

## Effective stroke prevention

### Jak skutecznie zapobiegać udarowi mózgu

Michał Karliński, Anna Członkowska

#### ABSTRACT

**Objectives.** The aim of this paper is to review selected aspects of the primary and secondary prevention of ischaemic stroke with a special emphasis on recent publications, as well as the differences between these two types of prevention.

**Literature review.** The role of lifestyle and its modification, treatment of blood hypertension and dyslipidaemia, the use of antiplatelet agents and the management of carotid stenosis are reviewed. For each of the elements of

stroke prevention, the scientific background and current recommendations are provided.

**Conclusions.** Stroke is a condition that can be prevented. To achieve this, it is vital to recognize early and properly treat concomitant diseases such as hypertension, carotid atherosclerosis, atrial fibrillation or dyslipidaemia. However, on the population level, it is lifestyle optimization that is even more important. It has been estimated that about 50% of strokes can be avoided by the implementation of five low-risk behaviours, including regular physical activity, healthy diet, moderate alcohol consumption or avoiding excessive drinking, and weight control. This kind of lifestyle improves control of the major vascular risk factors in a way that is directly reflected in lower risk of first-ever stroke. Secondary stroke prevention should additionally involve detailed assessment of extracranial arteries and screening for atrial fibrillation. In the case of a symptomatic carotid stenosis of 70% or more it is recommended that early carotid endarterectomy is performed or, in some cases, stenting. Long-term use of oral anticoagulants is indicated in all individuals suffering from cardio-embolic strokes. Other patients should receive antiplatelets.

#### STRESZCZENIE

**Cel.** Celem artykułu jest omówienie wybranych aspektów profilaktyki pierwotnej i wtórnej udaru niedokrwiennego mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem najnowszych doniesień naukowych oraz zwróceniem uwagi na różnice pomiędzy wspomnianymi typami profilaktyki.

**Przegląd piśmiennictwa.** Omówiona została rola stylu życia oraz jego modyfikacji, leczenia nadciśnienia



Received 18.03.2016  
Accepted 23.06.2016

#### AFFILIATION / AFILIACJA

Instytut Psychiatrii i Neurologii, II Klinika  
Neurologiczna

#### KEYWORDS

- ischaemic stroke
- risk factors
- primary prevention
- secondary prevention

#### SŁOWA KLUCZOWE

- udar niedokrwienny mózgu
- czynniki ryzyka
- profilaktyka pierwotna
- profilaktyka wtórna

#### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Michał Karliński  
Instytut Psychiatrii i Neurologii, II Klinika Neurologiczna  
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, Poland  
email: [mkarlinski@ipin.edu.pl](mailto:mkarlinski@ipin.edu.pl), phone: +48 607 191 342

tętniczego, postępowania w przypadku zaburzeń gospodarki lipidowej, stosowania leków przeciwplatekothowych oraz postępowania w przypadku stwierdzenia zwężenia w tętnicach doprowadzających krew do mózgu. W odniesieniu do każdego ze wspomnianych elementów profilaktyki przedstawione zostały pokrótce podstawy naukowe oraz aktualnie obowiązujące zalecenia.

**Wnioski.** Udar mózgu to choroba, której można uniknąć. W profilaktyce pierwotnej istotne jest wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie chorób towarzyszących, takich jak nadciśnienie tętnicze, miażdżycza tętnic szyjnych, migotanie przedsionków czy dyslipidemia. Jednak na poziomie populacyjnym największe znaczenie ma optymalizacja stylu życia. Ocenia się bowiem, że łączne wdrożenie regularnej aktywności fizycznej, zdrowej diety, spożywania umiarkowanych ilości lub nienadużywania alkoholu oraz utrzymanie prawidłowej masy ciała pozwoliłoby zapobiec połowie wszystkich pierwszych

w życiu udarów. Wspomniane zachowania prozdrowotne pomagają kontrolować klasyczne naczyniowe czynniki ryzyka w sposób, który znajduje bezpośrednie przełożenie na zmniejszenie zagrożenia pierwszym w życiu udarem mózgu. W profilaktyce wtórnej, poza modyfikacją klasycznych czynników udaru i optymalizacją stylu życia, konieczna jest dokładna ocena tętnic szyjnych oraz diagnostyka w kierunku migotania przedsionków. W przypadku stwierdzenia obecności istotnego hemodynamicznie (tj. wynoszącego 70% lub więcej) zwężenia po stronie odpowiedzialnej, wskazane jest wczesne przeprowadzenie endarterektomii lub alternatywnie, w wybranych przypadkach, angioplastyki z implantacją stentu. Wszyscy pacjenci po przebyłym udarze niedokrwiennym mózgu o etiologii sercowo-zatorowej mają wskazanie do długotrwałego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego. Pozostali powinni otrzymywać leki przeciwplatekowe.

