Rankina po 3 miesiącach (OR 1,20; 95% CI: 0,84–1,70).⁴¹⁸ Badanie fazy III, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność abciksymabu, zostało przedwcześnie zakończone po włączeniu 808 chorych z powodu zwiększonego odsetka objawowych lub zakończonych zgonem krwawień wewnątrzczaszkowych po abciksymabie w porównaniu z placebo (5,5% w porównaniu z 0,5%; $p = 0,002$). W badaniu tym nie wykazano

również poprawy w zakresie wyników leczenia po stosowaniu abciksymabu.⁴¹⁹

Wczesne leczenie przeciwkrzepliwe

Nie stwierdzono korzyści z leczenia przeciwkrzepliwego: heparyną niefrakcjonowaną wstrzykiwaną podskórną w małych lub średnich dawkach,⁴¹⁵ nadroparyną,^{420,421} certoparyną,⁴²² tinzaparyną,⁴²³ dalteparyną⁴²⁴ i danaparoidem podawanym dożylnie,⁴²⁵ jeżeli podawanie leku rozpoczęto w ciągu 24–48 godzin od wystąpienia udaru mózgu. Poprawa w zakresie wyniku leczenia lub zmniejszenie częstości nawrotów udaru było prawie zawsze równoważone przez zwiększoną liczbę powikłań krwotocznych. W metaanalizie obejmującej 22 badania kliniczne leczenie przeciwkrzepliwe wiązało się ze zmniejszeniem liczby nawrotowych udarów niedokrwiennych o około 9 na 1000 leczonych chorych (OR 0,76; 95% CI: 0,65–0,88) i ze zwiększeniem liczby objawowych krwotoków wewnątrzczaszkowych o około 9 na 1000 leczonych chorych (OR 2,52; 95% CI: 1,92–3,30).⁴²⁶ Jakość badań uwzględnionych w metaanalizie była jednak znacząco różna. Badanymi lekami przeciwkrzepliwymi były: heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe, heparynoidy, doustne antykoagulanty i inhibitory trombiny.

W niewielu badaniach klinicznych oceniano stosunek ryzyka do korzyści przy bardzo wczesnym podawaniu heparyny niefrakcjonowanej w świeżym udarze niedokrwiennym mózgu. W jednym badaniu chorzy z udarem mózgu innym niż zatokowy, którzy otrzymywali leczenie przeciwkrzepliwe w ciągu 3 godzin, częściej byli zdolni do samodzielnego funkcjonowania (38,9% w porównaniu z 28,6%; $p = 0,025$), rzadziej umierali (16,8% w porównaniu z 21,9%; $p = 0,189$) i częściej mieli objawowe krwotoki śródmózgowe (6,2% w porównaniu z 1,4%; $p = 0,008$).⁴²⁷ W badaniu RAPID (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage) chorzy przypisani do leczenia heparyną niefrakcjonowaną rzadziej mieli wczesne nawroty udaru, a zapaadalność na poważne krwawienia była podobna jak wśród otrzymujących ASA.⁴²⁸ W grupie leczonej heparyną niefrakcjonowaną pogorszenie objawów spowodowane niedokrwieniem lub krwotokiem wiązało się z niewłaściwym stężeniem heparyny niefrak-

cjonowanej w osoczu. W obliczu tych wyników wartość heparyny niefrakcjonowanej podawanej krótko po wystąpieniu objawów jest wciąż dyskusyjna.^{429,430}

W badaniach z randomizacją nie zidentyfikowano korzyści netto z leczenia heparyną w żadnym podtypie udaru. Metaanaliza ograniczona do chorych ze świeżym udarem sercowozatorowym wykazała, że leczenie przeciwkrzepliwe podane w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów wiązało się z nieznamienym zmniejszeniem częstości nawrotów udaru niedokrwiennego, ale nie powodowało znaczącego zmniejszenia odsetka zgonów lub niesprawności.⁴³¹ Mimo takiego braku danych niektórzy eksperci zalecają podawanie heparyny w pełnej dawce wybranym chorym, na przykład osobom z zatorowością pochodzenia sercowego i z dużym ryzykiem nawrotu zatorowości, z rozwarstwieniem tętnicy lub w okresie poprzedzającym operacyjne leczenie dużego zwężenia tętnicy. Przeciwwskazaniami do leczenia heparyną są: rozległy zawał (np. obejmujący ponad 50% zakresu unaczynienia tętnicy mózgu środkowej), nieopanowane nadciśnienie tętnicze i zaawansowane zaburzenia mikrokrażenia mózgowego.

Neuroprotekcja

Nie wykazano lepszych wyników leczenia w zakresie zdefiniowanego wstępnie głównego punktu końcowego w odniesieniu do żadnego programu neuroprotekcji. Niedawne wyniki badań z randomizacją, dotyczących środka wiążącego wolne rodniki – NXY-059⁴³² oraz siarczanu magnezu⁴³³ były ujemne. Trwa badanie III fazy z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczące podawania antyoksydantu – kwasu moczowego po dożylnym podaniu rtPA; badanie to następuje po badaniu II fazy, w którym wykazano bezpieczeństwo metody.⁴³⁴ Metaanaliza wskazuje na niewielkie korzyści ze stosowania cytycholin;⁴³⁵ trwa badanie kliniczne dotyczące tego leku.

Obrzęk mózgu i zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Zalecenia

- Zaleca się wykonanie odbarczenia operacyjnego (hemikraniektomii) w ciągu 48 godzin od

wystąpienia objawów u chorych w wieku do 60 lat z rozwijającym się złośliwym zawałem mózgu w zakresie unaczynienia tętnicy mózgu środkowej (klasa I, poziom A).

- Zaleca się stosowanie środków osmotycznie czynnych w celu leczenia zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego przed hemikraniektomią, jeżeli takowa jest brana pod uwagę (klasa III, poziom C).
- Nie można podać zalecenia dotyczącego stosowania hipotermii u chorych z zawałami powodującymi ciasnotę wewnątrzczaszkową (klasa IV, GCP).
- Zaleca się rozważenie możliwości wykonania wentrykulostomii lub odbarczenia operacyjnego w leczeniu dużego zawału mózdzku, który uciska pień mózgu (klasa III, poziom C).

Obrzęk mózgu powodujący ciasnotę wewnątrzczaszkową jest główną przyczyną wczesnego pogorszenia stanu klinicznego i zgonu u chorych z rozległymi zawałami nadnamiotowymi. Zagrożający życiu obrzęk mózgu rozwija się zwykle w okresie 2.–5. doby od wystąpienia udaru, ale nawet u $\frac{1}{3}$ chorych może wystąpić pogorszenie stanu neurologicznego w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów.^{436,437}

Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne chorych z dużymi zawałami powodującymi ciasnotę wewnątrzczaszkową i z obrzękiem mózgu opiera się głównie na danych pochodzących z badań obserwacyjnych. Podstawowe leczenie obejmuje uniesienie głowy pod kątem nie większym niż 30°, unikanie szkodliwych bodźców, zwalczanie bólu, właściwe natlenowanie i utrzymywanie prawidłowej temperatury ciała. Jeżeli dostępne jest monitorowanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, to mózgowe ciśnienie perfuzyjne powinno wynosić >70 mm Hg.⁴³⁸ Leczeniem farmakologicznym pierwszego rzutu w przypadku obecności klinicznych lub radiologicznych cech obrzęku mózgu powodującego ciasnotę wewnątrzczaszkową jest dożylnie podawanie glicerolu (4 x 250 ml 10% roztworu glicerolu w ciągu 30–60 min) lub mannitolu (25–50 g co 3–6 h).^{439,440} Podobną skuteczność mają prawdopodobnie podawane dożylnie hipertoniczne roztwory chlorku sodu.⁴⁴¹ Należy uni-

kać stosowania roztworów hipotonicznych i płynów zawierających glukozę w celu uzupełnienia płynów. Deksametazon i kortykosteroidy nie są przydatne.⁴⁴² Tiopental podawany we wstrzyknięciu może szybko i znacząco zmniejszyć ciśnienie wewnątrzczaszkowe i może być stosowany do opanowywania ostrych przełomów. Leczenie barbituranami wymaga monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego i elektroencefalogramu (EEG), a także ścisłego monitorowania wskaźników hemodynamicznych ze względu na możliwość znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Hipotermia

Łagodna hipotermia (tzn. temperatura mózgu 32–33°C) zmniejsza śmiertelność chorych z rozległym zawałem w obszarze unaczynionym przez tętnicę mózgu środkową, ale może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym nawrót przełomu ciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas ponownego ogrzewania.^{443,444} W małym badaniu z randomizacją łagodna hipotermia (35°C) w połączeniu z odbarczeniem operacyjnym spowodowała trend w kierunku lepszego klinicznego wyniku leczenia w porównaniu z samym odbarczeniem operacyjnym ($p = 0,08$).⁴⁴⁵

Odbarczenie operacyjne

Złośliwy zespół tętnicy mózgu środkowej

Łączna analiza 93 chorych włączonych do badań: DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant MCA infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the MCA) i HAMLET (hemispheric craniectomy after MCA infarction with life-threatening edema trial) wykazała, że po roku więcej chorych z grupy leczonej za pomocą odbarczenia operacyjnego w porównaniu z grupą kontrolną miało mRS ≤ 4 lub mRS ≤ 3 ; więcej pacjentów z tej grupy przeżyło (NNT odpowiednio: 2, 4 i 2).^{446,447} Nie stwierdzono zwiększonego odsetka chorych, którzy przeżyli zabieg operacyjny i pozostali w stanie wegetatywnym (mRS = 5). Kryteriami włączającymi do tej łącznej analizy były: wiek 18–60 lat, punktacja NIHSS >15 , obniżenie oceny stanu przytomności w składowej 1a skali NIHSS o 1 lub więcej punktów, stwierdzany w TK zawał obejmujący $\geq 50\%$

zakresu unaczynienia tętnicy mózgu środkowej lub zawał o objętości $>145 \text{ cm}^3$ w DWI oraz włączenie do badania w ciągu <45 godzin od wystąpienia objawów (operacja <48 h). Trwa obserwacja przeżycia i stanu czynnościowego po upływie roku w badaniach DECIMAL i DESTINY.⁴⁴⁷

W systematycznym przeglądzie 12 retrospektywnych badań obserwacyjnych stwierdzono, że wiek >50 lat jest predyktorem złego wyniku leczenia. Czas wykonania zabiegu, strona zawału, kliniczne objawy wgłobienia przez operacją ani zajęcie innych obszarów unaczynienia nie wpływały znacząco na wynik leczenia.⁴⁴⁸

Zawał mózdzku

Wentrykulostomia i odbarczenie operacyjne są uważane za postępowanie z wyboru w zawałach mózdzku powodujących ucisk struktur mózgowia, ale nie ma na ten temat badań z randomizacją. Podobnie jak w zawał nadnamiotowym powodującym ciasnotę wewnątrzczaszkową operacja powinna być przeprowadzona, zanim wystąpią objawy wgłobienia. Rokowanie u osób, które przeżyły, może być bardzo dobre, nawet u chorych, którzy przed operacją byli w śpiączce.

Profilaktyka i leczenie powikłań

Zalecenia

- Zakażenia u chorych z udarem mózgu należy leczyć odpowiednimi antybiotykami (klasa IV, GCP).
- Nie zaleca się profilaktycznego podawania antybiotyków, a lewofloksacyna może być szkodliwa u chorych ze świeżym udarem (klasa II, poziom B).
- Zaleca się wczesne nawodnienie i stosowanie pończoch o stopniowym ucisku w celu zmniejszenia zapadalności na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (klasa IV, GCP).
- Zaleca się wczesne uruchamianie chorych w celu zapobiegania powikłaniom, takim jak zachłystowe zapalenie płuc, zakrzepica żył głębokich i odleżyny (klasa IV, GCP).
- U chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej zaleca się rozważenie stosowania podskórnie w małej dawce heparyny niefrakcjonowanej lub heparyny drobnocząsteczkowej (klasa I, poziom A).

- Zaleca się podawanie leków przeciwdrgawkowych w celu zapobiegania nawrotom napadów padaczkowych po udarze (klasa I, poziom A). Nie zaleca się profilaktycznego podawania leków przeciwdrgawkowych chorym ze świeżym udarem mózgu, u których nie wystąpiły napady padaczkowe (klasa IV, GCP).
- U każdego chorego z udarem mózgu zaleca się ocenę ryzyka upadków (klasa IV, GCP).
- U chorych z udarem, którzy są obciążeni ryzykiem upadków, zaleca się stosowanie suplementów wapnia i witaminy D (klasa II, poziom B).
- U kobiet z wcześniejszymi złamaniami zaleca się stosowanie bisfosfonianów (alendronianu, etydronianu i ryzedronianu) (klasa II, poziom B).
- Chorzy z udarem mózgu z nietrzymaniem moczu powinni mieć specjalistyczną opiekę specjalistę (klasa III, poziom C).
- Zaleca się ocenę połykania, ale dane są niewystarczające, aby zalecać określony sposób leczenia dysfagii (klasa III, GCP).
- Doustne suplementy diety są zalecane wyłącznie chorym z udarem mózgu, którzy są niedożywieni i nie mają zaburzeń połykania (klasa II, poziom B).
- U chorych z udarem mózgu, którzy mają zaburzenia połykania zaleca się wczesne podjęcie karmienia (w ciągu 48 h) przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (klasa II, poziom B).
- Nie należy rozważać karmienia za pomocą przezskórnej endoskopowej gastrostomii (PEG) u chorych z udarem mózgu w ciągu pierwszych 2 tygodni od zachorowania (klasa II, poziom B).

Zachłyśnięcie i zapalenie płuc

Bakteryjne zapalenie płuc jest jednym z najpoważniejszych powikłań u chorych z udarem mózgu,⁴⁴⁹ a jego przyczyną jest głównie zachłyśnięcie⁴⁵⁰. Zachłyśnięcie często stwierdza się u chorych z zaburzeniami przytomności i u osób z zaburzeniami połykania. Należy powstrzymać się od żywienia doustnego do czasu upewnienia się, że chory nie ma zaburzeń połykania przy picu niewielkiej ilości wody i jest w stanie kaszleć na polecenie. Żywienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub za pomocą PEG może zapobiec za-

chłystowemu zapaleniu płuc, chociaż zarzucanie płynnej treści pokarmowej, zaleganie wydzieliny w dolnych częściach płuc, osłabienie odruchu kaszlowego i unieruchomienie zwiększają ryzyko zachłyśnięcia. Zachłystowemu zapaleniu płuc mogą zapobiec częste zmiany ułożenia chorego w łóżku i rehabilitacja oddechowa. Do zakażeń po udarze mózgu przyczynia się stan obniżonej odporności, w którym pośredniczy mózg.^{451,452} Profilaktyczne podawanie lewofloksacyny (500 mg/100 ml dziennie przez 3 dni) nie było lepsze niż najlepsza opieka w zapobieganiu zakażeniu u chorych ze świeżym udarem mózgu niezwiązanym z zakażeniem i wiązało się z niekorzystnym wynikiem leczenia po 90 dniach (OR 0,19; 95% CI: 0,04–0,87; $p = 0,03$).⁴⁵³

Zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna

Przyjmuje się na ogół, że można zmniejszyć ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej poprzez wczesne nawodnienie i wczesne uruchamianie chorych. Chociaż pończochy uciskowe skutecznie zapobiegają żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u chorych leczonych operacyjnie, to ich skuteczność u chorych po udarze mózgu jest nieudowodniona.⁴⁵⁴ U chorych z udarem mózgu podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w małej dawce zmniejszyło zapadalność zarówno na zakrzepicę żył głębokich (OR 0,34; 95% CI: 0,19–0,59), jak i na zatorowość płucną (OR 0,36; 95% CI: 0,15–0,87), bez zwiększenia ryzyka krwawienia śródmózgowego (OR 1,39; 95% CI: 0,53–3,67) lub pozamózgowego (OR 1,44; 95% CI: 0,13–16); NNT dla zakrzepicy żył głębokich i dla zatorowości płucnej wynosiło odpowiednio 7 i 38. Heparyna niefrakcjonowana podawana w małych dawkach zmniejszała ryzyko zakrzepicy (OR 0,17; 95% CI: 0,11–0,26), ale nie miała wpływu na zatorowość płucną (OR 0,83; 95% CI: 0,53–1,31). Ryzyko wystąpienia krwotoku śródmózgowego było nieznamienne zwiększone (OR 1,67; 95% CI: 0,97–2,87).⁴⁵⁵ Mimo to u chorych obciążonych dużym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej (np. z powodu unieruchomienia, otyłości, cukrzycy, wcześniejszego udaru) wskazana jest profilaktyka z użyciem podawanej podskórnie heparyny w małych dawkach (5000 IU 2 x dz.) lub heparyny drobnocząsteczkowej.^{456,457}

Odleżyny

Właściwymi strategiami zapobiegawczymi u chorych obciążonych dużym ryzykiem powstania odleżyn są: stosowanie powierzchni dających właściwe oparcie, częsta zmiana pozycji ciała chorego, właściwe odżywienie i nawilżanie skóry okolicy krzyżowej.⁴⁵⁸ Skóra chorego nietrzymającego moczu i stolca musi być sucha. U chorych obciążonych szczególnie dużym ryzykiem należy stosować materace wypełnione powietrzem lub płynem.

Napady padaczkowe

U chorych w ostrym okresie udaru niedokrwienego mózgu mogą wystąpić napady częściowe lub wtórnie uogólnione. Należy stosować standardowe leki przeciwpadaczkowe zgodnie z ogólnymi zasadami leczenia napadów padaczkowych. Nie ma dowodów na korzystny efekt pierwotnego profilaktycznego leczenia przeciwdrgawkowego.

Pobudzenie

Pobudzenie i splątanie mogą być następstwami świeżego udaru mózgu, ale mogą również być objawem innych powikłań, takich jak gorączka, odwodnienie lub zakażenie. Przed jakimkolwiek leczeniem z użyciem środków uspokajających lub przeciwpadaczkowych musi się podjąć odpowiednie leczenie przyczyny tych zaburzeń.

Upadki

Upadki zdarzają się często (nawet u 25% chorych) w ostrym okresie udaru,⁴⁵⁹ podczas rehabilitacji w warunkach szpitalnych⁴⁶⁰ i w dłuższym okresie po udarze⁴⁶¹. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka upadków u osób, które przeżyły udar mózgu⁴⁶² są: upośledzenie funkcji poznawczych, depresja, stosowanie wielu leków i upośledzenie czucia^{463,464}. Wielodyscyplinarny pakiet działań profilaktycznych, skupiony na czynnikach środowiskowych i związanych z daną osobą okazał się skuteczny w warunkach ogólnej rehabilitacji.^{465,466} Upadki wiążą się z 5% zapadalnością na poważne obrażenia,⁴⁵⁹ w tym na złamania szyjki kości udowej, które są 4-krotnie częstsze niż u dobranych pod względem wieku osób z grupy

kontrolnej⁴⁶⁷ i wiążą się ze złym wynikiem leczenia⁴⁶⁸. Ćwiczenia fizyczne,⁴⁶⁹ suplementy wapnia⁴⁷⁰ i bisfosfoniany⁴⁷¹ zwiększają wytrzymałość kości i zmniejszają częstość złamań u chorych z udarem mózgu. Urządzenia chroniące biodro mogą zmniejszyć zapadalność na złamania w obciążonej dużym ryzykiem grupie chorych przebywających w zakładach opiekuńczych, ale dane przemawiające za ich stosowaniem w warunkach domowych są mniej przekonujące⁴⁷².

Zakażenia układu moczowego i nietrzymanie moczu

Przyczyną większości zakażeń układu moczowego nabytych w szpitalu jest wprowadzanie na stałe cewnika do pęcherza moczowego.^{473,474} Nie stwierdzono, by okresowe cewnikowanie wiązało się z mniejszym ryzykiem zakażenia. Rozpoznawszy zakażenie układu moczowego, należy zastosować odpowiednie antybiotyki: ze względu na możliwy rozwój oporności najlepiej unikać profilaktycznego podawania antybiotyków.