## Introduction

In spite of the fact that considerable progress has been made in the treatment of ischaemic stroke, it still remains one of the main causes of adult death and disability (Kumar *et al.* 2010). Stroke is a condition with sudden onset and a fast upsurge of symptoms. However, the risk of vascular incident is accumulated from childhood by exposure to a number of endogenous and exogenous factors. It is estimated that every sixth person in the world will suffer ischaemic stroke in their lifetime. The risk of recurrent event in the first year after a first stroke is 5–14% and it increases over the following four years to 25–40%. The widespread implementation of interventions resulting in even a small reduction of the risk of stroke in a single patient should bring a clear benefit for the whole population. Therefore, from the point of view of prevention and public health, ischaemic stroke should be implicitly seen as a chronic and progressive disease.

Factors associated with an increased risk of first-ever stroke, another stroke and myocardial infarction are largely the same. The results of observational studies indicate that the strongest modifiable risk factors of stroke are hypertension, smoking tobacco, atrial fibrillation, abdominal obesity, diabetes, physical inactivity and alcohol abuse. Yet from the point of view of public health, and taking into the account the prevalence of these factors in the general population, the most important of them are hypertension, smoking, abdominal obesity, suboptimal diet and lack of physical activity. These five are thought to be responsible for about 80% of the population attributable risk of stroke (O'Donnell

*et al.* 2010). Importantly, the risk posed by each of these factors can be prevented or reduced by a simple modification of lifestyle. Interventions aimed at eliminating or minimizing the impact of risk factors are important both before the onset of clinical symptoms in the form of transient ischaemic attack or stroke (*primary prevention*), and after the event (*secondary prevention*). Yet in reference to secondary prevention, they should be more specific and more intense, especially since patients who have already suffered a stroke are not only at increased risk of another stroke but also of death from cardiac causes. It is worth remembering that the benefits of a therapeutic method depend, among other things, on the initial risk, length of observation and related adverse effects. Therefore, the effectiveness of a specific intervention in primary prevention may significantly differ from its effectiveness in secondary prevention. A prophylactic procedure should in fact start with estimating the risk of a vascular event in a particular patient. Several algorithms have been developed for this purpose, e.g. the calculator developed by the American College of Cardiology and the American Heart Association, available free of charge at <http://www.cvriskcalculator.com/>. The calculator allows to estimate the 10-year risk and a lifetime risk of a so-called major vascular event (defined as stroke or myocardial infarction). It also automatically calculates the residual vascular risk that remains after eliminating all major modifiable risk factors. Thus it makes it possible to measure the potential benefits resulting from the effective implementation of prevention measures in an individual patient, which may help a doctor motivate a patient appropriately and achieve long-term patient compliance.

## Objectives

The detailed guidelines of the American Heart Association and American Stroke Association regarding the primary and secondary prevention of ischaemic stroke can be found in two documents published in 2014 (Meschia *et al.* 2014; Kernan *et al.* 2014). The purpose of this paper is to discuss the most important aspects of the two types of prevention with a particular focus on the differences between them accounting for the most recent evidence.

### Healthy lifestyle

Research shows that the optimization of lifestyle alone can prevent 50% of all strokes (Chiuve *et al.* 2008). The most important healthy behaviours are:

- not smoking
- maintaining regular moderate physical activity
- eating a healthy diet
- consuming moderate amounts of alcohol, avoiding excessive alcohol drinking
- maintaining a normal body weight

These behaviours can not only help in preventing the development of classic vascular risk factors, such as hypertension and diabetes, but also make their pharmacological control easier.

### Primary prevention

Data clearly indicate that the risk of first-ever stroke is inversely proportional to the number of healthy behaviours. In this case everyone benefits, particularly individuals who are at a relatively low risk of vascular events (Chiuve *et al.* 2008; Larsson *et al.* 2014; Larsson *et al.* 2015; Niewada and Michel 2016).

Of all healthy behaviours non-smoking or giving up smoking seems to be the most important one. Tobacco smoking almost doubles the risk of ischaemic stroke, particularly in women who are at risk of a negative synergistic interaction between cigarette smoking and oral contraceptives. Moreover, the risk increases proportionately to the number of cigarettes smoked, whereas giving up smoking leads to its gradual normalization (Chiuve *et al.* 2008; Mons *et al.* 2015). Interestingly, the relationship between smoking and the risk of intracerebral haemorrhage is a little less clear (Shinton and Beevers 1989; O'Donnell *et al.* 2010; Meschia *et al.* 2014). Although not supported by randomized evidence, substituting smoking with an electronic cigarette seems to be a good method for facilitating the cessation of smoking. It is likely that the inhaled aerosol is less toxic than tobacco smoke. Nevertheless, there is no data to support the argument that the use of electronic cigarettes is indifferent to health; especially since the e-cigarette does not solve the problem of nicotine dependence, and the technology of aerosol production and its composition has not been so

far regulated by international standards (Bhatnagar *et al.* 2014). For these reasons patients should be first of all advised to quit smoking, preferably with pharmacological assistance. The lack of physical activity and sedentary lifestyle is another common problem whose significance, in the context of cardiovascular risk, cannot be overestimated. Broadly understood physical activity reduces the risk of stroke regardless of age or gender. However, no direct relationship has been proven yet between the intensity and frequency of exercise and the degree of reduction in the risk of stroke. It is believed that the beneficial effect of physical activity is a derivative of reduced blood pressure, improved glycemia control and weight loss achieved in this way (Meschia *et al.* 2014).

Studies assessing the impact of dietary patterns show that healthy diet reduces the risk of cardiovascular events, especially of ischaemic stroke. Although the most effective composition of stroke preventive diet has not been clearly defined yet, it is assumed that it should be low-sodium, and rich in fruits and vegetables. A good example is the scientifically developed DASH diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension) or the so-called Mediterranean diet, possibly also enriched with nuts (Meschia *et al.* 2014).

The relationship between the risk of stroke and regular alcohol consumption is more ambiguous. As regards the risk of ischaemic stroke the risk curve is J-shaped, which means that the consumption of small amounts of alcohol (e.g. 12–36 g daily), compared to total abstinence, has small gender-independent protective effect. In contrast, extensive alcohol consumption increases the risk, especially of fatal stroke in women. The consumption of 12 g of alcohol per day can have a small protective effect in women with regard to the risk of intracerebral haemorrhage. However, exceeding this amount is associated with steep risk increase. In men, on the other hand, any amount of alcohol increases the risk of intracerebral haemorrhage (Patra *et al.* 2010). On the whole, there is no clear basis for encouraging regular intake of small amounts of alcohol in abstainers or to occasional drinkers (Meschia *et al.* 2014). In fact, any form of alcohol abuse and binge drinking during the weekend should be avoided.

Being overweight and obesity affect approximately 1/3 of the population and show a clear tendency to rise with age. Studies have clearly shown that BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, especially in middle aged people, is associated with an increased risk of stroke independently of gender. Weight loss in this age group leads to reduced blood pressure and lower risk of first-ever stroke. Then again, the best weight loss methods are still underspecified.

The following are the recommendations with regards to the primary prevention of ischaemic stroke (Meschia *et al.* 2014; Bhatnagar *et al.* 2014):

- giving up smoking with the aid of counselling supported by pharmacotherapy (bupropion, varenicline or nicotine containing products)

- introducing smoking bans in public places
- advising against the long-term use of the electronic cigarette if it is not necessary to prevent relapses in tobacco smoking
- regular physical exercise; in adults meaning at least 40 min of moderate or intense aerobic exercise three or four times a week; exercise of moderate intensity is usually understood as physical activity leading to sweating or significant acceleration of the heart rate
- a diet rich in fruit, vegetables and low-fat dairy products with limited saturated fatty acids and salt ( $\leq 2,4$  g daily), or alternatively the Mediterranean diet enriched with walnuts
- for chronic alcohol abusers – counselling aimed at the reduction or complete cessation of drinking
- for people who want to drink alcohol it seems reasonable to consume the equivalent of no more than one drink a day, containing 12 g of pure alcohol by women who are not pregnant and no more than two drinks (24 g of pure alcohol) by men
- reducing body weight in the case of  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$