Nietrzymanie moczu w następstwie udaru mózgu występuje często, szczególnie u chorych w podeszłym wieku, niesprawnych i z upośledzeniem czynności poznawczych.⁴⁷⁵ Niedawne szacunki wskazują, że nietrzymanie moczu występuje u 40–60% chorych ze świeżym udarem mózgu, spośród których 25% nadal nie kontroluje oddawania moczu przy wypisaniu ze szpitala, a 15% nadal nie trzyma moczu po roku od zachorowania.⁴⁷⁶ Nietrzymanie moczu jest silnym czynnikiem rokowniczym złego czynnościowego wyniku leczenia, nawet po uwzględnieniu wieku i stanu czynnościowego.⁴⁷⁷ Dane z dostępnych badań nie są jednak wystarczające aby ukierunkować sposoby kontrolowania oddawania moczu u osób dorosłych po udarze mózgu.^{474,478} Istnieją jednak przekonujące dane wskazujące na to, że udział specjalistów w zorganizowanej ocenie i leczeniu, a także specjalistyczna opieka pielęgnarska dotycząca kontrolowania oddawania moczu mogą zmniejszyć nietrzymanie moczu po udarze mózgu i związane z nim dolegliwości. Wykazano, że zorganizowana ocena i leczenie fizykalne poprawiają odsetek trzymania moczu, zarówno u chorych leczonych w szpitalu, jak i poza nim.^{474,476} Badania kliniczne nad możliwymi interwencjami są jed-

nak niewystarczające pod względem liczby i jakości do sformułowania jakichkolwiek zaleceń.⁴⁷⁸

Dysfagia i żywienie

Dysfagia ustno-gardłowa występuje nawet u 50% chorych z jednostronnym udarem przebiegającym z porażeniem połowicznym.⁴⁷⁹ Częstość występowania dysfagii jest największa w ostrym okresie udaru i zmniejsza się do około 15% po 3 miesiącach od zachorowania.⁴⁸⁰ Dysfagia wiąże się z większą zapadalnością na powikłania internistyczne i ze zwiększoną całkowitą śmiertelnością.⁴⁷⁹

Powstrzymanie się od żywienia doustnego lub jego ograniczanie może nasilać stan katabolizmu, który może się wiązać z ostrą chorobą, taką jak udar mózgu. Szacunki dotyczące zapadalności na niedożywienie wahają się od 7–15% przy przyjęciu do szpitala^{481,482} do 22–35% po 2 tygodniach od zachorowania.⁴⁸³ Wśród chorych wymagających długotrwałej rehabilitacji częstość występowania niedożywienia może sięgać 50%.⁴⁸⁴ Niedożywienie jest czynnikiem rokowniczym złego czynnościowego wyniku leczenia⁴⁸⁵ i zwiększonej śmiertelności^{486,487}. Rutynowe dożywianie wszystkich chorych ze świeżym udarem mózgu nie poprawiło jednak wyników leczenia ani nie zmniejszyło częstości powikłań.⁴⁸⁸ Nie ma badań o odpowiedniej mocy, które dotyczyłyby ukierunkowania dożywiania u chorych z udarem mózgu, obciążonych dużym ryzykiem niedożywienia.

U chorych z utrzymującą się dysfagią możliwości żywienia dojelitowego obejmują żywienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub przezskórną gastrostomię. W badaniu klinicznym dotyczącym wczesnego (mediana 48 godzin od zachorowania) i odroczonego (tydzień od zachorowania) żywienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy nie stwierdzono znamiennej korzyści z wczesnego podjęcia takiego żywienia, chociaż występował trend w kierunku mniejszej liczby zgonów w grupie karmionej w ten sposób wcześniej.⁴⁸⁸ W podobnym badaniu, porównującym żywienie przez PEG i przez zgłębnik nosowo-żołądkowy w ciągu 30 dni, żywienie za pomocą PEG nie było lepsze od żywienia przez zgłębnik, a w rzeczywistości było potencjalnie szkodliwe.⁴⁸⁸ Żywienie za pomocą PEG było również badane w dysfagii utrzymującej się dłużej. W 2 badaniach porównujących

żywienie przez PEG i przez zgłębnik stwierdzono trend w kierunku lepszego odżywienia przy karmieniu przez PEG, ale nie osiągnął on istotności statystycznej.^{489,490} W badaniach nad jakością życia stwierdzano, że nie uległa ona poprawie dzięki żywieniu przez PEG.^{491,492}

Rehabilitacja

Nawet przy optymalnej opiece na oddziale udarowym, w tym po leczeniu trombolitycznym, mniej niż 1/3 chorych z udarem mózgu wraca w pełni do zdrowia.³⁸⁷ Celem rehabilitacji jest umożliwienie chorym z niesprawnością osiągnięcia i utrzymania optymalnej sprawności fizycznej, intelektualnej, psychicznej i/lub społecznej.⁴⁹³ Cele rehabilitacji mogą się zmieniać ze wstępnego wkładu w minimalizowanie upośledzenia do bardziej złożonych interwencji zaprojektowanych w celu zachęcania do aktywnego uczestnictwa.

Warunki rehabilitacji

Zalecenia

- Zaleca się przyjęcie na oddział udarowy w celu umożliwienia chorym z udarem otrzymywania skoordynowanej i wielodyscyplinarnej rehabilitacji (klasa I, poziom A).
- Zaleca się wczesne podjęcie rehabilitacji (klasa III, poziom C).
- Zaleca się wczesne wypisywanie z oddziału udarowego chorych w stabilnym stanie klinicznym i z niewielkim lub umiarkowanym upośledzeniem, pod warunkiem że rehabilitacja poza oddziałem udarowym jest kontynuowana przez wielodyscyplinarny zespół z doświadczeniem w leczeniu udaru (klasa I, poziom A).
- Zaleca się kontynuowanie rehabilitacji po wypisaniu ze szpitala w ciągu pierwszego roku po udarze mózgu (klasa II, poziom A).
- Zaleca się wydłużanie czasu trwania i zwiększanie intensywności rehabilitacji (klasa II, poziom B).

Kluczową cechą charakterystyczną oddziałów udarowych jest rehabilitacja prowadzona przez specjalistyczny, wielodyscyplinarny zespół.⁴⁹⁴ W badaniu Stroke Unit Trialists' Collaboration⁶¹ wykazano lepszą przeżywalność i czynnościowe

wyniki leczenia u chorych na oddziałach udarowych; korzyści w zakresie funkcjonowania, płynące z opieki na oddziałach udarowych utrzymują się również długotrwale; obserwacja po 5 i 10 latach wykazała utrzymującą się skuteczność w porównaniu z grupą kontrolną^{495,496}. Finansowe i społeczne konsekwencje przedłużonej hospitalizacji spowodowały zwiększone zainteresowanie świadczeniami, które ułatwiłyby wczesny powrót do społeczności. Wielodyscyplinarny zespół wspierający wczesne wypisanie ze szpitala, doświadczony w leczeniu udaru, świadczący (co najmniej) opiekę pielęgniarstwa, fizjoterapię i terapię zajęciową, może znacząco zmniejszyć liczbę dni spędzonych w łóżku u wybranych chorych z udarem mózgu,⁴⁹⁷ którzy wyjściowo mieli niewielkie lub umiarkowane upośledzenie⁴⁹⁸. Konieczne są jednak specjalistyczne działania przy wypisywaniu: śmiertelność zwiększyła się znacząco, kiedy chorzy byli wypisywani wcześniej i otrzymywali jedynie ogólne wsparcie w społeczności.⁴⁹⁹

Metaanaliza wykazała, że rehabilitacja kontynuowana po wypisaniu ze szpitala przynajmniej w ciągu pierwszego roku po udarze zmniejsza ryzyko pogorszenia funkcjonowania i poprawia wykonywanie codziennych czynności.⁵⁰⁰ Interwencje obejmowały terapię zajęciową, fizjoterapię oraz działanie zespołów wielodyscyplinarnych, dlatego nie można ustalić ostatecznego stanowiska dotyczącego optymalnego sposobu udzielania świadczeń.

Czas rozpoczęcia, trwanie i intensywność rehabilitacji

Optymalny czas podjęcia rehabilitacji nie jest jasny. Zwolennicy podejmowania wczesnego leczenia przytaczają dane pochodzące z czynnościowych badań obrazowych⁵⁰¹ i badań na zwierzętach,^{502,503} które wskazują na okres okołozawałowy jako kluczowy okres rozpoczęcia rehabilitacji. Wczesne rozpoczęcie rehabilitacji jest kluczowym składnikiem opieki na oddziale udarowym,⁶¹ ale nie ma wspólnego stanowiska odnośnie do definicji „wczesnego leczenia”. W badaniach klinicznych porównujących „wczesne” i „późne” rozpoczęcie rehabilitacji stwierdzano lepsze rokowanie, jeżeli leczenie rozpoczynano w ciągu 20–30 dni.^{504,505} Wiele wczesnych powikłań udaru mó-

zgu (zakrzepica żył głębokich, uszkodzenia skóry, powstawanie przykurczów, zaparcie i zapalenie płuc związane z gromadzeniem wydzieliny w dolnych częściach płuc) jest następstwem unieruchomienia,⁵⁰⁶ dlatego uruchamianie jest podstawowym składnikiem wczesnej rehabilitacji. Nie wiadomo, jaki jest najlepszy czas dla pierwszego uruchamiania, ale uruchamianie w ciągu pierwszych kilku dni jest dość dobrze tolerowane.⁵⁰⁷ Wstępne wyniki trwającego badania AVERT, dotyczącego podejmowania rehabilitacji w ciągu 24 godzin od zachorowania wskazują, że podejmowana niezwłocznie fizjoterapia jest dobrze tolerowana i nie powoduje zwiększonej częstości działań niepożądanych.⁵⁰⁸

Tylko nieliczne badania dotyczyły rehabilitacji po okresie roku od zachorowania, a dane nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków i podanie zaleceń dotyczących rehabilitacji w tym etapie choroby.⁵⁰⁹

Bardziej intensywna rehabilitacja, zwłaszcza czas poświęcony wykonywaniu codziennych czynności, wiąże się z lepszymi czynnościowymi wynikami leczenia.^{510,511} Przegląd systematyczny metod rehabilitacji stosowanych w celu poprawienia czynności kończyny górnej również wskazuje na zależność odpowiedzi od dawki, chociaż niejednorodność badań włączonych do przeglądu uniemożliwia formalny pomiar wielkości wpływu.⁵¹² Największe korzyści obserwowano w badaniach nad ćwiczeniami kończyny dolnej i ogólnym treningiem codziennych czynności.

Organizacja i jakość opieki mogą być ważniejsze niż bezwzględna liczba godzin leczenia.⁵¹³ W porównaniu zespołów wielodyscyplinarnych ukierunkowanych na leczenie udaru i zwykłej rehabilitacji na oddziale szpitalnym, ukierunkowane zespoły osiągały lepsze wyniki leczenia przy znamiennej mniejszej liczbie godzin leczenia.⁵¹⁴

Składniki rehabilitacji

Zalecenia

- Zaleca się fizjoterapię, ale optymalne warunki jej prowadzenia nie zostały jeszcze ustalone (klasa I, poziom A).
- Zaleca się terapię zajęciową, ale nie są jasne optymalne warunki jej prowadzenia (klasa I, poziom A).

- Ocena zaburzeń w porozumiewaniu się jest zalecana, ale dane nie są wystarczające, aby zalecać określone sposoby leczenia (klasa III, GCP).
- Zalecane jest udzielanie informacji chorym i opiekunom, ale dane nie przemawiają jednoznacznie za przewagą specjalnej opieki rehabilitacyjnej dla wszystkich chorych na udar mózgu (klasa II, poziom B).
- Rehabilitacja powinna być rozważona u wszystkich chorych z udarem mózgu, ale istnieją ograniczone dowody ukierunkowujące właściwe leczenie rehabilitacyjne u chorych z największą niesprawnością (klasa II, poziom B).
- Ocena zaburzeń poznawczych wydaje się pożądana, ale dane nie wystarczają do zalecenia określonych sposobów leczenia (klasa I, poziom A).
- Zaleca się obserwację chorych pod kątem depresji podczas pobytu w szpitalu i przez cały czas obserwacji po wypisaniu (klasa IV, poziom B).
- W celu poprawienia nastroju zaleca się stosowanie leków i metody niefarmakologiczne (klasa I, poziom A).
- Należy rozważyć leczenie farmakologiczne nietrzymania afektu po udarze mózgu (klasa II, poziom B).
- Zaleca się stosowanie leków trójpierścieniowych lub przeciwdrgawkowych w leczeniu poudarowego bólu neuropatycznego u wybranych chorych (klasa III, poziom B).
- Należy rozważyć podawanie toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności po udarze mózgu, ale korzyści funkcjonalne płynące z takiego leczenia są niepewne (klasa III, poziom B).

Wyniki badań nad oddziałami udarowymi przemawiają na korzyść skoordynowanych wielodyscyplinarnych zespołów personelu z doświadczeniem w opiece nad chorymi z udarem mózgu.⁵¹⁵ Skład takich zespołów nie jest formalnie określony, ale obejmują one zwykle lekarzy zajmujących się leczeniem udaru mózgu, pielęgniarki, fizjoterapeutów, terapeutów zajęciowych oraz logopedów.

Fizjoterapia

Nie ma jednoznacznie lepszego modelu fizjoterapii w rehabilitacji udaru mózgu,^{516,517} ale istnieją

dane wspierające określone rodzaje interwencji. Kilka grup badaczy wykazało, że siłę mięśniową można poprawiać w sposób zależny od intensywności ćwiczeń, bez zwiększania spastyczności⁵¹². Czynnościowa stymulacja elektryczna może zwiększać siłę mięśni, ale wpływ na klinicznie znaczące wyniki leczenia jest niepewny.⁵¹⁸

Przegląd systematyczny nie wykazał skuteczności treningu na bieżni ruchomej w poprawie sprawności chodzenia.⁵¹⁹ Elektromechaniczne ćwiczenie chodzenia w połączeniu z fizjoterapią może być skuteczniejsze niż sama fizjoterapia.⁵²⁰ Dane wspierające szerokie stosowanie ortez i sprzętu pomocniczego są ograniczone.⁵²¹

W okresie zdrowienia po udarze mózgu pogorszeniu może ulec sprawność układu sercowo-naczyniowego. Ta fizyczna utrata wytrenowania upośledza aktywną rehabilitację i jest wskaźnikiem ryzyka dalszych incydentów.⁵²² W metaanalizie wykazano, że trening aerobowy może pozwolić na zwiększenie intensywności ćwiczeń u osób z niewielkim lub umiarkowanym deficytem ruchowym po udarze mózgu.⁴⁶⁹

Leczenie polegające na wymuszaniu posługiwania się niesprawną kończyną obejmuje ukierunkowane na określoną czynność intensywne ćwiczenie niedowładnej kończyny przy ograniczeniu używania kończyny zdrowej. W badaniu EXCITE podano korzystne wyniki stosowania tej metody po upływie 3–9 miesięcy od udaru w grupie chorych i w stabilnym stanie klinicznym, a część korzyści polegających na ruchach kończyny górnej utrzymywała się po roku.⁵²³

Terapia zajęciowa

W przeglądzie systematycznym 9 badań klinicznych, w których porównano ćwiczenie codziennych czynności oparte na terapii zajęciowej oraz zwykłą opiekę stwierdzono lepsze czynnościowe wyniki leczenia w grupie poddanej aktywnej interwencji.⁵²⁴ Dane nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków odnośnie do najlepszych warunków prowadzenia terapii zajęciowej.

Metaanaliza badań klinicznych nad terapią zajęciową prowadzoną w społeczności wskazała na lepsze funkcjonowanie w miarach codziennych czynności. Największe efekty obserwowano u chorych starszych i u których prowadzono ukie-

runkowaną interwencję.⁵²⁵ Swoiste metody terapii zajęciowej opartej na rekreacji nie przełożyły się na poprawę wykonywania codziennych czynności. Badanie kliniczne dotyczące interwencji polegającej na terapii zajęciowej u osób mieszkających w domach opieki wykazało mniejsze pogorszenie funkcjonowania w grupie poddanej aktywnej interwencji.⁵²⁶ Nie ma danych pochodzących z badań z grupą kontrolną, w których opisano by skuteczność terapii zajęciowej po upływie roku od udaru mózgu.

Terapia mowy i języka

Terapia mowy i języka może optymalizować bezpieczne połykanie i pomóc w porozumiewaniu się. W 2 badaniach nad wpływem formalnej terapii mowy i języka na dysfagię nie stwierdzono statystycznie różnicy w porównaniu ze zwykłą opieką.⁵²⁷ W badaniu porównującym proste pisemne instrukcje stopniowanych poziomów interwencji na poziomie mowy i języka w dysfagii nie stwierdzono różnicy w wynikach leczenia między grupami.⁵²⁸

Afazja i dyzartria są częstymi objawami po udarze mózgu i wpływają na jakość życia.⁵²⁹ W systematycznym przeglądzie terapii mowy i języka w dyzartrii wynikającej z niepostępującego uszkodzenia mózgu (udar mózgu i głowy) nie znaleziono danych z badań dobrej jakości wskazujących na korzyści z takiego postępowania.⁵³⁰ Również w przeglądzie systematycznym terapii mowy i języka u chorych z afazją⁵³¹ stwierdzono niewystarczającą liczbę danych dobrej jakości dla zalecania formalnych lub nieformalnych interwencji. Badania włączone do tego przeglądu miały charakter populacyjny, a średni czas leczenia w ramach tych badań wynosił 3 miesiące; wnoszą one mało informacji na temat rehabilitacji prowadzonej na oddziale szpitalnym w ostrym okresie choroby. Dwie pokrewne metaanalizy badań o słabszym jakościowo protokole wskazały, że poprawa w zakresie mowy jest większa, jeżeli terapię mowy i języka rozpoczyna się wcześniej.^{532,533} Ograniczone dane wspierają możliwe wykorzystanie zmodyfikowanej terapii wymuszonego posługiwania się mową u chorych z afazją.^{534,535}

Grupy kontaktowe i udzielanie informacji

W niedawnym przeglądzie systematycznym, porównującym działalność specjalnych grup kontaktowych dla chorych z udarem mózgu ze zwykłą opieką zdrowotną, nie znaleziono dowodów na poprawę w zakresie codziennych czynności, subiektywnego samopoczucia lub stanu zdrowia opiekunów.⁵³⁶ W analizie podgrup, powodzenie udarowej działalności łącznikowej można było przewidywać na podstawie młodszego wieku, mniej nasilonego ubytku neurologicznego i nacisku na edukację w zakresie działalności łącznikowej.

Niewystarczające udzielanie informacji jest czynnikiem rokowniczym złej jakości życia chorych z udarem i ich rodzin.⁵³⁷ Istnieje trochę danych wskazujących na to, że połączenie informowania z sesjami edukacyjnymi zwiększa wiedzę i jest bardziej efektywne niż samo dostarczanie informacji.⁵³⁸ W miarę przechodzenia pacjenta z rehabilitacji w warunkach szpitalnych do społeczności zaangażowanie opiekunów w proces rehabilitacji staje się coraz ważniejsze. Formalne szkolenie opiekunów w zakresie sprawowania opieki zmniejsza koszty osobowe i poprawia jakość życia.⁵³⁹

Inne grupy

W zależności od celów swoistych dla danych pacjentów właściwe może być uczestnictwo różnych innych terapeutów. Grupy takie obejmują dietetyków, ortoptystów i pracowników socjalnych. Chociaż liczba badań w tym zakresie jest ograniczona, to niektórzy autorzy twierdzą, że obecność wyspecjalizowanego personelu tworzy „wzbogaczone otoczenie”, które zachęca do działań rehabilitacyjnych poza okresami formalnej terapii.⁵⁴⁰

Zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych są częstym następstwem udaru mózgu i mają wpływ na jakość życia. Obecnie nie ma dowodów na skuteczność określonych metod rehabilitacji pamięci.⁵⁴¹ Trening poznawczy u osób z deficytem uwagi nie spowodował znaczącej poprawy klinicznej w miarach codziennych czynności.⁵⁴² Ćwiczenia w przypadkach zaniedbywania przestrzennego poprawiły wyniki w zakresie upośledzenia, ale nie wykaza-

no wpływu na wykonywanie codziennych czynności.⁵⁴³ W nielicznych badaniach oceniano strategię ćwiczeń rehabilitacyjnych w zaniedbywaniu wzrokowym i w apraksji, ale nie można wyciągnąć z nich swoistych wniosków.⁵⁴⁴

Życie seksualne

Życie seksualne może ucierpieć w następstwie udaru mózgu. Do leżących u podłoża ograniczeń fizycznych i współistniejących chorób naczyniowych mogą dołączyć działania niepożądane stosowanych leków.⁵⁴⁵ Może być wskazane omówienie z pacjentem kwestii związanych z aktywnością seksualną i intymnością.⁵⁴⁶ Ważne jest zapewnienie wsparcia i informacji – wielu chorych niepotrzebnie się obawia, że powrót do aktywnego życia płciowego może spowodować kolejny udar mózgu.⁵⁴⁷

Powikłania wpływające na przebieg rehabilitacji

Rehabilitacja może być utrudniona przez powikłania, które mogą być silnymi czynnikami rokowniczymi złego funkcjonalnego wyniku leczenia i śmiertelności. Częste powikłania u chorych, u których prowadzi się rehabilitację w warunkach szpitalnych, obejmują depresję, zespół bolesnego barku, upadki, zaburzenia oddawania moczu i zachłystowe zapalenie płuc.⁵⁴⁸ Niektóre z tych powikłań omówiono w rozdziale „Profilaktyka i leczenie powikłań”.