### Secondary prevention

The number of studies about secondary prevention of ischaemic stroke is much smaller and the results are less conclusive (Ois *et al.* 2008). An example might be the problem of obesity, found in 20–40% of patients who have suffered a stroke. As mentioned above, obesity is an important risk factor for the first-ever stroke. It is also known that weight reduction improves lipid profile, blood pressure, and allows for better control of diabetes. However, the resulting advantages in terms of secondary prevention of stroke remain doubtful. Long-term observational research on large cohorts of patients from Greece and Germany indicates that the risk of death might be inversely associated with the degree of obesity at the onset of stroke (Vemmos *et al.* 2011; Doehner *et al.* 2013). Smoking, on the other hand, doubles the risk of recurrent stroke and tends to increase overall mortality (Kaplan *et al.* 2005). In contrast, data on alcohol consumption relates primarily to its abuse and suggests that consuming alcohol in excessive amounts significantly increases the risk (Ois *et al.* 2008).

Exercise can have a beneficial effect on cardiovascular fitness and motor performance after a stroke. However, not all patients can and not all patients should engage in intense physical activity due to the neurological or neuropsychological deficits. Maintaining the motivation to exercise on their own, after a therapist assisted rehabilitation programme, can also be a challenge. Moreover, there is a lack of data from randomized trials that intense physical activity reduces the risk of another stroke or results in lower mortality.

Proper nutrition after stroke is important, primarily in the context of preventing malnutrition, which can

develop within the first weeks after falling ill. However, there is no reliable data on the effect of diet on stroke prognosis.

Research conducted in patients who have suffered a coronary incident shows that the risk of another incident may be somewhat reduced by the Mediterranean diet, but not necessarily by a low-fat diet (Schwingshackl and Hoffmann 2014).

Both counselling and behavioural interventions directed at the optimization of lifestyle after stroke have in fact a rather limited impact on the actual change of individual patient's habits (Lawrence *et al.* 2015).

The following are recommended as part of secondary prevention (Kernan *et al.* 2014):

- giving up smoking with counselling supported by pharmacotherapy (bupropion, varenicline or nicotine containing preparations)
- as in primary prevention, physical activity in the case of patients capable of exercising
- with patients who cannot exercise independently, exercise should be supervised by a therapist, at least in the initial stages
- evaluation of nutrition and routine BMI checks within obesity screenings
- it seems reasonable to recommend the Mediterranean-type diet
- in patients who abuse alcohol, reducing alcohol intake or cessation of drinking
- in the case of patients who want to continue drinking alcohol, the recommended daily consumption should not exceed one drink (12 g of pure alcohol) for women who are not pregnant and no more than two drinks for men.

### Hypertension

Hypertension is diagnosed if systolic and/or diastolic blood pressure in the patient is at least 140/90 mmHg in repeated measurements. According to the NATPOL 2011 survey, hypertension affects about 9.5 million Poles, of whom 30% remain undiagnosed and a further 45% are not treated or treated ineffectively.

### Primary prevention

There is a strong positive correlation between blood pressure and the risk of the first-ever stroke, which is also observed in reference to values 140/90 mmHg. It is estimated that in persons aged 40–69, an increase in systolic blood pressure by every 20 mmHg doubles the relative risk of stroke (Lewington *et al.* 2002). Recently, more attention has been paid not only to maximum blood pressure values but also the harmful effect of fluctuations (Rothwell *et al.* 2010).

The results of a meta-analysis of 147 randomized clinical trials demonstrate that pharmacological blood pressure lowering by at least 10/5 mmHg reduces the relative

risk of stroke by 40%. Benefits were clearly demonstrated in patients with both positive and negative history of vascular diseases. The type of drug used was of lesser importance. However, one can point to the advantage of thiazides and calcium channel blockers (Law *et al.* 2009) as they provide relatively stable control of blood pressure (Meschia *et al.* 2014).

The recommendations for the primary prevention of stroke are as follows (Meschia *et al.* 2014):

- measure the blood pressure annually to monitor for elevated values in non hypertensive patients and promote a healthy lifestyle
- reduce diagnosed blood pressure by individually adjusted pharmacotherapy
- aim at maintaining blood pressure at <140/90 mmHg or 120/80 mmHg (depending on national guidelines)

### Secondary prevention

Hypertension is found in 70–90% of all stroke patients. Despite high prevalence, its association with the risk of recurrent stroke has not yet been thoroughly investigated. The benefits of pharmacotherapy in patients who do not meet the diagnostic criteria of hypertension are uncertain, as is the target value of blood pressure.

The following are recommended:

- at the end of the acute phase of stroke, begin the treatment of patients with newly diagnosed hypertension or restart the treatment in patients with previously diagnosed hypertension
- consider the modification of lifestyle as one of the key elements of therapy as it contributes to the lowering of blood pressure
- individualize pharmacotherapy
- aim at maintaining blood pressure levels at <140/90 mmHg.

In this context it is worth noting that the results of two clinical studies published after the guidelines quoted here were announced. Both studies demonstrate that the aggressive lowering of systolic blood pressure (particularly  $\leq 120$  mmHg) can be as harmful as its unsuccessful control (especially  $\geq 160$  mmHg) (Okin *et al.* 2015; Kim *et al.* 2014).

### Dyslipidemia

The relationship between lipid profile and risk of stroke is complex. The vast majority of studies confirm that elevated total cholesterol or LDL cholesterol is associated with an increased risk of ischaemic stroke, while at the same time it slightly reduces the risk of intracerebral haemorrhage. Although high HDL cholesterol has a protective effect in relation to cardiac events, no such association was observed in terms of stroke. It also seems that high triglyceride levels do not contribute directly to the risk of stroke. Therefore, for stroke prevention the most important intervention is reducing LDL cholesterol with

statins (Meschia *et al.* 2014). There is no evidence of efficacy of other groups of lipid-lowering drugs (i.e. fibrates, nicotinic acid and cholesterol absorption inhibitors).

On the market there are currently several statins of different lipid-lowering potency, which also depends on the milligram content of the active agent. Based on the average reduction in the baseline levels of LDL cholesterol, three types of statin therapy are distinguished:

- high intensity therapy: leading to a reduction in LDL cholesterol by at least 50% (atorvastatin 40–80 mg or rosuvastatin 20–40 mg)
- moderate intensity therapy: allowing for a 30–50% reduction in LDL cholesterol (atorvastatin 10–20 mg, rosuvastatin 5–10 mg, simvastatin 20–40 mg, pravastatin 40 mg or lovastatin 40 mg).
- low intensity therapy: leading to a reduction of the starting concentration of LDL cholesterol by at least 30% (simvastatin 10 mg, pravastatin 20 mg, lovastatin 20 mg).

It should be remembered that virtually all clinical trials, evaluating the safety and effectiveness of statin therapy in the prevention of vascular events, compared a specific substance in a predetermined dose with the placebo. Therefore, in the light of evidence based medicine, we can determine the profile of a patient who requires statin therapy and suggest a correct dose. However, it is difficult to determine precise therapeutic targets, understood as a specific desirable concentration of LDL cholesterol levels. Expert opinions differ; therefore the consensus today is that the intensity of therapy is related only to a dose of medication. (Martin *et al.* 2014; Stone *et al.* 2014). Low fat diet is of course an integral element of every lipid-lowering therapy.

### Primary prevention

The current recommendations in primary stroke prevention are as follows (Meschia *et al.* 2014; Stone *et al.* 2014):

- start intensive statin therapy and introduce lifestyle changes in all patients with high ( $\geq 190$  mg/dL) LDL cholesterol
- start a moderately intensive statin therapy in patients under 75 years of age with comorbid diabetes, which should be intensified in the case of a high ( $\geq 7.5\%$ ) 10-year risk of vascular events
- start a moderately intensive or intensive statin therapy in patients with a high ( $\geq 7.5\%$ ) 10-year risk of vascular events
- start a moderately intensive statin therapy in patients with a moderate (5–7.5%) 10-year risk of vascular events.

The results of two meta-analyses of the individual data of almost 135,000 patients from randomized studies indicate that the reduction of LDL cholesterol by 40 mg/dL allows for a reduction in the 5-year risk of a major vascular event with an NNT of 90, including low risk patients (Mihaylova *et al.* 2012; Taylor *et al.* 2013).