Depresja po udarze mózgu

Depresja po udarze mózgu wiąże się ze złymi wynikami rehabilitacji, a ostatecznie ze złym wynikiem leczenia.^{549,550} W praktyce klinicznej jedynie u mniejszości chorych z depresją ustalono takie rozpoznanie, a jeszcze mniej chorych otrzymuje leczenie.⁵⁵¹ Obecność depresji opisywano nawet u 33% chorych, którzy przeżyli udar mózgu w porównaniu z 13% osób z grupy kontrolnej, dobranych pod względem wieku i płci,⁵⁵² ale wiarygodne szacunki zapadalności i częstości występowania depresji w kohorcie chorych z udarem mózgu są ograniczone.⁵⁵⁰ Czynniki rokownicze depresji po udarze mózgu u chorych leczonych na oddziale rehabilitacji obejmują zwiększoną

niesprawność fizyczną, upośledzenie funkcji poznawczych i nasilenie udaru mózgu.⁵⁵⁰ Nie ma wspólnego stanowiska w sprawie optymalnej metody oceny przesiewowej lub rozpoznawania depresji po udarze mózgu. Standardowe narzędzia przesiewowej oceny w kierunku depresji mogą być niewłaściwe u chorych z afazją lub z upośledzeniem funkcji poznawczych.^{553,554}

Leki przeciwdepresyjne, takie jak wybór- cze inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz leki heteropierścieniowe mogą poprawić nastrój u chorych po udarze mózgu,^{555,556} ale mniej jest danych świadczących o tym, że mogą one spowodować pełne ustąpienie epizodu dużej depresji lub zapobiec jej wystąpieniu. SSRI są tolerowane lepiej niż leki heteropierścieniowe.⁵⁵⁷ Nie ma wystarczających danych, aby zalecać psychoterapię w leczeniu lub profilaktyce depresji po udarze mózgu⁵⁵⁸ chociaż terapia taka może poprawić nastrój. Nie ma przekonujących danych na temat wpływu leczenia depresji po udarze mózgu na rehabilitację lub na czynnościowy wynik leczenia.

Nietrzymanie afektu jest dolegliwością kłopotliwą dla chorych i dla opiekunów. SSRI mogą zmniejszyć nasilenie nietrzymania afektu, ale wpływ tego działania na jakość życia jest niejasny.⁵⁵⁹

Ból i spastyczność

Zespół bolesnego barku występuje po udarze mózgu często,⁵⁶⁰ zwłaszcza u chorych z upośledzoną czynnością kończyny górnej i ze złym stanem czynnościowym – wiąże się z gorszym wynikiem leczenia. Jego wystąpieniu mogą zapobiec ruchy bierne wykonywane kończyną dotkniętą niedowładem.⁵⁶¹ W leczeniu często stosuje się stymulację elektryczną, ale jej skuteczność jest nieudowodniona.⁵⁶² W przeglądzie systematycznym Cochrane znaleziono niewystarczającą liczbę danych, aby zalecać stosowanie ortez w przypadku podwichnięcia stawu ramiennego, mimo trendu w kierunku skuteczności plastrowania zajętego ramienia.⁵⁶³

W leczeniu bólu neuropatycznego można rozważyć stosowanie lamotryginy i gabapentyny.⁵⁶⁴ Leki są raczej dobrze tolerowane, ale należy rozważyć działania niepożądane na funkcje poznawcze.

Spastyczność w okresie przewlekłym choroby może negatywnie wpływać na wykonywanie codziennych czynności i na jakość życia.⁵⁶⁵ Terapia postawy i ruchu, terapia rozluźniająca, splinty i inne pomoce ortopedyczne są wykorzystywane często, ale nie opiera się to na mocnych danych.⁵⁶⁶ Udowodniono wpływ leczenia farmakologicznego toksyną botulinową na napięcie mięśni kończyn górnych i dolnych, ale czynnościowe korzyści płynące z takiego leczenia są mniej zbadane.⁵⁶⁷⁻⁵⁶⁹ Stosowanie leków doustnych jest ograniczone ze względu na ich działania niepożądane.⁵⁷⁰

Kwalifikacja do rehabilitacji

Ważnym czynnikiem rokowniczym wyniku rehabilitacji jest początkowe nasilenie objawów udaru mózgu.⁵⁴⁹ Niesprawność przed udarem jest również silnym czynnikiem determinującym wynik leczenia.⁵⁷¹ Inne czynniki, takie jak płeć,⁵⁷² etiologia udaru,⁵⁷³ wiek⁵⁷⁴ i umiejscowienie uszkodzenia⁵⁷⁵ były również badane jako potencjalne czynniki rokownicze wyniku rehabilitacji; nie ma jednak dowodów na to, że te niepodlegające modyfikacji czynniki powinny wpływać na decyzje dotyczące rehabilitacji⁵⁷⁶. Przyjęcie na specjalistyczny oddział udarowy poprawia wyniki leczenia wszystkich udarów mózgu, niezależnie od wieku i płci chorych lub od nasilenia objawów.⁶¹

Wykluczenie z rehabilitacji na podstawie niezdolności do samodzielnego funkcjonowania przed udarem pozostaje kwestią sporną.^{577,578} Chorzy z najcięższym upośledzeniem w zakresie funkcji poznawczych lub fizycznym byli wykluczani z większości badań klinicznych dotyczących rehabilitacji, dlatego należy zachować ostrożność w przenoszeniu wyników tych badań na tę grupę chorych.⁵⁷⁹ Ograniczone dane wskazują, że aktywna rehabilitacja pozwala chorym z ciężką niesprawnością na powrót do domu.^{580,581} U osób, które nie są w stanie uczestniczyć aktywnie w rehabilitacji, zaleca się wykonywanie ruchów biernych w celu zapobiegania przykurczom lub odleżynom.²

Podziękowanie

Pragniemy podziękować dr. Michaelowi Shawowi za jego pomoc podczas przygotowywania manuskryptu.

Deklaracja konfliktu interesów

Autor	Miejsce zatrudnienia	Grant badawczy	Inne wsparcie badań	Wykłady/honoraria	Akcje/ udziały	Konsultant/członek grupy doradczej
Bath P.	University of Nottingham	nie	Boehringer-Ingelheim	AZ, Boehringer-Ingelheim	nie	AZ, BI, Lundbeck, ReNeurone, Servier
Bousser M.G.	Paris 7 University	SANOFI, Servier	SANOFI, Servier, Novo-Nordisk, Paion	nie	nie	Servier, Sanofi
Brainin M.	Danube University Krems	Ebewe, Novo Nordisk	Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Aventis, Solvaypharma	Novartis, Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Aventis, Ebewe, Solvaypharma	nie	Boehringer-Ingelheim, Ebewe
Caso V.	bez konfliktu	bez konfliktu	bez konfliktu	bez konfliktu	nie	nie
Cervera A.	Hospital Clinic, IDIBAPS, Spain	nie	nie	nie	nie	nie
Chamorro A.	University of Barcelona	nie	nie	BMS, Sanofi, Boehringer	nie	Servier, Sanofi
Cordonnier C.	Lille University Hospital, France	nie	nie	nie	nie	nie
Csiba L.	Debrecen University, Hungary	UCB	EGIS Zrt, Gedeon Richter, Aventis	Boehringer-Ingelheim, PAION, Lundbeck A/S, Pfizer, EGIS Zrt, Sanofi-Aventis, Novo-Nordisk A/S, Astra-Zeneca, Johnson&Johnson, Gedeon Richter, MSD, UCB, Convex	nie	Pfizer Hungary, Johnson & Johnson, Paion, Gedeon Richter, Boehringer-Ingelheim
Davalos A.	Institut de Recerca Biomèdica Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain	nie	nie	Ferrer, PAION, Lundbeck, Pfizer, Astra-Zeneca, BMS, Thrombogenics, Boehringer-Ingelheim	nie	Ferrer, PAION, Lundbeck, Pfizer, Astra-Zeneca, BMS, Thrombogenics, Boehringer-Ingelheim
Diener H.C.	University of Duisburg-Essen	AstraZeneca, GSK, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis	German Research Council (DFG), German Ministry of Education and Research (BMBF), European Union, Bertelsmann Foundation, Heinz-Nixdorf Foundation	Abbott, AstraZeneca, Bayer Vital, Boehringer-Ingelheim, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sankyo, Servier, Solvay, Wyeth, Yamaguchi	nie	Abbott, AstraZeneca, Bayer Vital, Boehringer-Ingelheim, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sankyo, Servier, Solvay, Wyeth, Yamaguchi

Ferro J.M.	University of Lisbon	Tecnifar, Boehringer-Ingelheim	Bayer, Sanofi-Aventis	Tecnifar, Ferrer	nie	Sanofi-Aventis, Uriach, Servier, Ferrer
Ford G.	University of Newcastle	Boehringer-Ingelheim, Servier, NTL, Lundbeck, Paion	nie	Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca	nie	Boehringer-Ingelheim
Hacke W.	University of Heidelberg	DFG, BMBF	nie	Sanofi Aventis, Novo-Nordisk, Ferrer, Boehringer-Ingelheim	nie	Sanofi Aventis, BMS, Novo-Nordisk, Boehringer-Ingelheim, Nuvelo, Novothera, Bayer, J&J, Brainsgate, Paion, Ferrer, Lilly, Centocor, ImarX
Hennerici M.G.	University of Heidelberg	DFG, BMBF, specjalne fundusze UE	granty RCT	kilka badań z firm Pfizer, Boehringer, Sanofi, Bayer, Knoli, Janssen itd.	nie	SPARCL, ESTAT, ECASSII, etc.
Kaste M.	Helsinki University Central Hospital	nie	nie	Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Aventis, Pfizer, Ferro	nie	Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Mitsubishi, PAION, Brainsgate, Ferrer, Neurobiological Technologies, Lundbeck AVS, Orion Oy, Pfizer, Astellas, Glaxo-Wellcome, Servier, Encorium, Forest Laboratories, Concentric Medical, Sanofi-Aventis, Novo-Nordisk A/S, Astra-Zeneca, Centocor, Johnson&Johnson
Langhorne P.	bez konfliktu	bez konfliktu	bez konfliktu	poprzednio Boehringer, Pfizer, Sanofi; obecnie nie	nie	nie
Lees K.	bez konfliktu	MRC, Stroke Association, Lundbeck, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Servier, NTL, Brainsgate, etc.	bez konfliktu	AstraZeneca, BMS, NTL, Sanofi, Paion, Forest, Lundbeck, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Mitsubishi, Bayer, Ferrer, Novonordisk, D-Pharm, Brainsgate, Thrombogenics, Servier	NTI	p. honoraria

Leys D.	University of Lille	Sanofi, BMS, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, NovoNordisk, Servier	nie	nie	nie	Paion
Lodder J.	University Maastricht	nie	Boehringer-Ingelheim	Boehringer-Ingelheim	nie	Boehringer-Ingelheim
Markus H.	bez konfliktu	bez konfliktu	bez konfliktu	Sanofi	nie	Sanofi, GE, Boehringer
Mas J.L.	University of Paris 5 Hôpital Sainte Anne	Sanofi, BMS	nie	Sanofi, BMS, Servier, Boehringer, Johnson & Johnson	nie	Sanofi, BMS, Servier
Mattle H.	Inselspital, University of Bern	AGA Medical, Bayer-Schering	Biogen-Idec, Merck-Serono, Sanofi-Aventis	Servier, Pfizer, Sanofi-Aventis, Bristol Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim	Novartis, Roche	Pfizer, Merck Sharp & Dohme
Muir K.W.	University of Glasgow	Shire Pharmaceuticals, BMS, Sanofi	nie	Novo Nordisk, Sanofi	nie	GSK, Paion, Lilly, Novo Nordisk, ThromboGenics
Norrving B.	University of Lund, Sweden	nie	nie	MSD, SHIRE	nie	Boehringer, Pfizer, Servier
Obach V.	University of Barcelona	nie	nie	nie	nie	nie
Paolucci S.	S. Lucia Foundation, Rome	bez konfliktu	bez konfliktu	Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly	nie	nie
Ringelstein B.	University of Münster	Novartis, NTI (Ancrod) and INC Research	nie	Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Aventis, Altana, UCB, BMS	nie	INC Research, AstraZeneca, Bayer-Schering Health Care
Ringleb P.A.	University of Heidelberg	nie	nie	Paion, Sanofi, Boehringer	nie	Paion
Schellinger P.D.	Erlangen University Hospital, Germany	nie	nie	Boehringer-Ingelheim, Paion, Sanofi-Aventis, Ferrer, ImarX, Solvay, Altana	nie	Boehringer-Ingelheim, Ferrer, ImarX
Sivenius J.	University of Kuopio	nie	nie	Boehringer-Ingelheim, Pfizer	nie	Boehringer-Ingelheim, Pfizer
Skvortsova V.	Russian State Medical University	nie	nie	Boehringer-Ingelheim, Ebewe, Sanofi Aventis	nie	Boehringer-Ingelheim
Stibrant Sunnerhagen K.	University of Gothenburg	nie	nie	nie	nie	nie
Thomassen L.	Haukeland University Hospital	nie	ograniczone wsparcie badawcze z firmy Boehringer-Ingelheim	Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Sanofi, Astra Zeneca, MSD, etc.	nie	Sanofi, Boehringer, Gore reduce trial



Toni D.	University of Rome	Boehringer-Ingelheim, SHIRE	nie	Boehringer-Ingelheim, NovoNordisk, Sanofi-Aventis, Astra-Zeneca	nie	Boehringer-Ingelheim
von Kummer R.	TU Dresden	nie	nie	Boehringer-Ingelheim, Bayer Schering	Boehringer-Ingelheim, Paion, Bayer Schering, NovoNordisk, Nuvelo, Astellas	Boehringer-Ingelheim, Bayer, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Novo-Nordisk
Wahlgren N.	Karolinska Institutet	Boehringer-Ingelheim	Boehringer-Ingelheim, Bayer, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Novo-Nordisk, Thrombogenics, Servier	Boehringer-Ingelheim, Bayer, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, Novo-Nordisk	nie	Boehringer-Ingelheim, Bayer, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Novo-Nordisk
Walker M.	University of Nottingham	nie	nie	nie	nie	nie
Wardlaw J.	University of Edinburgh	nie	nie	nie	nie	nie

Dodatek

ESO (EUSI) Recommendation Writing Committee

Przewodniczący: Werner Hacke, Heidelberg, Niemcy

Współprzewodniczący: Marie-Germaine Bousser, Paryż, Francja; Gary Ford, Newcastle, Wielka Brytania

Edukacja, system kierowania chorych i postępowanie doraźne

Współprzewodniczący: Michael Brainin, Krems, Austria; José Ferro, Lizbona, Portugalia

Członkowie: Charlotte Cordonnier, Lille, Francja; Heinrich P. Mattle, Berno, Szwajcaria; Keith Muir, Glasgow, Wielka Brytania; Peter D. Schellinger, Erlangen, Niemcy

Istotnej pomocy udzieliła: Isabel Henriques, Lizbona, Portugalia

Oddziały udarowe

Współprzewodniczący: Hans-Christoph Diener, Essen, Niemcy; Peter Langhorne, Glasgow, Wielka Brytania

Członkowie: Antony Davalos, Barcelona, Hiszpania; Gary Ford, Newcastle, Wielka Brytania; Veronika Skvortsova, Moskwa, Rosja

Badania obrazowe i diagnostyka

Współprzewodniczący: Michael Hennerici, Mannheim, Niemcy; Markku Kaste, Helsinki, Finlandia

Członkowie: Hugh S. Markus, Londyn, Wielka Brytania; E. Bernd Ringelstein, Münster, Niemcy; Rüdiger von Kummer, Drezno, Niemcy; Joanna Wardlaw, Edynburg, Wielka Brytania

Istotnej pomocy udzielił: Dr. Oliver Müller, Heidelberg, Niemcy

Profilaktyka

Współprzewodniczący: Philip Bath, Nottingham, Wielka Brytania; Didier Leys, Lille, Francja

Członkowie: Álvaro Cervera, Barcelona, Hiszpania; László Csiba, Debreczyn, Węgry; Jan Lodder, Maastricht, Holandia; Nils Gunnar Wahlgren, Sztokholm, Szwecja

Leczenie ogólne

Współprzewodniczący: Christoph Diener, Essen, Niemcy; Peter Langhorne, Glasgow, Wielka Brytania

Członkowie: Antony Davalos, Barcelona, Hiszpania; Gary Ford, Newcastle, Wielka Brytania; Veronika Skvortsova, Moskwa, Rosja

Leczenie świeżego udaru mózgu i powikłań

Współprzewodniczący: Angel Chamorro, Barcelona, Hiszpania; Bo Norrving, Lund, Szwecja

Członkowie: Valerica Caso, Perugia, Włochy; Jean-Louis Mas, Paryż, Francja; Victor Obach, Barcelona, Hiszpania; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Niemcy; Lars Thomassen, Bergen, Norwegia

Rehabilitacja

Współprzewodniczący: Kennedy Lees, Glasgow, Wielka Brytania; Danilo Toni, Rzym, Włochy

Członkowie: Stefano Paolucci, Rzym, Włochy; Juhani Sivenius, Kuopio, Finlandia; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Szwecja; Marion F. Walker, Nottingham, Wielka Brytania
Istotnej pomocy udzielili: Dr Yvonne Teuschl, Dr Isabel Henriques, Dr Terence Quinn

Piśmiennictwo

Ważne pozycje piśmiennictwa dotyczące specjalnych zagadnień zaznaczono gwiazdką.

1. European Stroke Initiative: European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc. Dis.*, 2000; 10: 335–351
2. 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
3. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W.: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage. I. Spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc. Dis.*, 2006; 22: 294–316
4. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J.: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, 2006; 367: 1747–1757
5. Brainin M., Bornstein N., Boysen G., Demarin V.: Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur. J. Neurol.*, 2000; 7: 5–10
6. Rothwell P.M., Coull A.J., Silver L.E., Fairhead J.F., Giles M.F., Lovelock C.E., Redgrave J.N., Bull L.M., Welch S.J., Cuthbertson F.C., Binney L.E., Gutnikov S.A., Anslov P., Banning A.P., Mant D., Mehta Z.: Population-based study of event rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*, 2005; 366: 1773–1783
7. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L., Bowler J.V., Ballard C., DeCarli C., Gorelick P.B., Rockwood K., Burns A., Gauthier S., DeKosky S.T.: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.*, 2003; 2: 89–98
8. * Adams H.P. Jr, del Zoppo G., Alberts M.J., Bhatt D.L., Brass L., Furlan A., Grubb R.L., Higashida R.T., Jauch E.C., Kidwell C., Lyden P.D., Morgenstern L.B., Qureshi A.I., Rosenwasser R.H., Scott P.A., Wijedicks E.F.: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 2007; 38: 1655–1711
9. Albers G.W., Hart R.G., Lutsep H.L., Newell D.W., Sacco R.L.: 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. Alberts M.J., Hademenos G., Latchaw R.E., Jagoda A., Marler J.R., Mayberg M.R., Starke R.D., Todd H.W., Viste K.M., Girgis M., Shephard T., Emr M., Shwayder P., Walker M.D.: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA*, 2000; 283: 3102–3109
11. Alberts M.J., Latchaw R.E., Selman W.R., Shephard T., Hadley M.N., Brass L.M., Koroshetz W., Marler J.R., Booss J., Zorowitz R.D., Croft J.B., Magnis E., Mulligan D., Jagoda A., O'Connor R., Cawley C.M., Connors J.J., Rose-DeRenzy J.A., Emr M., Warren M., Walker M.D.: Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke*, 2005; 36: 1597–1616
12. Biller J., Feinberg W.M., Castaldo J.E., Whittemore A.D., Harbaugh R.E., Dempsey R.J., Caplan L.R., Kresowik T.F., Matchar D.B., Toole J., Easton J.D., Adams H.P. Jr, Brass L.M., Hobson R.W. 2nd, Brott T.G., Sternau L.: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1998; 29: 554–562
13. Diener H.C., Allenberg J.R., Bode C., Busse O., Forsting F., Grau A.J., Haberl R.L., Hacke W., Hamann G.F., Hennerici M., Grond K., Ringelstein B., Ringleb P.A.: Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie; in Diener H.C. (ed): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, Thieme, 2005
14. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W., Cannom D.S., Crijs H.J., Frye R.L., Halperin J.L., Kay G.N., Klein W.W., Levy S., McNamara R.L., Prystowsky E.N., Wann L.S., Wyse D.G., Gibbons R.J., Antman E.M., Alpert J.S., Faxon D.P., Gregoratos G., Hiratzka L.F., Jacobs A.K., Russell R.O., Smith S.C. Jr, Alonso-Garcia A., Blomstrom-Lundqvist C., de Backer G., Flather M., Hradec J., Oto A., Parkhomenko A., Silber S., Torbicki A.: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 2001; 104: 2118–2150
15. Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J., Appel L.J., Brass L.M., Bushnell C.D., Culebras A., Degraa T.J., Gorelick P.B., Guyton J.R., Hart R.G., Howard G., Kelly-Hayes M., Nixon J.V., Sacco R.L.: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006; 37: 1583–1633
16. Hacke W., Kaste M., Skyhoj Olsen T., Orgogozo J.M., Bogousslavsky J.: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management: The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur. J. Neurol.*, 2000; 7: 607–623
17. Sacco R.L., Adams R., Albers G., Benavente O., Furie K., Goldstein L.B., Gorelick P., Halperin J., Harbaugh R., Johnston S.C., Katzan I., Kelly-Hayes M., Kenton E.J., Marks M., Schwamm L.H., Tomsick T.: 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: cosponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006; 37: 577–617
18. The National Board of Health and Welfare: Swedish National Guidelines for the Management of Stroke, Version for Health and Medical Personnel 2000; article number 2002-2102-2001
19. Kjellstrom T., Norrving B., Shachkute A.: Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc. Dis.*, 2007; 23: 231–241
20. Kwan J., Hand P., Sandercock P.: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing*, 2004; 33: 116–121
21. Evenson K.R., Rosamond W.D., Morris D.L.: Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology*, 2001; 20: 65–76
22. Ferro J., Melo T., Oliveira V., Crespo M., Canhão P., Pinto A.: An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 1994; 4: 72–75
23. Moser D., Kimble L., Alberts M., Alonso A., Croft J., Dracup K., Evenson K., Go A., Hand M., Kothari R., Mensah G., Morris D., Pancioli A., Riegel B., Zerwic J.: Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke (a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation*, 2006; 114: 168–182
24. Gil Nunez A., Vivancos Mora J.: Organization of medical care in acute stroke (importance of a good network). *Cerebrovasc. Dis.*, 2004; 17 (suppl. 1): 113–123