### Secondary prevention

Data confirming the usefulness of statins in the pharmacotherapy of patients after ischaemic stroke originates from two large clinical trials: The Heart Protection Study (HPS) and The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL). The HPS showed that in patients who suffered a stroke or carotid endarterectomy (16% of over 20,000 participants), treatment with 40 mg of simvastatin led to a distinct reduction in average LDL cholesterol levels (89 vs 127 mg / dL), and also demonstrated a clear tendency to reduce the risk of subsequent ischaemic stroke (NNT = 91 (Collins *et al.* 2004). Even more optimistic results were yielded by the SPARCL study comparing the effects of atorvastatin 80 mg with a placebo in more than 4,700 patients who had a stroke or transient ischaemic attack. It showed that intensive therapy with atorvastatin slightly increases the 5-year risk of intracerebral haemorrhage (2.3% vs 1.4%), while considerably reducing the risk of ischaemic stroke. Significantly, the benefits of the treatment with respect to stroke or TIA were evident both in patients with internal carotid artery stenosis (NNT = 14) and in the group without stenosis (NNT = 29) (Amarenco *et al.* 2007). Both studies examined the effectiveness of a pre-defined dose of a particular statin. However, an ongoing Treat Stroke on Target study breaks with this methodological pattern. Its aim is to compare the effectiveness of two strategies for reducing LDL cholesterol levels, i.e. to below 70 mg/dL and to a value of around 100 mg/dl in patients with symptomatic stenosis. The official results can be expected at the earliest in the first half of 2019.

It should be noted in the discussion on the place of statin therapy in stroke prevention, as it may independently increase the risk of intracerebral haemorrhage. This is a small yet still statistically significant increase. For this reason, in some groups of patients, e.g. those with a history of brain haemorrhage, a degree of caution should be maintained when using statins.

In the decision-making process on the use of statins in the secondary prevention of stroke, the baseline LDL cholesterol is at present of lesser importance. The guidelines suggest the following kinds of therapy (Kernan *et al.* 2014):

- intensive statin therapy – after each ischaemic cerebrovascular incident resulting from atherosclerosis of large vessels or in case of confirmed stenosis of a major intracranial artery
- moderately intensive statin therapy – after ischaemic stroke or TIA in patients with atherosclerotic plaques in the aortic arch
- in all other patients guidelines for the treatment of hyperlipidaemia should be followed (Stone *et al.* 2014).

### Antiplatelet therapy

Antiplatelet therapy is designed to prevent pathological clotting, primarily in the arterial bed, through the inhibition of platelet activity. In this way, it helps reduce the risk of ischaemic events but always at the cost of increased risk of haemorrhage, which is why before making a decision on the antiplatelet treatment it is always important to ensure that the balance of positive outcomes and risks is positive. The list of drugs currently available on the market that may be used in the prevention of ischaemic stroke includes: acetylsalicylic acid, clopidogrel, ticlopidine, cilostazol and a combination of acetylsalicylic acid and dipyridamole (unavailable in Poland).

#### Primary prevention

The use of acetylsalicylic acid in patients who are at low or moderate vascular risk shows a slight tendency towards the protection against ischaemic stroke but it also increases the risk of intracerebral haemorrhage. Therefore, its overall impact on the incidence of stroke remains neutral (0.20% vs 0.21% per year). However, at the same time, it lowers the combined risk of heart attack, stroke or death from vascular causes (Baigent *et al.* 2009). A recent meta-analysis of research, conducted in a population with low vascular risk, shows significant gender-related differences. In women, acetylsalicylic acid reduces the risk of ischaemic stroke, without affecting the risk of intracerebral haemorrhage or myocardial infarction. In men, on the other hand, it prevents myocardial infarction and increases the risk of intracerebral haemorrhage, without affecting the risk of ischaemic stroke (Xie *et al.* 2014). The use of cilostazol (an inhibitor of phosphodiesterase type 3) in patients with increased vascular risk can reduce the occurrence of stroke but no information is yet available on the effectiveness of other antiplatelet agents (Meschia *et al.* 2014).

The guidelines are as follows (Meschia *et al.* 2014; Halvorsen *et al.* 2014):

- begin the treatment with low-dose acetylsalicylic acid in patients whose 10-year risk of a vascular event is at least 10%
- acetylsalicylic acid at a dose of 81 mg daily or 100 mg every other day may be useful in reducing the risk of stroke in women, in whom vascular risk is high enough to outweigh the risk of haemorrhage complications
- cilostazol may be used in the prevention of stroke in patients with peripheral arterial disease
- acetylsalicylic acid is not useful in the treatment of patients with low vascular risk or isolated diabetes.