25. Keskin O., Kalemoglu M., Ulusoy R.: A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med. Princ. Pract.*, 2005; 14: 408–412
26. Chang K., Tseng M., Tan T.: Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke*, 2004; 35: 700–704
27. Yu R., San Jose M., Manzanilla B., Oris M., Gan R.: Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. *J. Neurol. Sci.*, 2002; 199: 49–54
28. Mosley L., Nicol M., Donnan G., Patrick I., Kerr F., Dewey H.: The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke*, 2007; 38: 2765–2770
29. Wein T.H., Staub L., Felberg R., Hickenbottom S.L., Chan W., Grotta J.C., Demchuk A.M., Groff J., Bartholomew L.K., Morgenstern L.B.: Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: the T.L.L. Temple Foundation Stroke Project. *Stroke*, 2000; 31: 1925–1928
30. Rosamond W., Evenson K., Schroeder E., Morris D., Johnson A., Brice J.: Calling emergency medical services for acute stroke: a study of 9-1-1 tapes. *Prehosp. Emerg. Care*, 2005; 9: 19–23
31. Mandelzweig L., Goldbourt U., Boyko V., Tanne D.: Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke*, 2006; 37: 1248–1253
32. Montaner J., Vidal C., Molina C., Alvarez-Sabin J.: Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: a local survey conducted by neurologists. *Eur. J. Epidemiol.*, 2001; 17: 581–586
33. Porteous G.H., Corry M.D., Smith W.S.: Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp. Emerg. Care*, 1999; 3: 211–216
34. DeLemos C., Atkinson R., Croopnick S., Wentworth D., Akins P.: How effective are 'community' stroke screening programs at improving stroke knowledge and prevention practices? Results of a 3-month follow-up study. *Stroke*, 2003; 34:e247–e249
35. Agyeman O., Nedeltchev K., Arnold M., Fischer U., Remonda L., Isenegger J., Schroth G., Mattle H.: Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke*, 2006; 37: 963–966
36. Harraf F., Sharma A.K., Brown M.M., Lees K.R., Vass R.I., Kalra L.: A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ*, 2002; 325: 17
37. Schneider A., Pancioli A., Khoury J., Rademacher E., Tuchfarber A., Miller R., Woo D., Kissela B., Broderick J.: Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA*, 2003; 289: 343–346
38. Nedeltchev K., Fischer U., Arnold M., Kappeler L., Mattle H.: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a Swiss urban community. *J. Neurol.*, 2007; 254: 179–184
39. Müller-Nordhorn J., Nolte C., Rossnagel K., Jungehülsing G., Reich A., Roll S., Villringer A., Willich S.: Knowledge about risk factors for stroke: a population-based survey with 28,090 participants. *Stroke*, 2006; 37: 946–950
40. Parahoo K., Thompson K., Cooper M., Stringer M., Ennis E., McCollam P.: Stroke: awareness of the signs, symptoms and risk factors – a population-based survey. *Cerebrovasc. Dis.*, 2003; 16: 134–140
41. Evci E., Memis S., Ergin F., Beser E.: A population-based study on awareness of stroke in Turkey. *Eur. J. Neurol.*, 2007; 14: 517–522
42. Sug Yoon S., Heller R., Levi C., Wiggers J., Fitzgerald P.: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke*, 2001; 32: 1926–1930
43. Pandian J., Jaison A., Deepak S., Kalra G., Shamsher S., Lincoln D., Abraham G.: Public awareness of warning symptoms, risk factors, and treatment of stroke in northwest India. *Stroke*, 2005; 36: 644–648
44. DuBard C., Garrett J., Gizlice Z.: Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S. Hispanics. *Am. J. Prev. Med.*, 2006; 30: 189–196
45. Luiz T., Moosmann A., Koch C., Behrens S., Daffertshofer M., Ellinger K.: Optimized logistics in the prehospital management of acute stroke (in German). *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.*, 2001; 36: 735–741
46. Schmidt N., Huwel J., Weisner B.: Causes of a prolonged prehospital phase in patients admitted to a stroke unit: can it be influenced by campaigns to educate the public? (in German). *Nervenarzt*, 2005; 76: 181–185
47. Alberts M., Perry A., Dawson D., Bertels C.: Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke*, 1992; 23: 352–356
48. Barsan W., Brott T., Broderick J., Haley E.C.J., Levy D., Marler J.: Urgent therapy for acute stroke: Effects of a stroke trial on untreated patients. *Stroke*, 1994; 25: 2132–2137
49. Hodgson C., Lindsay P., Rubini F.: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke*, 2007; 38: 2115–2122
50. Morgenstern L., Staub L., Chan W., Wein T., Bartholomew L., King M., Felberg R., Burgin W., Groff J., Hickenbottom S., Saldin K., Demchuk A., Kalra A., Dhingra A., Grotta J.: Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke*, 2002; 33: 160–166
51. Morgenstern L., Bartholomew L., Grotta J., Staub L., King M., Chan W.: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch. Intern. Med.*, 2003; 163: 2198–2202
52. Wojner-Alexandrov A., Alexandrov A., Rodriguez D., Persse D., Grotta J.: Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke*, 2005; 36: 1512–1518
53. Kwan J., Hand P., Sandercock P.: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM*, 2004; 97: 273–279
54. Behrens S., Daffertshofer M., Interthal C., Ellinger K., van Ackern K., Hennerici M.: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc. Dis.*, 2002; 13: 262–266
55. Billings-Gagliardi S., Fontneau N., Wolf M., Barrett S., Hademenos G., Mazor K.: Educating the next generation of physicians about stroke: incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. *Stroke*, 2001; 32: 2854–2859
56. Wang M., Lavine S., Soukiasian H., Tabrizi R., Levy M., Giannotta S.: Treating stroke as a medical emergency: a survey of resident physicians' attitudes toward 'brain attack' and carotid endarterectomy. *Neurosurgery*, 2001; 48: 1109–1115
57. Derex L., Adeleine P., Nighoghossian N., Honnorat J., Trouillas P.: Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke*, 2002; 33: 153–159
58. Barber P.A., Zhang J., Demchuk A.M., Hill M.D., Buchan A.M.: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology*, 2001; 56: 1015–1020
59. Camerlingo M., Casto L., Corsi B., Ferraro B., Gazzaniga G., Partiguian T., Signore M., Panagia C., Fascendini A., Cesana B.M., Mamoli A.: Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol. Sci.*, 2001; 22: 357–361
60. Nor A., McAllister C., Louw S., Dyker A., Davis M., Jenkinson D., Ford G.: Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs using the Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke*, 2004; 35: 1355–1359
61. * Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007: CD000197
62. Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ*, 1997; 314: 1151–1159
63. Barsan W., Brott T., Broderick J., Haley E., Levy D., Marler J.: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch. Intern. Med.*, 1993; 153: 2558–2561
64. Harbison J., Massey A., Barnett L., Hodge D., Ford G.: Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet*, 1999; 353: 1935
65. Sobesky J., Frackowiak M., Zaro Weber O., Hahn M., Möller-Hartmann W., Rudolf J., Neveling M., Grond M., Schmulling S., Jacobs A., Heiss W.: The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc. Dis.*, 2007; 24: 56–65
66. Thomas S.H., Kociszewski C., Schwamm L.H., Wedel S.K.: The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp. Emerg. Care*, 2002; 6: 210–214
67. Svenson J., O'Connor J., Lindsay M.: Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med. J.*, 2006; 25: 170–172
68. Silliman S., Quinn B., Huggert V., Merino J.: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke*, 2003; 34: 729–733
69. Diaz M., Hendey G., Winters R.: How far is by air? The derivation of an air:ground coefficient. *J. Emerg. Med.*, 2003; 24: 199–202
70. Diaz M., Hendey G., Bivins H.: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J. Trauma*, 2005; 58: 148–153
71. Silbergleit R., Scott P., Lowell M., Silbergleit R.: Cost-effectiveness of helicopter transfer of stroke patients for thrombolysis. *Acad. Emerg. Med.*, 2003; 10: 966–972
72. Shafqat S., Kvedar J., Guanci M., Chang Y., Schwamm L.: Role for telemedicine in acute stroke: feasibility and reliability of remote administration of the NIH Stroke Scale. *Stroke*, 1999; 30: 2141–2145
73. Wiborg A., Widder B., et al.: Telemedicine to improve stroke care in rural areas. *Stroke*, 2003; 34: 2951–2956
74. Handschu R., Littmann R., Reulbach U., Gaul C., Heckmann J., Neundorfer B., Scibor M.: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke*, 2003; 34: 2842–2846
75. Wang S., Lee S., Pardue C., Ramsingh D., Waller J., Gross H., Nichols F.T. 3rd, Hess D., Adams R.: Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke*, 2003; 34:e188–e191
76. Audebert H., Kukla C., Clarmann von Claranau S., Kuhn J., Vatakshah B., Schenkel J., Ickenstein G., Haberl R., Horn M.: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPIS) in Bavaria. *Stroke*, 2005; 36: 287–291
77. Audebert H., Kukla C., Vatakshah B., Glotzer B., Schenkel J., Hofer S., Fürst A., Haberl R.: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria, Germany. *Stroke*, 2006; 37: 1822–1827
78. Hess D., Wang S., Hamilton W., Lee S., Pardue C., Waller J., Gross H., Nichols F., Hall C., Adams R.: REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke*, 2005; 36: 2018–2020
79. Schwab S., Vatakshah B., Kukla C., Hauchwitz M., Bogdahn U., Fürst A., Audebert H., Horn M.: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology*, 2007; 69: 898–903

80. Audebert H., Schenkel J., Heuschmann P., Bogdahn U., Haberl R.: Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemed Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPIS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol.*, 2006; 5: 742–748
81. Schwamm L., Rosenthal E., Hirshberg A., Schaefer P., Little E., Kvedar J., Petkovska I., Koroshetz W., Levine S.: Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad. Emerg. Med.*, 2004; 11: 1193–1197
82. Bèlvís R., Cocho D., Martí-Fàbregas J., Pagonabarraga J., Aleu A., García-Bargó M., Pons J., Coma E., García-Alfranca F., Jiménez-Fàbrega X., Martí-Vilalta J.: Benefits of a prehospital stroke code system: feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona/Spain. *Cerebrovasc. Dis.*, 2005; 19: 96–101
83. de la Ossa N.P., Sanchez-Ojanguen J., Palomeras E., Millan M., Arenillas J.F., Dorado L., Guerrero C., Abilleira S., Davalos A.: Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 2008; 70: 1238–1243
84. Giles M.F., Rothwell P.M.: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.*, 2007; 6: 1063–1072
85. Lavalée P.C., Meseguer E., Abboud H., Cabrejo L., Olivot J.M., Simon O., Mazighi M., Nifle C., Niclot P., Lapergue B., Klein I.F., Brochet E., Steg P.G., Leseche G., Labreuche J., Touboul P.J., Amarenco P.: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOSTIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol.*, 2007; 6: 953–960
86. * Rothwell P.M., Giles M.F., Chandratheva A., Marquardt L., Geraghty O., Redgrave J.N., Lovelock C.E., Binney L.E., Bull L.M., Cuthbertson F.C., Welch S.J., Bosch S., Carasco-Alexander F., Silver L.E., Gutnikov S.A., Mehta Z.: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*, 2007; 370: 1432–1442
87. Kwan J., Sandercock P.: In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. *Stroke*, 2003; 34: 587–588
88. Suzuki M., Imai A., Honda M., Kobayashi K., Ohtsuka S.: Role of a critical pathway for door-to-CT-completion interval in the management of acute ischemic stroke patients in the emergency room. *Keio J. Med.*, 2004; 53: 247–250
89. Mehdiratta M., Woelfenden A., Chapman K., Johnston D., Schulzer M., Beckman J., Teal P.: Reduction in IV t-PA door to needle times using an acute stroke triage pathway. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2006; 33: 214–216
90. NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. *Stroke*, 1997; 28: 1530–1540
91. Acker J., Pancioli A., Crocco T., Eckstein M., Jauch E., Larrabee H., Meltzer N., Mergendahl W., Munn J., Prentiss S., Sand C., Saver J., Eigel B., Gilpin B., Schoeberl M., Solis P., Bailey J., Horton K., Stranne S., American Heart Association; American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems, Stroke Council: Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke*, 2007; 38: 3097–3115
92. Alberts M., Latchaw R., Selman W., Shephard T., Hadley M., Brass L., Koroshetz W., Marler J., Booss J., Zorowitz R., Croft J., Magnis E., Mulligan D., Jagoda A., O'Connor R., Cawley C., Connors J., Rose-DeRenzy J., Emr M., Warren M., Walker M.: Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke*, 2005; 36: 1597–1616
93. Douglas V.C., Tong D.C., Gillum L.A., Zhao S., Brass L.M., Dostal J., Johnston S.C.: Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology*, 2005; 64: 422–427
94. Alvarez Sabin J., Molina C., Abilleira S., Montaner J., García F., Alijotas J.: 'Stroke code'. Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med. Clin. (Barc.)*, 1999; 113: 481–483
95. Lindsberg P., Häppölä O., Kallela M., Valanne L., Kuusma M., Kaste M.: Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology*, 2006; 67: 334–336
96. Hamidon B., Dewey H.: Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J. Clin. Neurosci.*, 2007; 14: 831–834
97. Goldstein L., Simel D.: Is this patient having a stroke? *JAMA*, 2005; 293: 2391–2402
98. Harbison J., Hossain O., Jenkinson D., Davis J., Louw S., Ford G.: Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke*, 2003; 34: 71–76
99. Hand P., Kwan J., Lindley R., Dennis M., Wardlaw J.: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The Brain Attack Study. *Stroke*, 2006; 37: 769–775
100. Nor A.M., Davis J., Sen B., Shipsey D., Louw S.J., Dyker A.G., Davis M., Ford G.A.: The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol.*, 2005; 4: 727–734
101. Mitchell J., Ballard D., Whisnant J., Ammering C., Samsa G., Matchar D.: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke*, 1996; 27: 1937–1943
102. Goldstein L., Matchar D., Hoff-Lindquist J., Samsa G., Study H.R.V.S.: Neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology*, 2003; 61: 792–796
103. Tilley B., Lyden P., Brott T., Lu M., Levine S., Welch K.: Total Quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Arch. Neurol.*, 1997; 54: 1466–1474
104. Lyden P., Brott T., Tilley B., Welch K.M., Mascha E.J., Levine S., Haley E.C., Grotta J., Marler J.: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*, 1994; 25: 2220–2226
105. Trapl M., Enderle P., Nowotny M., Teuschl Y., Matz K., Dachenhausen A., Brainin M.: Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke*, 2007; 38: 2948–2952
106. Leys D., Ringelstein E.B., Kaste M., Hacke W.: The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. *Cerebrovasc. Dis.*, 2007; 23: 344–352
107. LaMonte M.P., Bahouth M.N., Hu P., Pathan M.Y., Yarbrough K.L., Gunawardane R., Carey P., Page W.: Telemedicine for acute stroke: triumphs and pitfalls. *Stroke*, 2003; 34: 725–728
108. Wu O., Langhorne P.: The challenge of acute-stroke management: does telemedicine offer a solution? *Int. J. Stroke*, 2006; 1: 201–207
109. Ronning O.M., Guldvog B., Stavem K.: The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2001; 70: 631–634
110. Seenan P., Long M., Langhorne P.: Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke*, 2007; 38: 1886–1892
111. Candelise L., Gattinoni M., Bersano A., Miceli G., Sterzi R., Morabito A.: Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet*, 2007; 369: 299–305
112. Walsh T., Cotter S., Boland M., Greally T., O'Riordan R., Lyons D.: Stroke unit care is superior to general rehabilitation unit care. *Ir. Med. J.*, 2006; 99: 300–302
113. Launois R., Giroud M., Megnigbet A.C., Le Lay K., Presente G., Mahagne M.H., Durand I., Gaudin A.F.: Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke*, 2004; 35: 770–775
114. Epifanov Y., Dodel R., Haacke C., Schaeg M., Schoffski O., Hennerici M., Back T.: Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. *Health Policy*, 2007; 81: 339–349
115. Patel A., Knapp M., Perez I., Evans A., Kalra L.: Alternative strategies for stroke care: cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. *Stroke*, 2004; 35: 196–203
116. * Brady B.K., McGahan L., Skidmore B.: Systematic review of economic evidence on stroke rehabilitation services. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, 2005; 21: 15–21
117. Moodie M., Cadilhac D., Pearce D., Mihalopoulos C., Carter R., Davis S., Donnan G.: Economic evaluation of Australian stroke services: a prospective, multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. *Stroke*, 2006; 37: 2790–2795
118. Dewey H.M., Sherry L.J., Collier J.M.: Stroke rehabilitation 2007: what should it be? *Int. J. Stroke*, 2007; 2: 191–200
119. Langhorne P., Pollock A.: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing*, 2002; 31: 365–371
120. Teasell R., Foley N., Bhogal S., Bagg S., Jutai J.: Evidence-based practice and setting basic standards for stroke rehabilitation in Canada. *Top Stroke Rehabil.*, 2006; 13: 59–65
121. Langhorne P., Dey P., Woodman M., Kalra L., Wood-Dauphinee S., Patel N., Hamrin E.: Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing*, 2005; 34: 324–330
122. Fryback D., Thornbury J.: The efficacy of diagnostic imaging. *Med. Decis. Making*, 1991; 11: 88–94
123. Schramm P., Schellinger P., Klotz E., Kallenberg K., Fiebach J., Küllens S., Heiland S., Knauth M., Sartor K.: Comparison of perfusion CT and CTA source images with PWI and DWI in patients with acute stroke <6 h. *Stroke*, 2004; 35: 1562–1568
124. Barber P., Hill M., Eliasziw M., Demchuk A., Warwick Pexman J., Hudon M., Tomanek A., Frayne R., Buchan A.: Neuroimaging of the brain in acute ischemic stroke: a comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion weighted imaging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005; 76: 1528–1533
125. Hand P., Wardlaw J., Rowat A., Haisma J., Lindley R., Dennis M.: MR brain imaging in patients with acute stroke – feasibility and patient-related difficulties. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005; 76: 1525–1527
126. * The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 1581–1587
127. * Wardlaw J., Keir S., Dennis M.: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *JNNP*, 2003; 74: 77–81
128. * Kidwell C., Chalela J., Saver J., Starkman S., Hill M., Demchuk A., Butman J., Patronas N., Alger J., Latour L., Luby M., Baird A., Leary M., Tremwel M., Ovbiagele B., Fredieu A., Suzuki S., Villablanca J., Davis S., Dunn B., Todd J., Ezzeddine M., Haymore J., Lynch J., Davis L., Warach S.: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*, 2004; 292: 1823–1830
129. * Schellinger P.D., Fiebach J.B.: Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit. Care*, 2004; 1: 31–45
130. Wardlaw J.M., Keir S.L., Seymour J., Lewis S., Sandercock P.A., Dennis M.S., Cairns J.: What is the best imaging strategy for acute stroke? *Health Technol. Assess.*, 2004; 8: 1–180

131. * Chalela J., Kidwell C., Nentwich L., Luby M., Butmann J., Demchuk A., Hill M., Patronas N., Latour L., Warach S.: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*, 2007; 369: 293–298
132. von Kummer R., Bourquain H., Bastianello S., Bozzao L., Manelfe C., Meier D., Hacke W.: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke by computed tomography. *Radiology*, 2001; 219: 95–100
133. von Kummer R., Allen K., Holle R., Bozzao L., Bastianello S., Manelfe C., Bluhmki E., Ringel P., Meier D., Hacke W.: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*, 1997; 205: 327–333
134. Barber P., Demchuk A., Zhang J., Buchan A.: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*, 2000; 355: 1670–1674
135. Wardlaw J., Mielke O.: Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment – systematic review. *Radiology*, 2005; 235: 444–453
136. Wardlaw J., West T., Sandercock P., Lewis S., Mielke O.: The International Stroke Trials Collaborative Group: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *JNNP*, 2003; 74: 452–458
137. von Kummer R.: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology*, 1998; 51 (suppl. 3): S50–S52
138. Wardlaw J., Farrall A., Perry D., von Kummer R., Mielke O., Moulin T., Ciccone A., Hill M.: Factors influencing detection of early CT signs of cerebral ischaemia – an internet-based, international, multi-observer study. *Stroke*, 2007; 38: 1250–1256
139. von Kummer R., Meyding-Lamadé U., Forsting M., Rosin L., Rieke K., Hacke W., Sartor K.: Sensitivity and prognostic value of early computed tomography in middle cerebral artery trunk occlusion. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1994; 15: 9–15
140. Dzialowski I., Weber J., Doerfler A., Forsting M., von Kummer R.: Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *J. Neuroimaging*, 2004; 14: 42–48
141. Dzialowski I., Weber J., Klotz E., Goricke S., Dörfler A., Forsting M., von Kummer R.: CT monitoring of ischemic brain tissue water content during middle cerebral artery occlusion and reperfusion. *Radiology*, 2007; 243: 720–726
142. Hill M., Rowley H., Adler F., Eliasiewicz M., Furlan A., Higashida R., Wechsler L., Roberts H., Dillon W., Fischbein N., Firsirot C., Schulz G., Buchan A.: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke*, 2003; 34: 1925–1931
143. Patel S., Levine S., Tilley B., Grotta J., Lu M., Frankel M., Haley E., Brott T., Broderick J., Horowitz S., Lyden P., Lewandowski C., Marler J., Welch K.: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA*, 2001; 286: 2830–2838
144. * Dimigen M., Keir S., Dennis M., Wardlaw J.: Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2004; 13: 104–108
145. Ay H., Oliveira-Filho J., Buonanno F., Schaefer P., Furie K., Chang Y., Rordorf G., Schwamm L., Gonzalez R., Koroshetz W.: 'Footprints' of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc. Dis.*, 2002; 14: 177–186
146. Fiehler J., Knudsen K., Kucinski T., Kidwell C., Alger J., Thomalla G., Eckert B., Wittkugel O., Weiller C., Zeumer H., Röther J.: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke*, 2004; 35: 514–519
147. * Oppenheim C., Lamy C., Touze E., Calvet D., Hamon M., Mas J.L., Meder J.F.: Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2006; 27: 1782–1787
148. Wardlaw J., Keir S., Bastin M., Armitage P., Rana A.: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology*, 2002; 59: 1381–1387
149. Hand P., Wardlaw J., Rivers C., Armitage P., Bastin M., Lindley R., Dennis M.: MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology*, 2006; 66: 1159–1163
150. Kane I., Carpenter T., Chappell F., Rivers C., Armitage P., Sandercock P., Wardlaw J.: Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke*, 2007; 38: 3158–3164
151. Wintermark M., Reichhart M., Thiran J., Maeder P., Chalaron M., Schnyder P., Bogousslavsky J., Meul R.: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann. Neurol.*, 2002; 51: 417–432
152. Lev M., Gonzalez R., Schaefer P., Koroshetz W., Dillon W., Wintermark M.: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke*, 2006; 37: 1334–1339
153. * Kane I., Sandercock P., Wardlaw J.: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review of the evidence to date. *JNNP*, 2007; 78: 485–490
154. * Furlan A., Higashida R., Wechsler L., Gent M., Rowley H., Kase C., Pessin M., Ahuja A., Callahan F., Clark W.M., Silver F., Rivera F.: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA*, 1999; 282: 2003–2011
155. Mattle H.P., Arnold M., Georgiadis D., Baumann C., Nedeltchev K., Benninger D., Remonda L., von Budingen C., Diana A., Pangalu A., Schroth G., Baumgartner R.W.: Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke*, 2008; 39: 379–383
156. Rubiera M., Ribo M., Delgado-Mederos R., Santamarina E., Degado P., Montaner J., Alvarez-Sabin J., Molina C.: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke*, 2006; 37: 2301–2305
157. Fischer U., Arnold M., Nedeltchev K., Brekenfeld C., Ballinari P., Remonda L., Schroth G., Mattle H.: NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2005; 36: 2121–2125
158. Allendoerfer J., Goertler M., von Reutern G.: Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurol.*, 2005; 5: 835–840
159. Coutts S., Simon J., Tomanek A., Barber P., Chan J., Hudon M., Mitchell J., Frayne M., Buchan A., Demchuk A.: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke*, 2003; 34: 1681–1683
160. * Albers G.W., Thijs V.N., Wechsler L., Kemp S., Schlaug G., Skalabrini E., Bammer R., Kakuda W., Lansberg M.G., Shuaib A., Coplin W., Hamilton S., Moseley M., Marks M.P.: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann. Neurol.*, 2006; 60: 508–517
161. * Bandera E., Botteri M., Minelli C., Sutton A., Abrams K., Latronico N.: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*, 2006; 37: 1334–1339
162. Carpenter T., Armitage P., Bastin M., Wardlaw J.: DSC Perfusion MRI: quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn. Reson. Med.*, 2006; 56: 1342–1349
163. Rivers C., Wardlaw J., Armitage P., Bastin M., Carpenter T., Cvorov V., Hand P., Dennis M.: Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke*, 2006; 37: 98–104
164. Dávalos A., Blanco M., Pedraza S., Leira R., Castellanos M., Pumar J., Silva Y., Serena J., Castillo J.: The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology*, 2004; 62: 2187–2192
165. Kent D., Hill M., Ruthazer R., Coutts S., Demchuk A., Dzialowski I., Wunderlich O., von Kummer R.: 'Clinical-CT mismatch' and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2005; 36: 1695–1699
166. Cordonnier C., Al-Shahi Salman R., Wardlaw J.: Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*, 2007; 130: 1988–2003
167. Fiehler J., Albers G.W., Boulanger J.M., Derex L., Gass A., Hjort N., Kim J.S., Liebeskind D.S., Neumann-Haefelin T., Pedraza S., Rother J., Rothwell P., Rovira A., Schellinger P.D., Trenkler J.; MR STROKE Group: Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke*, 2007; 38: 2738–2744
168. Forsting M., Wanke I.: Funeral for a friend. *Stroke*, 2003; 34: 1324–1332
169. Willinsky R., Taylor S., TerBrugge K., Farb R., Tomlinson G., Montaner W.: Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology*, 2003; 227: 522–528
170. * Wardlaw J., Chappell F., Best J., Wartolowska K., Berry E.; on behalf of the NHS R&D Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet*, 2006; 367: 1503–1512
171. Wardlaw J.M., Chappell F.M., Stevenson M., De Nigris E., Thomas S., Gillard J., Berry E., Young G., Rothwell P., Roditi G., Gough M., Brennan A., Bamford J., Best J.: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol. Assess.*, 2006; 10: 1–182
172. Flossmann E., Rothwell P.: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain*, 2003; 126: 1940–1954
173. Khan S., Cloud G., Kerry S., Markus H.: Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2007; 78: 1218–1225
174. Postert T., Federlein J., Przüntek H., Buttner T.: Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med. Biol.*, 1997; 23: 857–862
175. Alexandrov A.V., Burgin W.S., Demchuk A.M., El-Mitwalli A., Grotta J.C.: Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation*, 2001; 103: 2897–2902
176. Droste D., Jurgens R., Nabavi D., Schuierer G., Weber S., Ringelstein E.: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke*, 1999; 30: 2302–2306
177. Droste D., Jurgens R., Weber S., Tietje R., Ringelstein E.: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke*, 2000; 31: 920–923
178. Droste D., Nabavi D., Kemeny V., Schulte-Altdorneburg G., Ritter M., Weber S., Ringelstein E.: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol. Scand.*, 1998; 98: 198–199

179. Ringelstein E., Van Eyck S., Mertens I.: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *Cereb. Blood Flow Metab.*, 1992; 12: 162–168
180. * Nederkooij P., van der Graaf Y., Hunink M.: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke*, 2003; 34: 1324–1332
181. Markus H., Cullinane M.: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*, 2001; 124: 457–467
182. Blaser T., Hofmann K., Buerger T., Effenberger O., Wallech C., Goertler M.: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke*, 2002; 33: 1057–1062
183. Ringelstein E., Droste D., Babikian V., Evans D., Grosset D., Kaps M., Markus H., Russell D., Siebler M.: International Consensus Group on Microembolus Detection. Consensus on microembolus detection by TCD. *Stroke*, 1998; 29: 725–729
184. Markus H., MacKinnon A.: Asymptomatic embolisation, detected by Doppler ultrasound, predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke*, 2005; 36: 971–975
185. Markus H., Droste D., Kaps M., Larrue V., Lees K., Siebler M., Ringelstein E.: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection; the CARESS Trial. *Circulation*, 2005; 111: 2233–2240
186. Klötzsch C., Janssen G., Berlit P.: Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology*, 1994; 44: 1603–1606
187. Rothwell P., Buchan A., Johnston S.: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol.*, 2005; 5: 323–331
188. Daffertshofer M., Mielke O., Pullwitt A., Felsenstein M., Hennerici M.: Transient ischaemic attacks are more than 'ministrokes'. *Stroke*, 2004; 35: 2453–2458
189. Crisostomo R., Garcia M., Tong D.: Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke*, 2003; 34: 932–937
190. Coutts S., Simon J., Eliasziw M., Sohn C., Hill M., Barber P., Palumbo V., Kennedy J., Roy J., Gagnon A., Scott J., Buchan A., Demchuk A.: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.*, 2005; 57: 848–854
191. Redgrave J., Coutts S., Schulz U., Briley D., Rothwell P.: Systematic review of associations between the presence of acute ischaemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischaemic attack. *Stroke*, 2007; 38: 1482–1488
192. Douglas V., Johnston C., Elkins J., Sidney S., Gress D., Johnston G.S.: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischaemic attack. *Stroke*, 2003; 34: 2894–2898
193. Christensen H., Fogh Christensen A., Boysen G.G.: Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J. Neurol. Sci.*, 2005; 234: 99–103
194. Fure B., Bruun Wyller T., Thommesen B.: Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J. Intern. Med.*, 2006; 259: 592–597
195. Tatschl C., Stollberger C., Matz K., Yilmaz N., Eckhardt R., Nowotny M., Dachenhausen A., Brainin M.: Insular involvement is associated with QT prolongation: ECG abnormalities in patients with acute stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 2006; 21: 47–53
196. Gunalp M., Atalar E., Coskun F., Yilmaz A., Aksoyek S., Aksu N.M., Sivri B.: Holter monitoring for 24 h in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv. Ther.*, 2006; 23: 854–860
197. Douen A.G., Pageau N., Medic S.: Serial electrocardiographic assessments significantly improve detection of atrial fibrillation 2.6-fold in patients with acute stroke. *Stroke*, 2008; 39: 480–482
198. Liao J., Khalid Z., Scallan C., Morillo C., O'Donnell M.: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*, 2007; 38: 2935–2940
199. Jabaudon D., Sztajzel J., Sievert K., Landis T., Sztajzel R.: Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke*, 2004; 35: 1647–1651
200. Lerakis S., Nicholson W.J.: I: Use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am. J. Med. Sci.*, 2005; 329: 310–316
201. Kapral M.K., Silver F.L.: Preventive health care, 1999 update. 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*, 1999; 161: 989–996
202. de Bruijn S.F., Agema W.R., Lammers G.J., van der Wall E.E., Wolterbeek R., Holman E.R., Bollen E.L., Bax J.J.: Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischaemic attack or stroke. *Stroke*, 2006; 37: 2531–2534
203. Chiarella F., Santoro E., Domenicucci S., Maggioni A., Vecchio C.: PredischARGE two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the GISSI-3 study. *Am. J. Cardiol.*, 1998; 81: 822–827
204. Zabalgoitia M., Halperin J.L., Pearce L.A., Blackshear J.L., Asinger R.W., Hart R.G.: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998; 31: 1622–1626
205. Kurth T., Moore S., Gaziano J., Kase C., Stampfer M., Berger K., Buring J.: Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch. Intern. Med.*, 2006; 166: 1403–1409
206. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R.: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002; 360: 1903–1913
207. Neal B., MacMahon S., Chapman N.: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*, 2000; 356: 1955–1964
208. Staessen J., Fagard R., Thijs L., Celis H., Arabidze G., Birkenhager W., Bulpitt C., de Leeuw P., Dollery C., Fletcher A., Forette F., Leonetti G., Nachev C., O'Brien E., Rosenfeld J., Rodicio J., Tuomilehto J., Zanchetti A.: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. *Lancet*, 1997; 350: 757–764
209. Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P., Schron E., Ekblom T., Fagard R., Casiglia E., Kerlikowske K., Coope J.: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet*, 1999; 353: 793–796
210. * Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty A.M., Kjeldsen S.E., Laurent S., Narkiewicz K., Ruilope L., Rynkiewicz A., Schmieder R.E., Struijker-Boudier H.A., Zanchetti A., Vahanian A., Camm J., De Caterina R., Dean V., Dickstein K., Filippatos G., Funck-Brentano C., Hellemans I., Kristensen S.D., McGregor K., Sechtem U., Silber S., Tendera M., Widimsky P., Zamorano J.L., Erdine S., Kiowski W., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Lindholm L.H., Manolis A., Nilsson P.M., Redon J., Struijker-Boudier H.A., Vgigina M., Adamopoulos S., Bertomeu V., Clement D., Farsang C., Gaita D., Lip G., Mallion J.M., Manolis A.J., O'Brien E., Ponikowski P., Ruschitzka F., Tamargo J., van Zwieten P., Waerber B., Williams B.: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C: 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). *Eur. Heart J.*, 2007; 28: 1462–1536
211. * Mancia G.: Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. *J. Hypertens. Suppl.*, 2007; 25 (suppl. 1): S7–S12
212. Black H., Elliott W., Grandits G., Grambsch P., Lucente T., White W., Neaton J., Grimm R., Hansson L., Lacourciere Y., Muller J., Sleight P., Weber M., Williams G., Wittes J., Zanchetti A., Anders R.: Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (convince) trial. *JAMA*, 2003; 289: 2073–2082
213. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Bevers G., Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Opail S., Wedel H.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002; 359: 995–1003
214. Kizer J., Dahlof B., Kjeldsen S., Julius S., Bevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L., Nieminen M., Omvik P., Opail S., Wedel H., Wachtell K., Edelman J., Snapinn S., Harris K., Devereux R.: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*, 2005; 45: 46–52
215. ALLHAT investigators: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 2002; 288: 2998–3007
216. Ekblom T., Linjer E., Hedner T., Lanke J., de Faire U., Wester P.O., Dahlof B., Schersten B.: Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Press.*, 2004; 13: 137–141
217. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R.: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*, 1999; 281: 2005–2012
218. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Hitman G.A., Neil H.A., Livingstone S.J., Thomason M.J., Mackness M.I., Charlton-Menys V., Fuller J.H.: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004; 364: 685–696
219. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlof B., Wedel H., Collins R., Beevers G., Caulfield M., Kjeldsen S.E., Kristiansson A., McInnes G.T., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J.: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–lipid-lowering arm (ASCOTLLA). *Diabetes Care*, 2005; 28: 1151–1157
220. * Kearney P.M., Blackwell L., Collins R., Keech A., Simes J., Peto R., Armitage J., Baigent C.: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 2008; 371: 117–125
221. * Amarencu P., Labreuche J., Lavalée P., Touboul P.: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*, 2004; 35: 2902–2909

222. 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: 7–22
223. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B., Bonita R., Belanger A.J.: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA*, 1988; 259: 1025–1029
224. Abbott R.D., Yin Y., Reed D.M., Yano K.: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 315: 717–720
225. Colditz G.A., Bonita R., Stampfer M.J., Willett W.C., Rosner B., Speizer F.E., Hennekens C.H.: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 318: 937–941
226. Kawachi I., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Manson J.E., Rosner B., Speizer F.E., Hennekens C.H.: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*, 1993; 269: 232–236
227. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Whincup P.H., Walker M.: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*, 1995; 274: 155–160
228. Iso H., Date C., Yamamoto A., Toyoshima H., Watanabe Y., Kikuchi S., Koizumi A., Wada Y., Kondo T., Inaba Y., Tamakoshi A.: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The JACC study. *Am. J. Epidemiol.*, 2005; 161: 170–179
229. Qureshi A., Suri M., Kirmani J., Divani A.: Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. *Stroke*, 2005; 36: 74–76
230. Shinton R., Beevers G.: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*, 1989; 298: 789–794
231. Ong M., Glantz S.: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am. J. Med.*, 2004; 117: 32–38
232. Reynolds K., Lewis B., Nolen J.D., Kinney G.L., Sathya B., He J.: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2003; 289: 579–588
233. Mukamal K., Ascherio A., Mittleman M., Conigrave K., Camargo C., Kawachi I., Stampfer M., Willett W., Rimm E.: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann. Intern. Med.*, 2005; 142: 11–19
234. Bazzano L.A., Gu D., Reynolds K., Wu X., Chen C.S., Duan X., Chen J., Wildman R.P., Klag M.J., He J.: Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann. Neurol.*, 2007; 62: 569–578
235. Lee C., Folsom A., Blair S.: Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*, 2003; 34: 2475–2481
236. Deplanque D., Masse L., Lefebvre C., Libersa C., Leys D., Bordet R.: Prior tIA, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology*, 2006; 67: 1403–1410
237. Joshipura K.J., Ascherio A., Manson J.E., Stampfer M.J., Rimm E.B., Speizer F.E., Hennekens C.H., Spiegelman D., Willett W.C.: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA*, 1999; 282: 1233–1239
238. He K., Song Y., Daviglus M., Liu K., Van Horn L., Dyer A., Goldbourt U., Greenland P.: Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke*, 2004; 35: 1538–1542
239. Mellen P.B., Walsh T.F., Herrington D.M.: Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2007; 85: 1495–1502
240. Umesawa M., Iso H., Date C., Yamamoto A., Toyoshima H., Watanabe Y., Kikuchi S., Koizumi A., Kondo T., Inaba Y., Tanabe N., Tamakoshi A.: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JACC study. *Stroke*, 2006; 37: 20–26
241. He K., Merchant A., Rimm E., Rosner B., Stampfer M., Willett W., Ascherio A.: Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ*, 2003; 327: 777–782
242. Howard B., Van Horn L., Hsia J., Manson J., Stefanick M., Wassertheil-Smoller S., Kuller L., LaCroix A., Langer R., Lasser N., Lewis C., Limacher M., Margolis K., Mysiw W., Ockene J., Parker L., Perri M., Phillips L., Prentice R., Robbins J., Rossouw J., Sarto G., Schatz I., Snetselaar L., Stevens V., Tinker L., Trevisan M., Vitamins M., Anderson G., Assaf A., Bassford T., Beresford S., Black H., Brunner R., Brzyski R., Caan B., Chlebowski R., Gass M., Granek I., Greenland P., Hays J., Heber D., Heiss G., Hendrix S., Hubbell E., Johnson K., Kotchen J.: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA*, 2006; 295: 655–666
243. Kurth T., Gaziano J., Berger K., Kase C., Rexrode K., Cook N., Buring J., Manson J.: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch. Intern. Med.*, 2002; 162: 2557–2562
244. Kurth T., Gaziano J., Rexrode K., Kase C., Cook N., Manson J., Buring J.: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*, 2005; 111: 1992–1998
245. Hu G., Tuomilehto J., Silventoinen K., Sarti C., Mannisto S., Jousilahti P.: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch. Intern. Med.*, 2007; 167: 1420–1427
246. Neter J., Stam B., Kok F., Grobbee D., Geleijnse J.: Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*, 2003; 42: 878–884
247. Curioni C., Andre C., Veras R.: Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006; CD006062
248. Marniemi J., Alanen E., Impivaara O., Seppanen R., Hakala P., Rajala T., Ronnema T.: Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2005; 15: 188–197
249. Hsia J., Heiss G., Ren H., Allison M., Dolan N., Greenland P., Heckbert S., Johnson K., Manson J., Sidney S., Trevisan M.: Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*, 2007; 115: 846–854
250. Tornwall M., Virtamo J., Korhonen P., Virtanen M., Albanes D., Huttunen J.: Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: a 6-year follow-up of the alpha tocopherol, beta carotene cancer prevention study. *Stroke*, 2004; 35: 1908–1913
251. * Miller E., Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R., Appel L., Guallar E.: Metaanalysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann. Intern. Med.*, 2005; 142: 37–46
252. The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2002; 288: 2015–2022
253. Yang Q., Botto L.D., Erickson J.D., Berry R.J., Sambell C., Johansen H., Friedman J.M.: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation*, 2006; 113: 1335–1343
254. Wang X., Qin X., Demirtas H., Li J., Mao G., Huo Y., Sun N., Liu L., Xu X.: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*, 2007; 369: 1876–1882
255. Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J.: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study: a prospective, observational study. *Ann. Intern. Med.*, 2001; 135: 1–8
256. Grady D., Herrington D., Bittner V., Blumenthal R., Davidson M., Hlatky M., Hsia J., Hulley S., Herd A., Khan S., Newby L.K., Waters D., Vittinghoff E., Wenger N.: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*, 2002; 288: 49–57
257. * Gabriel S., Carmona L., Roque M., Sanchez G., Bonfill X.: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005; CD002229
258. Brunner R., Gass M., Aragaki A., Hays J., Granek I., Woods N., Mason E., Brzyski R., Ockene J., Assaf A., LaCroix A., Matthews K., Wallace R.: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized clinical trial. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 1976–1986
259. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E., Wu L., Barad D., Barnabei V.M., Ko M., LaCroix A.Z., Margolis K.L., Stefanick M.L.: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, 2007; 297: 1465–1477
260. Peto R., Gray R., Collins R., Wheatley K., Hennekens C., Jamrozik K., Warlow C., Hafner B., Thompson E., Norton S., et al.: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ (Clin. Res. Ed.)*, 1988; 296: 313–316
261. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 321: 129–135
262. EDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA*, 1992; 268: 1292–1300
263. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlof B., Elmfeldt D., Julius S., Menard J., Rahn K.H., Wedel H., Westerling S.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998; 351: 1755–1762
264. de Gaetano G.: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet*, 2001; 357: 89–95
265. Iso H., Hennekens C., Stampfer M., Rexrode K., Colditz G., Speizer F., Willett W., Manson J.: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke*, 1999; 30: 1764–1771
266. Bartolucci A., Howard G.: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am. J. Cardiol.*, 2006; 98: 746–750
267. * Berger J., Roncaglioni M., Avanzini F., Pangrazzi I., Tognoni G., Brown D.: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2006; 295: 306–313
268. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M., Gordon D., Gaziano J.M., Manson J.E., Hennekens C.H., Buring J.E.: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 1293–1304
269. * Bhatt R., Fox K., Hacke W., Berger P., Black H., Boden W., Cacoub P., Cohen E., Creager M., Easton J., Flather M., Haffner S., Hamm C., Hankey G., Johnston S., Mak K., Mas J., Montalescot G., Pearson T., Steg P., Steinhilb S., Weber M., Brennan D., Fabry-Ribaud L., Booth J., Topol E.: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 1706–1717
270. Hobson R. 2nd, Krupski W., Weiss D.: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. *J. Vasc. Surg.*, 1993; 17: 257–263
271. Engelter S., Lyrer P.: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; CD001458
272. * Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.L.: Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.*, 2007; 146: 857–867

273. * Rash A., Downes T., Portner R., Yeo W., Morgan N., Channer K.: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*, 2007; 36: 151–156
274. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K., Roaloe A., Fitzmaurice D., Lip G.Y., Murray E.: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 493–503
275. Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M., Hohnloser S., Chrolavicius S., Pfeffer M., Hohnloser S., Yusuf S.: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 1903–1912
276. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Wintzen A.R., van der Meer F.J., Vandenbroucke J.P., Briet E.: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 11–17
277. * Chambers B.R., Donnan G.A.: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005: CD001923
278. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 1995; 273: 1421–1428
279. * Halliday A., Mansfield A., Marro J., Peto C., Peto R., Potter J., Thomas D.: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*, 2004; 363: 1491–1502
280. * North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 325: 445–453
281. Baker W.H., Howard V.J., Howard G., Toole J.F.: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). *ACAS Investigators. Stroke*, 2000; 31: 2330–2334
282. Straus S.E., Majumdar S.R., McAlister F.A.: New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA*, 2002; 288: 1388–1395
283. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet*, 1995; 345: 209–212
284. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group: Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Mayo Clin. Proc.*, 1992; 67: 513–518
285. Derdeyn C.: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: trial it. *Stroke*, 2007; 38: 715–720
286. Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath P.: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*, 2003; 34: 2741–2748
287. Group P.: Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 1995; 108: 710–717
288. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 145–153
289. Bosch J., Yusuf S., Pogue J., Sleight P., Lonn E., Rangoonwala B., Davies R., Ostergren J., Probstfield J.: Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*, 2002; 324: 699–702
290. 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
291. Chobanian A., Bakris G., Black H., Cushman W., Green L., Izzo J., Jones D., Materson B., Oparil S., Wright J., Roccella E.: 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
292. Schrader J., Luder S., Kulschewski A., Hammersen F., Plate K., Berger J., Zidek W., Dominiak P., Diener H.: 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
293. Wilcox R., Boussier M.G., Betteridge D.J., Scherthaner G., Pirags V., Kupfer S., Dormandy J.: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events 04). *Stroke*, 2007; 38: 865–873
294. * Amarengo P., Bogousslavsky J., Callahan A., Goldstein L., Hennerici M., Rudolph A., Sillesen H., Simunovic L., Szarek M., Welch K., Zivin J.: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355: 549–559
295. * Blanco M., Nombela F., Castellanos M., Rodriguez-Yanez M., Garcia-Gil M., Leira R., Lizarasoain I., Serena J., Vivancos J., Moro M.A., Davalos A., Castillo J.: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*, 2007; 69: 904–910
296. Vivekananthan D., Penn M., Sapp S., Hsu A., Topol E.: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: Metaanalysis of randomised trials. *Lancet*, 2003; 361: 2017–2023
297. Eidelman R., Hollar D., Hebert P., Lamas G., Hennekens C.: Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.*, 2004; 164: 1552–1556
298. * Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L., Simonetti R., Gluud C.: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2007; 297: 842–857
299. Wald D., Law M., Morris J.: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 2002; 325: 1202
300. Toole J., Malinow M., Chambless L., Spence J., Pettigrew L., Howard V., Sides E., Wang C., Stampfer M.: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291: 565–575
301. Bona K., Njolstad I., Ueland P., Schirmer H., Tverdal A., Steigen T., Wang H., Nordrehaug J., Arnesen E., Rasmussen K.: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 1578–1588
302. Bazzano L., Reynolds K., Holder K., He J.: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2006; 296: 2720–2726
303. VITATOPS Trial Study Group: The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 2002; 13: 120–126
304. * Bassetti C.L.: Sleep and stroke. *Semin. Neurol.*, 2005; 25: 19–32
305. Handke M., Harloff A., Olschewski M., Hetzel A., Geibel A.: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 2262–2268
306. Overall J.R., Bone I., Lees K.R.: Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*, 2000; 55: 1172–1179
307. Di Tullio M.R., Sacco R.L., Sciacca R.R., Jin Z., Homma S.: Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 49: 797–802
308. Meissner I., Khandheria B.K., Heit J.A., Petty G.W., Sheps S.G., Schwartz G.L., Whisnant J.P., Wiebers D.O., Coval J.L., Petterson T.M., Christianson T.J., Agmon Y.: Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 47: 440–445
309. Mas J.L., Arquizan C., Lamy C., Zuber M., Cabanes L., Derumeaux G., Coste J.: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 1740–1746
310. Wahl A., Krumsdorf U., Meier B., Sievert H., Ostermayer S., Billinger K., Schwerzmann M., Becker U., Seiler C., Arnold M., Mattle H.P., Windecker S.: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45: 377–380
311. Windecker S., Wahl A., Nedeltchev K., Arnold M., Schwerzmann M., Seiler C., Mattle H.P., Meier B.: Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 44: 750–758
312. * Viscoli C.M., Brass L.M., Kernan W.N., Sarrel P.M., Suissa S., Horwitz R.I.: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 1243–1249
313. * 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
314. Algra A., van Gijn J.: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1996; 60: 197–199
315. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 325: 1261–1266
316. Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C.: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1991; 54: 1044–1054
317. Campbell C., Smyth S., Montalescot G., Steinhilb S.: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*, 2007; 297: 2018–2024
318. * Chimowitz M., Lynn M., Howlett-Smith H., Stern B., Hertzberg V., Frankel M., Levine S., Chaturvedi S., Kasner S., Benesch C., Sila C., Jovin T., Romano J.: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 1305–1316
319. * CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996; 348: 1329–1339
320. * Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A.: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J. Neurol. Sci.*, 1996; 143: 1–13
321. * Costa J., Ferro J.M., Matias-Guiu J., Alvarez-Sabin J., Torres F.: Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005: CD004296
322. * Halkes P., van Gijn J., Kappelle L., Koudstaal P., Algra A.: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 1665–1673
323. Chang Y.J., Ryu S.J., Lee T.H.: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc. Dis.*, 2006; 22: 258–262

324. Diener H., Davidai G.: Dipyridamole and headache. *Future Neurol.*, 2007; 2: 279–283
325. * Diener H., Bogousslavsky J., Brass L., Cimminiello C., Csiba L., Kaste M., Leys D., Matias-Guiu J., Rupprecht H.: 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
326. Yusuf S., Zhao F., Mehta S., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K., and the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 494–502
327. * Mohr J.P., Thompson J.L., Lazar R.M., Levin B., Sacco R.L., Furie K.L., Kistler J.P., Albers G.W., Pettigrew L.C., Adams H.P. Jr, Jackson C.M., Pullicino P.: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 1444–1451
328. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann. Neurol.*, 1997; 42: 857–865
329. * Algra A.: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2007; 6: 115–124
330. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*, 1993; 342: 1255–1262
331. Visser C.A., Kan G., Meltzer R.S., Lie K.I., Durrer D.: Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: a two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest*, 1984; 86: 532–536
332. Flaker G.C., Gruber M., Connolly S.J., Goldman S., Chaparro S., Vahanian A., Halinen M.O., Horow J., Halperin J.L.: Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am. Heart J.*, 2006; 152: 967–973
333. Dressler F.A., Craig W.R., Castello R., Labovitz A.J.: Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998; 31: 134–138
334. Echiweri H.C., Rubino F.A., Gupta S., Gujrali M.: Fusiform aneurysm of the vertebral-basilar arterial system. *Stroke*, 1989; 20: 1741–1747
335. Engelter S.T., Brandt T., Debette S., Caso V., Lichy C., Pezzini A., Abboud S., Bersano A., Dittich R., Grond-Ginsbach C., Hauser I., Kloss M., Grau A.J., Tatlisumak T., Leys D., Lyrer P.A.: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke*, 2007; 38: 2605–2611
336. * Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A., Fox A.J., Taylor D.W., Mayberg M.R., Warlow C.P., Barnett H.J.: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*, 2003; 361: 107–116
337. * European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the MRC European carotid surgery trial. *Lancet*, 1996; 347: 1591–1593
338. * Cina C., Clase C., Haynes R.: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1999: CD001081
339. * Rothwell P., Eliasziw M., Gutnikov S., Warlow C., Barnett H.J., for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*, 2004; 363: 915–924
340. Bond R., AbuRahma A., Naylor A., Rothwell P.: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004: CD000160
341. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A., Warlow C.P., Barnett H.J.: Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke*, 2004; 35: 2855–2861
342. Inzitari D., Eliasziw M., Sharpe B.L., Fox A.J., Barnett H.J.: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Neurology*, 2000; 54: 660–666
343. Streifler J.Y., Eliasziw M., Benavente O.R., Alamowitch S., Fox A.J., Hachinski V.C., Barnett H.J.: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke*, 2002; 33: 1651–1655
344. * Mas J.L., Chatellier G., Beysses B., Branchereau A., Moulin T., Becquemin J.-P., Larrue V., Lièvre M., Leys D., Bonneville J.-F., Watelet J., Pruvo J.-P., Albuquer J.-F., Viguier A., Piquet P., Garnier P., Viader F., Touzé E., Giroud M., Hosseini H., Pillet J.-C., Favrole P., Neau J.-P., Ducrocq X., for the EVA-35 Investigators: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355: 1660–1671
345. * Ringleb P.A., Allenberg J.R., Berger J., Brückmann H., Eckstein H.H., Fraedrich G., Hartmann M., Hennerici M., Jansen O., Klein G., Kunze A., Marx P., Niederkorn K., Schmiedt W., Solymosi L., Stingle R., Zeumer H., Hacke W.: 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
346. Yadav J.S., Sholey M.H., Kuntz R.E., Fayad P., Katzen B.T., Mishkel G.J., Bajwa T.K., Whitlow P., Strickman N.E., Jaff M.R., Popma J.J., Sneed D.B., Cutlip D.E., Firth B.G., Ouriel K., for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators: protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 351: 1493–1501
347. * Cavatas Group: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*, 2001; 357: 1729–1737
348. Kastrup A., Groschel K.: Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir. Belg.*, 2007; 107: 119–128
349. The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 1191–1200
350. Kasner S.E., Chimowitz M.I., Lynn M.J., Howlett-Smith H., Stern B.J., Hertzberg V.S., Frankel M.R., Levine S.R., Chaturvedi S., Benesch C.G., Sila C.A., Jovin T.G., Romano J.G., Cloft H.J.: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*, 2006; 113: 555–563
351. Jiang W.J., Xu X.T., Du B., Dong K.H., Jin M., Wang Q.H., Ma N.: Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. *Neurology*, 2007; 68: 856–858
352. Jiang W.J., Xu X.T., Du B., Dong K.H., Jin M., Wang Q.H., Ma N.: Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology*, 2007; 68: 420–426
353. Marks M.P., Wojak J.C., Al-Ali F., Jayaraman M., Marcellus M.L., Connors J.J., Do H.M.: Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke*, 2006; 37: 1016–1020
354. Fiorella D., Levy E.I., Turk A.S., Albuquerque F.C., Niemann D.B., Aagaard-Kienitz B., Hanel R.A., Woo H., Rasmussen P.A., Hopkins L.N., Masaryk T.J., McDougall C.G.: US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atherosclerotic disease: periprocedural results. *Stroke*, 2007; 38: 881–887
355. * Bose A., Hartmann M., Henkes H., Liu H.M., Teng M.M., Szikora I., Berlis A., Reul J., Yu S.C., Forsting M., Lui M., Lim W., Sit S.P.: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke*, 2007; 38: 1531–1537
356. * SSYLIVIA Study investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLIVIA): study results. *Stroke*, 2004; 35: 1388–1392
357. Lindstrom E., Boysen G., Christiansen L., Nansen B., Nielsen P.: Reliability of Scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc. Dis.*, 1991; 1: 103–107
358. Sulter G., Elting J.W., Langedijk M., Maurits N.M., De Keyser J.: Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke*, 2003; 34: 101–104
359. Cavallini A., Miceli G., Marcheselli S., Quaglini S.: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke*, 2003; 34: 2599–2603
360. Ronning O.M., Guldvog B.: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke*, 1999; 30: 2033–2037
361. Bamford J., Dennis M., Sandercock P., Burn J., Warlow C.: The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1990; 53: 824–829
362. Broderick J.P., Phillips S.J., O'Fallon W.M., Frye R.L., Whisnant J.P.: Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke*, 1992; 23: 1250–1256
363. Barber M., Morton J.J., Macfarlane P.W., Barlow N., Roditi G., Stott D.J.: Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 2007; 23: 260–266
364. Bhalla A., Sankaralingam S., Dundas R., Swaminathan R., Wolfe C.D., Rudd A.G.: Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke*, 2000; 31: 2043–2048
365. Gray C.S., Hildreth A.J., Sandercock P.A., O'Connell J.E., Johnston D.E., Cartledge N.E., Bamford J.M., James O.F., Alberti K.G.: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol.*, 2007; 6: 397–406
366. Asplund K., Marke L.A., Terent A., Gustafsson C., Wester P.: Costs and gains in stroke prevention: European perspective. *Cerebrovasc. Dis.*, 1993; 3 (suppl.): 34–42
367. Castillo J., Leira R., Garcia M.M., Serena J., Blanco M., Davalos A.: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*, 2004; 35: 520–526
368. Leonardi-Bee J., Bath P.M., Phillips S.J., Sandercock P.A.: Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*, 2002; 33: 1315–1320
369. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001: CD000039
370. Nazir F.S., Overell J.R., Bolster A., Hilditch T.E., Lees K.R.: Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion on normotensives in mild early ischaemic stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc. Dis.*, 2005; 19: 77–83
371. COSSACS investigators: COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J. Hypertens.*, 2005; 23: 455–458
372. The ENOS Trial Investigators: Glyceryl trinitrate vs. control, and continuing vs. stopping temporarily prior antihypertensive therapy, in acute stroke: rationale and design of the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) trial. *Int. J. Stroke*, 2006; 1: 245–249

373. Grossman E., Messerli F.H., Grodzicki T., Kowey P.: Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA*, 1996; 276: 1328–1331
374. Kiers L., Davis S.M., Larkins R., Hopper J., Tress B., Rossiter S.C., Carlin J., Ratnaike S.: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1992; 55: 263–270
375. van Kooten F., Hoogerbrugge N., Naarding P., Koudstaal P.J.: Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke*, 1993; 24: 1129–1132
376. Baird T.A., Parsons M.W., Phan T., Butcher K.S., Desmond P.M., Tress B.M., Colman P.G., Chambers B.R., Davis S.M.: Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*, 2003; 34: 2208–2214
377. Baird T.A., Parsons M.W., Barber P.A., Butcher K.S., Desmond P.M., Tress B.M., Colman P.G., Jerums G., Chambers B.R., Davis S.M.: The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J. Clin. Neurosci.*, 2002; 9: 618–626
378. Parsons M.W., Barber P.A., Desmond P.M., Baird T.A., Darby D.G., Byrnes G., Tress B.M., Davis S.M.: Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann. Neurol.*, 2002; 52: 20–28
379. Huff J.S.: Stroke mimics and chameleons. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 2002; 20: 583–595
380. Fukuda H., Kitani M., Takahashi K.: Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol. Scand.*, 1999; 100: 385–390
381. Reith J., Jorgensen H.S., Pedersen P.M., Nakayama H., Raaschou H.O., Jeppesen L.L., Olsen T.S.: Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet*, 1996; 347: 422–425
382. Castillo J., Davalos A., Noya M.: Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc. Dis.*, 1999; 9: 22–27
383. Hajat C., Hajat S., Sharma P.: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a metaanalysis of studies in patients. *Stroke*, 2000; 31: 410–414
384. Hacke W., Kaste M., Fieschi C., von Kummer R., Davalos A., Meier D., Larrue V., Bluhmki E., Davis S., Donnan G., Schneider D., Diez-Tejedor E., Trouillas P.: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*, 1998; 352: 1245–1251
385. Hacke W., Kaste M., Fieschi C., Toni D., Lesaffre E., von Kummer R., Boysen G., Bluhmki E., Höxter G., Mahagne M.H., Hennerici M.: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke. *JAMA*, 1995; 274: 1017–1025
386. * Wardlaw J.M., Zoppo G., Yamaguchi T., Berge E.: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; CD000213
387. * Hacke W., Donnan G., Fieschi C., Kaste M., von Kummer R., Broderick J.P., Brott T., Frankel M., Grotta J.C., Haley E.C. Jr, Kwiatkowski T., Levine S.R., Lewandowski C., Lu M., Lyden P., Marler J.R., Patel S., Tilley B.C., Albers G.: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*, 2004; 363: 768–774
388. Demchuk A.M., Hill M.D., Barber P.A., Silver B., Patel S.C., Levine S.R.: Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*, 2005; 36: 2110–2115
389. Sylaja P.N., Cote R., Buchan A.M., Hill M.D.: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alliance for Stroke Effectiveness Study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006; 77: 826–829
390. van Oostenbrugge R.J., Hupperts R.M., Lodder J.: Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006; 77: 375–377
391. Ringleb P.A., Schwark C., Köhrmann M., Küllens S., Jüttler E., Hacke W., Schellinger P.D.: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2007; 78: 690–693
392. Elkind M.S., Prabhakaran S., Pittman J., Koroshetz W., Jacoby M., Johnston K.C.: Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology*, 2007; 68: 842–848
393. Hill M.D., Buchan A.M.: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ*, 2005; 172: 1307–1312
394. Bateman B.T., Schumacher H.C., Boden-Albala B., Berman M.F., Mohr J.P., Sacco R.L., Pile-Spellman J.: Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke*, 2006; 37: 440–446
395. * Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A., Ford G.A., Grond M., Hacke W., Hennerici M.G., Kaste M., Küllens S., Larrue V., Lees K.R., Roine R.O., Soine L., Toni D., Vanhooren G.: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*, 2007; 369: 275–282
396. Katzan I.L., Hammer M.D., Furlan A.J., Hixson E.D., Nadzam D.M.: Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke*, 2003; 34: 799–800
397. Graham G.D.: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke*, 2003; 34: 2847–2850
398. Alexandrov A.V., Molina C.A., Grotta J.C., Garami Z., Ford S.R., Alvarez-Sabin J., Montaner J., Saqqur M., Demchuk A.M., Moya L.A., Hill M.D., Wojner A.W.: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 351: 2170–2178
399. Molina C.A., Ribo M., Rubiera M., Montaner J., Santamarina E., Delgado-Mederos R., Arenillas J.F., Huertas R., Purroy F., Delgado P., Alvarez-Sabin J.: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2006; 37: 425–429
400. Köhrmann M., Jüttler E., Fiebach J.B., Huttner H.B., Siebert S., Schwark C., Ringleb P.A., Schellinger P.D., Hacke W.: MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol.*, 2006; 5: 661–667
401. Schellinger P.D., Thomalla G., Fiehler J., Köhrmann M., Molina C.A., Neumann-Haefelin T., Ribo M., Singer O.C., Zaro-Weber O., Sobesky J.: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1,210 patients. *Stroke*, 2007; 38: 2640–2645
402. * Lansberg M.G., Thijs V.N., Bammer R., Kemp S., Wijman C.A., Marks M.P., Albers G.W.: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*, 2007; 38: 2275–2278
403. The Multicenter Acute Stroke Trial – Europe Study Group: Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335: 145–150
404. (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy. *Lancet*, 1995; 346: 1509–1514
405. * Hacke W., Albers G., Al-Rawi Y., Bogousslavsky J., Davalos A., Elíasziw M., Fischer M., Furlan A., Kaste M., Lees K.R., Soehngen M., Warach S.: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*, 2005; 36: 66–73
406. * Furlan A.J., Eyding D., Albers G.W., Al-Rawi Y., Lees K.R., Rowley H.A., Sachara C., Soehngen M., Warach S., Hacke W.: Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 h after stroke onset. *Stroke*, 2006; 37: 1227–1231
407. Ogawa A., Mori E., Minematsu K., Taki W., Takahashi A., Nemoto S., Miyamoto S., Sasaki M., Inoue T.: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 h of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT). *Stroke*, 2007; 38: 2633–2639
408. Nedeltchev K., Fischer U., Arnold M., Ballinari P., Haefeli T., Kappeler L., Brekenfeld C., Remonda L., Schroth G., Mattle H.P.: Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke*, 2006; 37: 3002–3007
409. IMS investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke*, 2007; 38: 2127–2135
410. Macleod M.R., Davis S.M., Mitchell P.J., Gerraty R.P., Fitt G., Hankey G.J., Stewart-Wynne E.G., Rosen D., McNeil J.J., Bladin C.F., Chambers B.R., Herkes G.K., Young D., Donnan G.A.: Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 2005; 20: 12–17
411. Brandt T., von Kummer R., Müller Kupfers M., Hacke W.: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: variables affecting recanalization and outcome. *Stroke*, 1996; 27: 875–881
412. Hacke W., Zeumer H., Ferbert A., Brückmann H., DelZoppo G.: Intraarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*, 1988; 19: 1216–1222
413. * Lindsberg P.J., Mattle H.P.: Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke*, 2006; 37: 922–928
414. * Smith W.S., Sung G., Starkman S., Saver J.L., Kidwell C.S., Gobin Y.P., Lutsep H.L., Nesbit G.M., Grobelny T., Rymer M.M., Silverman I.E., Higashida R.T., Budzik R.F., Marks M.P.: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*, 2005; 36: 1432–1438
415. * International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997; 349: 1569–1581
416. * CAST-Collaborative-Group: CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997; 349: 1641–1649
417. Røedén-Jüllig A., Britton M., Malmkvist K., Leijed B.: Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled study. *J. Intern. Med.*, 2003; 254: 584–590
418. * AbESTT Investigators: Emergency administration of abiximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke*, 2005; 36: 880–890
419. * Adams H.P. Jr, Effron M.B., Torner J., Davalos A., Frayne J., Teal P., Leclerc J., Oemar B., Padgett L., Barnathan E.S., Hacke W.: Emergency administration of abiximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke*, 2008; 39: 87–99

420. * Kay R., Wong K.S., Yu Y.L., Chan Y.W., Tsoi T.H., Ahuja A.T., Chan F.L., Fong K.Y., Law B., Wong A., et al.: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 1588–1593
421. * Wong K.S., Chen C., Ng P.W., Tsoi T.H., Li H.L., Fong W.C., Yeung J., Wong C.K., Yip K.K., Gao H., Wong H.B.: Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol.*, 2007; 6: 407–413
422. * Diener H.C., Ringelstein E.B., von Kummer R., Langohr H.D., Bewermeyer H., Landgraf H., Hennerici M., Welzel D., Grave M., Brom J., Weidinger G.: Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. *Stroke*, 2001; 32: 22–29
423. * Bath P.M., Lindstrom E., Boysen G., De Deyn P., Friis P., Leys D., Marttila R., Olsson J., O'Neill D., Orgogozo J., Ringelstein B., van der Sande J., Turpie A.G.: Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet*, 2001; 358: 702–710
424. * Berge E., Abdelnoor M., Nakstad P.H., Sandset P.M.: Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet*, 2000; 355: 1205–1210
425. * 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: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1998; 279: 1265–1272
426. * Gubitz G., Sandercock P., Counsell C.: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004; CD000024
427. Camerlingo M., Salvi P., Belloni G., Gamba T., Cesana B.M., Mamoli A.: Intravenous heparin started within the first 3 h after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke*, 2005; 36: 2415–2420
428. Chamorro A., Busse O., Obach V., Toni D., Sandercock P., Reverte J.C., Cervera A., Torres F., Davalos A.: The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke – final results from the writing committee. *Cerebrovasc. Dis.*, 2005; 19: 402–404
429. Chamorro A.: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: yes. *Stroke*, 2006; 37: 3052–3053
430. Sandercock P.: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: no. *Stroke*, 2006; 37: 3054–3055
431. * Paciaroni M., Agnelli G., Micheli S., Caso V.: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 2007; 38: 423–430
432. * Shuaib A., Lees K.R., Lyden P., Grotta J., Davalos A., Davis S.M., Diener H.C., Ashwood T., Wasiewski W.W., Emeribe U.: NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 562–571
433. * Muir K.W., Lees K.R., Ford I., Davis S.: Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet*, 2004; 363: 439–445
434. Amaro S., Soy D., Obach V., Cervera A., Planas A.M., Chamorro A.: A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2007; 38: 2173–2175
435. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades J.J., Mercadal J., Lopez S., Cobo E., Warach S., Sherman D., Clark W.M., Lozano R.: Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*, 2002; 33: 2850–2857
436. Hacke W., Schwab S., Horn M., Spranger M., De Georgia M., von Kummer R.: 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch. Neurol.*, 1996; 53: 309–315
437. Qureshi A.I., Suarez J.I., Yahia A.M., Mohammad Y., Uzun G., Suri M.F., Zaidat O.O., Ayata C., Ali Z., Wityk R.J.: Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit. Care Med.*, 2003; 31: 272–277
438. Unterberg A.W., Kiening K.L., Hartl R., Bardt T., Sarrafzadeh A.S., Lanksch W.R.: Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J. Trauma*, 1997; 42: S32–S37
439. Righetti E., Celani M.G., Cantisani T.A., Sterzi R., Boysen G., Ricci S.: Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. *J. Neurol.*, 2002; 249: 445–451
440. Berezcki D., Liu M., do Prado G.F., Fekete I.: Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001; CD001153
441. Schwarz S., Georgiadis D., Aschoff A., Schwab S.: Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke*, 2002; 33: 136–140
442. * Qizilbash N., Lewington S.L., Lopez-Arrieta J.M.: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2002; CD000064
443. Schwab S., Schwarz S., Spranger M., Keller E., Bertram M., Hacke W.: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke*, 1998; 29: 2461–2466
444. Steiner T., Ringleb P., Hacke W.: Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology*, 2001; 57: S61–S68
445. Els T., Oehm E., Voigt S., Klisch J., Hetzel A., Kassubek J.: Safety and therapeutic benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 2006; 21: 79–85
446. * Vahedi K., Hofmeijer J., Jüttler E., Vicaut E., George B., Algra A., Amelink G.J., Schmiedek P., Schwab S., Rothwell P.M., Bousser M.G., van der Worp H.B., Hacke W.: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.*, 2007; 6: 215–222
447. Jüttler E., Schwab S., Schmiedek P., Unterberg A., Hennerici M., Woitzik J., Witte S., Jenetzky E., Hacke W.: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke*, 2007; 38: 2518–2525
448. Gupta R., Connolly E.S., Mayer S., Elkind M.S.: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke*, 2004; 35: 539–543
449. Weimar C., Roth M.P., Zillesen G., Glahn J., Wimmer M.L., Busse O., Haberl R.L., Diener H.C.: Complications following acute ischemic stroke. *Eur. Neurol.*, 2002; 48: 133–140
450. Horner J., Massey E.W., Riski J.E., Lathrop D.L., Chase K.N.: Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology*, 1988; 38: 1359–1362
451. Prass K., Meisel C., Höflich C., Braun J., Halle E., Wolf T., Ruscher K., Victorov I.V., Priller J., Dirnagl U., Volk H.D., Meisel A.: Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 725–736
452. Chamorro A., Amaro S., Vargas M., Obach V., Cervera A., Torres F., Planas A.M.: Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006; 77: 1279–1281
453. Chamorro A., Horcajada J.P., Obach V., Vargas M., Revilla M., Torres F., Cervera A., Planas A.M., Mensa J.: The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke*, 2005; 36: 1495–1500
454. * Mazzone C., Chiodo G.F., Sandercock P., Miccio M., Salvi R.: Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004; CD001922
455. Kamphuisen P.W., Agnelli G., Sebastianelli M.: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J. Thromb. Haemost.*, 2005; 3: 1187–1194
456. * Diener H.C., Ringelstein E.B., von Kummer R., Landgraf H., Koppenhagen K., Harenberg J., Rektor I., Csanyi A., Schneider D., Klingelhofer J., Brom J., Weidinger G.: Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke*, 2006; 37: 139–144
457. * Sherman D.G., Albers G.W., Bladin C., Fieschi C., Gabbai A.A., Kase C.S., O'Riordan W., Pines G.F.: The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet*, 2007; 369: 1347–1355
458. Reddy M., Gill S.S., Rochon P.A.: Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA*, 2006; 296: 974–984
459. Forster A., Young J.: Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ*, 1995; 311: 83–86
460. Mackintosh S.F., Goldie P., Hill K.: Falls incidence and factors associated with falling in older, community-dwelling, chronic stroke survivors (>1 year after stroke) and matched controls. *Aging Clin. Exp. Res.*, 2005; 17: 74–81
461. Mackintosh S.F., Hill K.D., Dodd K.J., Goldie P.A., Culham E.G.: Balance score and a history of falls in hospital predict recurrent falls in the 6 months following stroke rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2006; 87: 1583–1589
462. Lamb S.E., Ferrucci L., Volapto S., Fried L.P., Guralnik J.M.: Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: the Women's Health and Aging Study. *Stroke*, 2003; 34: 494–501
463. Aizen E., Shugaev I., Lenger R.: Risk factors and characteristics of falls during inpatient rehabilitation of elderly patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2007; 44: 1–12
464. Teasell R., McRae M., Foley N., Bhardwaj A.: The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: factors associated with high risk. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2002; 83: 329–333
465. Vassallo M., Vignaraja R., Sharma J.C., Hallam H., Binns K., Briggs R., Ross I., Allen S.: The effect of changing practice on fall prevention in a rehabilitative hospital: the Hospital Injury Prevention Study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2004; 52: 335–339
466. Oliver D., Connolly J.B., Victor C.R., Shaw F.E., Whitehead A., Genc Y., Vanoli A., Martin F.C., Gosney M.A.: Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007; 334: 82
467. Ramnemark A., Nyberg L., Borssen B., Olsson T., Gustafson Y.: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998; 8: 92–95
468. Ramnemark A., Nilsson M., Borssen B., Gustafson Y.: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke*, 2000; 31: 1572–1577
469. * Pang M.Y., Eng J.J., Dawson A.S., Gylfadottir S.: The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. *Clin. Rehabil.*, 2006; 20: 97–111
470. Sato Y., Iwamoto J., Kanoko T., Satoh K.: Lowdose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc. Dis.*, 2005; 20: 187–192
471. Sato Y., Asoh T., Kaji M., Oizumi K.: Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. *J. Bone Miner. Res.*, 2000; 15: 2487–2494

472. Parker M.J., Gillespie L.D., Gillespie W.J.: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001:CD001255
473. Gerberding J.L.: Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann. Intern. Med.*, 2002; 137: 665–670
474. Thomas L., Cross S., Barrett J., French B., Leathley M., Sutton C., Watkins C.: Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008:CD004462
475. Jorgensen L., Engstad T., Jacobsen B.K.: Selfreported urinary incontinence in noninstitutionalized long-term stroke survivors: a population-based study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2005; 86: 416–420
476. Thomas L.H., Barrett J., Cross S., French B., Leathley M., Sutton C., Watkins C.: Prevention and treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005:CD004462
477. Meijer R., Ihnenfeldt D.S., de Groot I.J., van Limbeek J., Vermeulen M., de Haan R.J.: Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke: a systematic review of the literature. *Clin. Rehabil.*, 2003; 17: 119–129
478. Dumoulin C., Korner-Bitsensky N., Tannenbaum C.: Urinary incontinence after stroke: does rehabilitation make a difference? A systematic review of the effectiveness of behavioral therapy. *Top Stroke Rehabil.*, 2005; 12: 66–76
479. Martino R., Foley N., Bhogal S., Diamant N., Speechley M., Teasell R.: Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*, 2005; 36: 2756–2763
480. Mann G., Hankey G.J., Cameron D.: Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke*, 1999; 30: 744–748
481. Dennis M.S., Lewis S.C., Warlow C.: Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 365: 755–763
482. Axelsson K., Asplund K., Norberg A., Alafuzoff I.: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med. Scand.*, 1988; 224: 217–224
483. Axelsson K., Asplund K., Norberg A., Eriksson S.: Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J. Am. Diet. Assoc.*, 1989; 89: 1092–1096
484. Finestone H.M., Greene-Finestone L.S., Wilson E.S., Teasell R.W.: Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1995; 76: 310–316
485. Finestone H.M., Greene-Finestone L.S., Wilson E.S., Teasell R.W.: Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1996; 77: 340–345
486. Dávalos A., Ricart W., Gonzalez-Huix F., Soler S., Marrugat J., Molins A., Suner R., Genis D.: Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke*, 1996; 27: 1028–1032
487. Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke*, 2003; 34: 1450–1456
488. * Dennis M.S., Lewis S.C., Warlow C.: Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 365: 764–772
489. Norton B., Homer-Ward M., Donnelly M.T., Long R.G., Holmes G.K.: A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ*, 1996; 312: 13–16
490. Hamidon B.B., Abdullah S.A., Zawawi M.F., Sukumar N., Aminuddin A., Raymond A.A.: A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. *Med. J. Malaysia*, 2006; 61: 59–66
491. Callahan C.M., Haag K.M., Weinberger M., Tierney W.M., Buchanan N.N., Stump T.E., Nisi R.: Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2000; 48: 1048–1054
492. Rickman J.: Percutaneous endoscopic gastrostomy: psychological effects. *Br. J. Nurs.*, 1998; 7: 723–729
493. WHO: International Classification of Functioning Disability and Health. Geneva, World Health Organisation, 2001
494. Langhorne P., Dennis M.S.: Stroke Units, an Evidence Based Approach. London, BMJ Publishing Group, 1998
495. Lincoln N.B., Husbands S., Trescoli C., Drummond A.E., Gladman J.R., Berman P.: Fiveyear follow-up of a randomised controlled trial of a stroke rehabilitation unit. *BMJ*, 2000; 320: 549
496. Indredavik B., Slordahl S.A., Bakke F., Rokseth R., Haheim L.L.: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke*, 1997; 28: 1861–1866
497. Early Supported Discharge Trialists: Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005:CD000443
498. Langhorne P., Taylor G., Murray G., Dennis M., Anderson C., Bautz-Holter E., Dey P., Indredavik B., Mayo N., Power M., Rodgers H., Ronning O.M., Rudd A., Suwanwela N., Widen-Holmqvist L., Wolfe C.: Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, 2005; 365: 501–506
499. Ronning O.M., Guldvog B.: Outcome of subacute stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Stroke*, 1998; 29: 779–784
500. * Legg L., Langhorne P.: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet*, 2004; 363: 352–356
501. Baron J.C., Cohen L.G., Cramer S.C., Dobkin B.H., Johansen-Berg H., Loubinoux I., Marshall R.S., Ward N.S.: Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc. Dis.*, 2004; 18: 260–267
502. Barbay S., Plautz E., Friel K., Frost F., Stowe A., Dancause N., Wang H., Nudo R.: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 2001; 27: 931–934
503. Biernaskie J., Chernenko G., Corbett D.: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J. Neurosci.*, 2004; 24: 1245–1254
504. Paolucci S., Antonucci G., Grasso M.G., Morelli D., Troisi E., Coiro P., Bragioni M.: Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2000; 81: 695–700
505. Salter K., Jutai J., Hartley M., Foley N., Bhogal S., Bayona N., Teasell R.: Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J. Rehabil. Med.*, 2006; 38: 113–117
506. Langhorne P., Stott D.J., Robertson L., Mac-Donald J., Jones L., McAlpine C., Dick F., Taylor G.S., Murray G.: Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*, 2000; 31: 1223–1229
507. Diserens K., Michel P., Bogousslavsky J.: Early mobilisation after stroke: review of the literature. *Cerebrovasc. Dis.*, 2006; 22: 183–190
508. Bernhardt J., Dewey H., Thrift A., Donnan G.: Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke*, 2004; 35: 1005–1009
509. * Aziz N., Leonardi-Bee J., Walker M., Phillips M., Gladman J., Legg L.: Therapy based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008:CD005952
510. * Kwakkel G., van Peppen R., Wagenaar R.C., Wood Dauphinee S., Richards C., Ashburn A., Miller K., Lincoln N., Partridge C., Wellwood I., Langhorne P.: Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a metaanalysis. *Stroke*, 2004; 35: 2529–2539
511. * Langhorne P., Wagenaar R., Partridge C.: Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother. Res. Int.*, 1996; 1: 75–88
512. * van der Lee J.H., Snels I.A., Beckerman H., Lankhorst G.J., Wagenaar R.C., Bouter L.M.: Exercise therapy for arm function in stroke patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Rehabil.*, 2001; 15: 20–31
513. Evans A., Perez I., Harraf F., Melbourne A., Steadman J., Donaldson N., Kalra L.: Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet*, 2001; 358: 1586–1592
514. Kalra L., Dale P., Crome P.: Improving stroke rehabilitation: a controlled study. *Stroke*, 1993; 24: 1462–1467
515. * Stroke Unit Trialists' Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke Unit Trialists Collaboration. Stroke*, 1997; 28: 2139–2144
516. * van Peppen R.P., Kwakkel G., Wood-Dauphinee S., Hendriks H.J., Van der Wees P.J., Dekker J.: The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin. Rehabil.*, 2004; 18: 833–862
517. * Pollock A., Baer G., Langhorne P., Pomeroy V.: Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: a systematic review. *Clin. Rehabil.*, 2007; 21: 395–410
518. * Pomeroy V.M., King L.M., Pollock A., Baily-Hallam A., Langhorne P.: Electrostimulation for promoting recovery of movement or functional ability after stroke: systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2006; 37: 2441–2442
519. * Moseley A.M., Stark A., Cameron I.D., Pollock A.: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005:CD002840
520. Mehrholz J., Werner C., Kugler J., Pohl M.: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007:CD006185
521. de Wit D.C., Burke J.H., Nijlant J.M., Ijzerman M.J., Hermens H.J.: The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.*, 2004; 18: 550–557
522. Gordon N.F., Gulianick M., Costa F., Fletcher G., Franklin B.A., Roth E.J., Shephard T.: Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, and the Stroke Council. *Stroke*, 2004; 35: 1230–1240
523. Wolf S.L., Winstein C.J., Miller J.P., Taub E., Uswatte G., Morris D., Giuliani C., Light K.E., Nichols-Larsen D.: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA*, 2006; 296: 2095–2104
524. * Legg L.A., Drummond A.E., Langhorne P.: Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006:CD003585
525. * Walker M., Leonardi-Bee J., Bath P., Langhorne P., Dewey M., Corr S., Drummond A., Gilbertson L., Gladman J., Jongbloed L., Logan P., Parker C.: Individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke*, 2004; 35: 2226–2232
526. Sackley C., Wade D.T., Mant D., Atkinson J.C., Yudkin P., Cardoso K., Levin S., Lee V.B., Reel K.: Cluster randomized pilot controlled trial of an occupational therapy intervention for residents with stroke in UK care homes. *Stroke*, 2006; 37: 2336–2341

527. Bath P.M., Bath-Hextall F.J., Smithard D.G.: Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000: CD000323
528. DePippo K.L., Holas M.A., Reding M.J., Mandel F.S., Lesser M.L.: Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology*, 1994; 44: 1655–1660
529. Engelter S.T., Gostynski M., Papa S., Frei M., Born C., Ajdacic-Gross V., Gutzwiller F., Lyrer P.A.: Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke*, 2006; 37: 1379–1384
530. * Sellars C., Hughes T., Langhorne P.: Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005: CD002088
531. * Greener J., Enderby P., Whurr R.: Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000: CD000425
532. Robey R.R.: The efficacy of treatment for aphasic persons: a meta-analysis. *Brain Lang.*, 1994; 47: 582–608
533. Robey R.R.: A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J. Speech Lang. Hear. Res.*, 1998; 41: 172–187
534. Pulvermüller F., Neininger B., Elbert T., Mohr B., Rockstroh B., Koebbel P., Taub E.: Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke*, 2001; 32: 1621–1626
535. Bhogal S.K., Teasell R., Speechley M.: Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke*, 2003; 34: 987–993
536. * Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: results by intervention characteristic. *Cerebrovasc. Dis.*, 2006; 21:120
537. O'Mahony P.G., Rodgers H., Thomson R.G., Dobson R., James O.F.: Satisfaction with information and advice received by stroke patients. *Clin. Rehabil.*, 1997; 11: 68–72
538. * Forster A., Young J., Langhorne P.: Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000: CD001730
539. Kalra L., Evans A., Perez I., Melbourne A., Patel A., Knapp M., Donaldson N.: Training carers of stroke patients: randomised controlled trial. *BMJ*, 2004; 328: 1099
540. Johansson B.B.: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke*, 2000; 31: 223–230
541. Nair R.D., Lincoln N.B.: Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007: CD002293
542. Lincoln N.B., Majid M.J., Weyman N.: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000: CD002842
543. Bowen A., Lincoln N.B.: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007: CD003586
544. Cicerone K.D., Dahlberg C., Malec J.F., Langenbahn D.M., Felicetti T., Kneipp S., Ellmo W., Kalmar K., Giacino J.T., Harley J.P., Laatsch L., Morse P.A., Catanesi J.: Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2005; 86: 1681–1692
545. Marinkovic S., Badlani G.: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J. Urol.*, 2001; 165: 359–370
546. Sjogren K., Fugl-Meyer A.R.: Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. *J. Psychosom. Res.*, 1982; 26: 409–417
547. Muller J.E.: Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a case-control analysis. *Am. J. Cardiol.*, 2000; 86: 14F–18F
548. McLean D.E.: Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2004; 85: 466–469
549. Paolucci S., Antonucci G., Pratesi L., Traballini M., Lubich S., Grasso M.G.: Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc. Dis.*, 1998; 8: 228–234
550. Hackett M.L., Anderson C.S.: Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 2005; 36: 2296–2301
551. Paolucci S., Gandolfo C., Provinciali L., Torta R., Toso V.: The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J. Neurol.*, 2006; 253: 556–562
552. Linden T., Blomstrand C., Skoog I.: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. *Stroke*, 2007; 38: 1860–1863
553. Thomas S.A., Lincoln N.B.: Factors relating to depression after stroke. *Br. J. Clin. Psychol.*, 2006; 45: 49–61
554. Kauhanen M., Korpelainen J.T., Hiltunen P., Brusin E., Mononen H., Maatta R., Nieminen P., Sotaniemi K.A., Myllylä V.V.: Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke*, 1999; 30: 1875–1880
555. * van de Meent H., Geurts A.C., Van Limbeek J.: Pharmacologic treatment of post-stroke depression: a systematic review of the literature. *Top Stroke Rehabil.*, 2003; 10: 79–92
556. * Hackett M.L., Anderson C.S., House A.O.: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke*, 2005; 36: 1098–1103
557. * Bhogal S.K., Teasell R., Foley N., Speechley M.: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2005; 53: 1051–1057
558. * Anderson C.S., Hackett M.L., House A.O.: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004: CD003689
559. * House A.O., Hackett M.L., Anderson C.S., Horrocks J.A.: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004: CD003690
560. Lindgren I., Jonsson A.C., Norrving B., Lindgren A.: Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke*, 2007; 38: 343–348
561. Vuagnat H., Chantaine A.: Shoulder pain in hemiplegia revisited: contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J. Rehabil. Med.*, 2003; 35: 49–54; quiz 56
562. * Price C.I., Pandyan A.D.: Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. *Clin. Rehabil.*, 2001; 15: 5–19
563. Ada L., Poongchomcheay A., Canning C.: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005: CD003863
564. * Wiffen P., Collins S., McQuay H., Carroll D., Jadad A., Moore A.: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005: CD001133
565. * Satkunam L.E.: Rehabilitation medicine. 3. Management of adult spasticity. *CMAJ*, 2003; 169: 1173–1179
566. Lannin N.A., Herbert R.D.: Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodologic critique of published research. *Clin. Rehabil.*, 2003; 17: 807–816
567. Brashear A., Gordon M.F., Elovic E., Kassiche V.D., Marciniak C., Do M., Lee C.H., Jenkins S., Turkel C.: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347: 395–400
568. van Kuijk A.A., Geurts A.C., Bevaart B.J., van Limbeek J.: Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *J. Rehabil. Med.*, 2002; 34: 51–61
569. Pittcock S.J., Moore A.P., Hardiman O., Ehler E., Kovac M., Bojakowski J., Al Khawaja I., Brozman M., Kanovsky P., Skorometz A., Slawek J., Reichel G., Stenner A., Timerbaeva S., Stelmasiak Z., Zifko U.A., Bhakta B., Coxon E.: A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 2003; 15: 289–300
570. Meythaler J.M., Guin-Renfroe S., Johnson A., Brunner R.M.: Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2001; 82: 1155–1163
571. Shah S., Vanday F., Cooper B.: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke*, 1990; 21: 241–246
572. Wyller T.B., Sodering K.M., Sveen U., Ljunggren A.E., Bautz-Holter E.: Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin. Rehabil.*, 1997; 11: 171–179
573. Chae J., Zorowitz R.D., Johnston M.V.: Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after in-patient rehabilitation. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 1996; 75: 177–182
574. Falconer J.A., Naughton B.J., Strasser D.C., Sinacore J.M.: Stroke inpatient rehabilitation: a comparison across age groups. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1994; 42: 39–44
575. Katz N., Hartman-Maeir A., Ring H., Soroker N.: Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1999; 80: 379–384
576. Ween J.E., Alexander M.P., D'Esposito M., Roberts M.: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology*, 1996; 47: 388–392
577. Gladman J.R., Sackley C.M.: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil. Rehabil.*, 1998; 20: 391–394
578. Rodgers H.: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil. Rehabil.*, 2000; 22: 199–200; discussion, 205
579. van Peppen R.P., Hendriks H.J., van Meeteren N.L., Helden P.J., Kwakkel G.: The development of a clinical practice stroke guideline for physiotherapists in The Netherlands: a systematic review of available evidence. *Disabil. Rehabil.*, 2007; 29: 767–783
580. Kalra L., Eade J.: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke*, 1995; 26: 2031–2034
581. Schmidt J., Drew-Cates J., Dombovy M.: Severe disability after stroke: outcome after inpatient rehabilitation. *Neurorehab. Neural. Repair.*, 1999; 13: 199–203
582. Brainin M., Barnes M., Baron J.C., Gilhus N.E., Hughes R., Selmaj K., Waldemar G.: Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur. J. Neurol.*, 2004; 11: 577–581
583. Hankey G.J., Warlow C.P.: Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet*, 1999; 354: 1457–1463
584. Ringleb P.A., Hacke W.: Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. SPACE study results (in German). *Nervenarzt*, 2007; 78: 1130–1137

Komentarz

Niedokrwienny udar mózgu należy do głównych problemów zdrowotnych w krajach uprzemysłowionych. Zapadalność roczna w populacji ogólnej wynosi około 0,2%, a odległe rokowanie dla wielu chorych nie jest pomyślne. W ciągu pierwszego miesiąca od zachorowania umiera co szósty pacjent, a wśród tych którzy przeżyli udar, prawie połowa zostaje dotknięta trwałą niesprawnością. Chorzy ci wymagają następnie długotrwałej rehabilitacji i optymalnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych, w tym kolejnego udaru mózgu.

Głównym celem najnowszych zaleceń dotyczących postępowania w udarze niedokrwiennym, sformułowanych przez Europejską Organizację Udarową (ESO) jest poprawa opieki udarowej, tak aby zmniejszyć niekorzystne wskaźniki epidemiologiczne. Wytyczne te stanowią aktualizację europejskich rekomendacji udarowych z 2003 roku, wydanych przez EUSI, które również zostały opublikowane w „Medycynie Praktycznej” (nr 11/2003). Aktualne wytyczne ESO (2008) można teraz porównywać nie tylko z tą poprzednią wersją rekomendacji EUSI, ale również z ostatnimi wytycznymi amerykańskimi (AHA i ASA 2007)¹ oraz z wytycznymi polskimi, opracowanymi w tym roku przez grupę ekspertów POLKARD².

Warto podkreślić, że europejskie, amerykańskie i polskie wytyczne udarowe powstały całkowicie niezależnie od siebie, ale ich autorzy posługują się podobną metodyką przy ocenie poziomu dowodów naukowych (klasa I–IV) oraz w podobny sposób definiują siłę zaleceń diagnostycznych i terapeutycznych (poziom A, B, C oraz GCP). Nie jest zatem zaskoczeniem, że wytyczne te są podobne do siebie, a w głównych punktach postulowane zasady postępowania w ostrym udarze niedokrwiennym są takie same. Jest to niewątpliwie kolejny dowód na uniwersalne znaczenie i wartość współczesnej medycyny opartej na dowodach naukowych (*evidence-based medicine* – EBM). Najbardziej kompletnym dokumentem wydają się wytyczne ESO, gdyż dotyczą udaru niedokrwiennego oraz napadów przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA). Główne zasady postępowania w TIA powinny być takie same jak w świeżym udarze niedokrwiennym, chociażby dlatego że po TIA ryzyko wystąpienia udaru w ciągu pierwszych 3 miesięcy wynosi aż 18%.³

Bardzo liczne grono autorów wytycznych ESO stanowią prawie wyłącznie neurologi. Bardziej pragmatyczne podejście widoczne jest w wytycznych amerykańskich, w których opracowaniu oprócz

neurologów brali również udział eksperci z dziedziny neurochirurgii, kardiologii, radiologii interwencyjnej oraz angiologii. Wydaje się, że jest to podejście w pełni uzasadnione, gdyż w ostatnich latach diagnostyka i terapia udaru niedokrwiennego stała się problemem bardzo interdyscyplinarnym. Warto również podkreślić, że wytyczne AHA i ASA zostały oficjalnie poparte także przez Amerykańską Akademię Neurologii (AAN).

Jak wspomniano, wytyczne ESO dotyczące udaru niedokrwiennego i TIA są bardzo rozbudowane i dotyczą następujących szczegółowych zagadnień: organizacji opieki udarowej, opieki przedszpitalnej, profilaktyki pierwotnej i wtórnej udaru niedokrwiennego, leczenia ostrej fazy udaru, profilaktyki i leczenia powikłań poudarowych oraz rehabilitacji.

Bardzo ważnym elementem postępowania jest właściwie zorganizowana opieka przedszpitalna. Pacjenci ze świeżym udarem mózgu powinni mieć ten sam priorytet co chorzy ze świeżym zawałem serca w zakresie szybkiego i bezpiecznego transportu do szpitala oraz możliwości wczesnej hospitalizacji. W tym celu oddziały udarowe (*stroke units*) powinny być włączone w zintegrowany system ratownictwa medycznego. Z chwilą przyjęcia do szpitala najważniejszym elementem staje się szybka ocena neurologiczna pacjenta oraz pilne badanie neuroobrazowe głowy. U chorych bez zaburzeń świadomości badanie MR (zwłaszcza z opcją DWI) powinno dostarczyć więcej informacji na temat stopnia ogniskowego niedokrwienia mózgu niż tomografia komputerowa. Niezwykle ważne od pierwszych minut udaru mózgu jest postępowanie ogólnomedyczne, mające na celu utrzymanie wydolności krążeniowo-oddechowej, równowagi wodno-elektrolitowej i właściwych parametrów metabolicznych. Tlenoterapię zaleca się jedynie u pacjentów z objawami hipoksji. W ostrej fazie udaru niedokrwiennego nie należy obniżać ciśnienia tętniczego, jeśli nie przekracza 220/120 mm Hg. Wśród leków hipotensyjnych w pierwszej kolejności zaleca się labetalol oraz inne leki podawane dożylnie (np. urapidyl).

Najsukuteczniejszym leczeniem świeżego udaru niedokrwiennego jest dożylna tromboliza z zastosowaniem rtPA, pod warunkiem że lek zostanie podany przed upływem 3 godzin od wystąpienia udaru. Kilka miesięcy po opublikowaniu wytycznych ESO 2008 ukazały się wyniki badania ECASS III (*p. Med. Prakt. 12/2008, s. 104 – przyp. red.*), w którym wykazano,

że okno czasowe w celu zastosowania rtPA może być wydłużone do 4,5 godziny.⁴

W styczniu 2009 autorzy wytycznych wprowadzili istotną zmianę dotyczącą okna czasowego do stosowania dożylnego trombolizy w świeżym udarze niedokrwiennym. Na podstawie wyników wspomnianego badania ECASS III, a także wyników obserwacyjnego badania SITS-ISTR (Wahlgren i wsp., 2008), okno czasowe do podania dożylnego alteplazy wydłużono do 4,5 godziny, licząc od pierwszych objawów udaru mózgu. Tę istotną aktualizację zalecenia wprowadzono również do niniejszego polskiego tłumaczenia wytycznych ESO. Z pewnością zmiana ta ucieszy wielu polskich neurologów dosłownie walczących z czasem („time is brain”) przy kwalifikacji chorych do dożylnego trombolizy. Powszechnie znane trudności organizacyjne w naszym systemie opieki zdrowotnej sprawiają, że zaledwie 1–2% chorych ze świeżym udarem mogło dotychczas skorzystać z tego leczenia, tj. przed upływem 3 godzin od początku udaru. Należy jednak podkreślić, że nadal oczekujemy na formalną rejestrację (licencję) przez europejską agencję EMA wydłużonego okna czasowego (do 4,5 h). Co to oznacza w praktyce? Moim zdaniem przede wszystkim to, że podawanie dożylnego alteplazy w okresie między 3 i 4,5 godziny od początku udaru nie jest obecnie przeciwwskazane. Należy przy tym zawsze pamiętać, że skuteczność i bezpieczeństwo dożylnego trombolizy są tym większe, im wcześniej to leczenie zostanie zastosowane. Z poprzednich metaanaliz wynika jednoznacznie, że dożylna terapia trombolityczna jest najskuteczniejsza w ciągu pierwszych 90 minut od początku udaru (NNT $\leq$ 3).

Wąskie okno czasowe i długa lista przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego wciąż sprawiają, że dla większości (>90%) chorych ze świeżym udarem niedokrwiennym jedyną opcją terapeutyczną pozostaje kwas acetylosalicylowy (ASA), którego skuteczność jest niewielka, zwłaszcza w porównaniu z rtPA. Zalecenia ESO odnośnie do trombolizy dotętnicznej są nadal bardziej ostrożne niż co do trombolizy dożylnego, którą zawsze powinno się rozważać w pierwszej kolejności. W wytycznych ESO nie ma żadnego zalecenia dotyczącego stosowania embolektomii mechanicznej; autorzy stwierdzają jedynie, że wskazane są dalsze badania kliniczne z użyciem urządzenia MERCI. Nowym zaleceniem (poziom A) jest wskazanie do chirurgicznej dekompresji u chorych w wieku <60 lat, ze złośliwym obrzękiem półkulowym z po-

wodu niedrożności tętnicy środkowej mózgu lub tętnicy szyjnej wewnętrznej. Z dotychczasowej praktyki wiadomo jednak, że niewielu neurochirurgów decyduje się na ten rozległy zabieg (hemikraniektomię) u pacjenta z ciężkim udarem i rozległym zawałem mózgu. Chirurgiczne odbarczenie wykonuje się częściej w bardzo dużych zawałach mózdzku powodujących bezpośredni ucisk na pień mózgu, ale wskazanie to ma mniejszą siłę (poziom C).

Znacznie więcej pozytywnych rekomendacji można znaleźć w zakresie prewencji wtórnej oraz leczenia powikłań poudarowych. W profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej zaleca się stosowanie małych dawek heparyny niefrakcjonowanej lub drobno-cząsteczkowej (poziom A) praktycznie u wszystkich chorych z unieruchomieniem i innymi czynnikami ryzyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Poziom A ma także zalecenie stosowania leczenia hipotensyjnego w prewencji wtórnej udaru mózgu. Warto podkreślić, że tym razem autorzy wytycznych nie określają, która grupa leków obniżających ciśnienie tętnicze jest preferowana. Wszyscy chorzy z przebytym udarem niedokrwiennym o etiologii niezatorowej powinni otrzymywać leczenie przeciwplatekcyjne (poziom A). Cztery leki przeciwplatekowe uznano za równoważne (poziom A) w prewencji udaru: ASA z dipirydamolem (w Polsce niedostępny), kłopidogrel, sam ASA oraz triflusal (w Polsce niedostępny). Wytyczne ESO 2008 ogłoszono jeszcze przed publikacją wyników badania PROFESS (*p. Med. Prakt. 11/2008, s. 121 – przyp. red.*), które wykazało, że kłopidogrel jest nieco skuteczniejszy od ASA, a ASA w połączeniu z dipirydamolem ma podobną skuteczność jak kłopidogrel.⁵ Nie zmieniły się zalecenia odnośnie do prewencji wtórnej w udarach zatorowych, których najczęstszą przyczyną jest migotanie przedsionków. Podstawą profilaktyki w tej grupie chorych jest przewlekła antykoagulacja doustnym antagonistą witaminy K (acenokumarolem lub warfaryną) z utrzymaniem wskaźnika INR w przedziale 2,0–3,0 (poziom A).

Silną rekomendację (poziom A) otrzymało leczenie obniżające poziom cholesterolu z użyciem statyny (nie określono jakiej), praktycznie u wszystkich chorych z przebytym udarem niedokrwiennym o etiologii niezatorowej, w tym także u pacjentów bez hipercholesterolemii.

Nie zmieniły się zasadniczo wskazania do endarterektomii szyjnej (CEA) i przezskórnej angioplastyki tętnicy szyjnej ze stentowaniem (CAS). Dla chorych

z objawowym zwężeniem (>90%) tętnicy szyjnej wewnętrznej tzw. złotym standardem pozostaje nadal chirurgiczna endarterektomia (poziom A), a zabiegi przezskórne mogą być wykonywane tylko w szczególnych sytuacjach klinicznych.

Podsumowując: porównanie wytycznych ESO 2008 z wytycznymi EUSI 2003 utwierdza nas w przekonaniu, że w leczeniu niedokrwionego udaru mózgu nastąpiły istotne zmiany, ale nie było ich dużo, a postęp w tej dziedzinie nie dokonuje się szybko. Bardziej optymistyczne podejście reprezentują autorzy amerykańscy, którzy zapowiadają regularną aktualizację zaleceń AHA i ASA przynajmniej co 3 lata.

prof. dr hab. med. Hubert Kwieciński
Katedra i Klinika Neurologii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego

Piśmiennictwo do komentarza

1. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. i wsp.: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 2007; 38: 1655–1711
2. Grupa Ekspertów POLKARD: Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów POLKARD. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2008; 42 (supl. 3): S201–S288
3. Hankey G.J.: Clinical update: management of stroke. *Lancet*, 2007; 369: 1330–1332
4. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. i wsp.: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 1317–1329
5. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S. i wsp.: Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 1238–1251