### Secondary preventions

Contrary to the situation in primary prevention, treatment with acetylsalicylic acid after TIA or ischaemic stroke lowers the combined risk of another stroke or intracerebral haemorrhage by 15%. There is no evidence pointing to a correlation between efficacy and dose. However, such correlation exists in relation to the risk of gastrointestinal bleeding. For doses  $\leq 325$  mg it reaches 0.4% per annum and is considered acceptable. Nevertheless, in the first weeks after a stroke, doses of 150–300 mg are to be preferred, whilst in the chronic phases – doses of 75–150 mg.

Ticlopidine (platelet receptor antagonist for adenosine 5'-diphosphate) is at least as effective as acetylsalicylic acid. However, due to the risk of adverse effects and the availability of newer substances, its current use in clinical practice is rare.

The effectiveness of dipyridamole (phosphodiesterase antagonist) is similar to that of acetylsalicylic acid. A combination of dipyridamole and acetylsalicylic acid is slightly superior to acetylsalicylic acid alone but it is not distributed to the Polish pharmacies.

Clopidogrel (platelet receptor antagonist for adenosine 5'-diphosphate) has no evident advantage over monotherapy with acetylsalicylic acid. A long-term dual therapy with clopidogrel and acetylsalicylic acid carries a high risk of haemorrhage complications. However, its application for a limited period of time and in specific groups of patients shows higher effectiveness compared with acetylsalicylic acid, while maintaining an acceptable safety profile (Tan *et al.* 2015; Kernan *et al.* 2014).

The guidelines after TIA or ischaemic stroke are as follows (Kernan *et al.* 2014):

- in case of non-cardioembolic etiology, first use acetylsalicylic acid alone (50–325 mg/d) or a combination of acetylsalicylic acid and sustained release dipyridamole (25 mg + 200 mg twice daily)
- consider clopidogrel monotherapy at a dose of 75 mg as a reasonable alternative to acetylsalicylic acid, also in cases of acetylsalicylic acid allergy
- in patients after TIA or a minor stroke, consider dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid and clopidogrel started in the first 24 hours after the onset of symptoms and continued for 21 days
- in patients who had a stroke due to major intracranial artery stenosis (50–99%) the use of acetylsalicylic acid (325 mg per day) is preferred over warfarin; a 90-day added therapy with clopidogrel at a dose of 75 mg should also be considered
- in stroke patients with concomitant atrial fibrillation and inability to use oral anticoagulants, use acetylsalicylic acid (in a slightly higher dose, e.g. 300 mg) or consider dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid and clopidogrel

- in patients with rheumatic valve disease or a mechanical valve who have suffered an ischaemic stroke, despite proper treatment with vitamin K antagonists, consider adding acetylsalicylic acid

### Carotid artery stenosis

Atherosclerotic carotid stenosis is responsible for approximately 15–25% of all ischaemic strokes and TIAs. Depending on the degree of the lumen closure, there are several grades of stenosis, i.e. high (70–99%), moderate (50–69%) and insignificant (<50%). Historically, the first method of causal treatment of this pathology was the surgical endarterectomy. It should be noted that the generally applicable method for measuring the degree of stenosis was developed in the 1990s for a clinical study – the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial – and refers the lumen diameter at the point of the highest stenosis related to the largest diameter of the lumen beyond the stenosis. With the development of endovascular methods, angioplasty with stenting became an alternative. Technically, an endovascular procedure allows for the elimination of the risk of perioperative cranial nerve injury (about 5.5% of classic procedures) and gives access to the vessel in its distal segment. On the other hand, it does not lead to the physical removal of atherosclerotic plaque and carries the risk of plaque destabilization, leading to arterio-arterial embolism resulting in periprocedural stroke. This difference was confirmed in the meta-analysis of controlled studies, in which the average risk of stroke or death within 30 days of intervention was significantly higher in the group with carotid stenting (8.2% vs 5.0%), especially in elderly patients (Bonati and Lyrer 2012). For this reason, according to the current guidelines of scientific societies the method of choice is endarterectomy (Meschia *et al.* 2014; Kernan *et al.* 2014). However, it should be noted that recent studies with long-term follow-up suggest the equivalence of those two methods both in stroke prevention and the risk of restenosis (Calvet and Mas 2016; Brott *et al.* 2016). Moreover, the results of the Asymptomatic Carotid Trial, published in 2016, indicate that the current level of training of interventional radiologists as well as routine application of systems preventing arterio-arterial embolism during stenting, combined and the use of dual antiplatelet therapy after procedure, has made both procedures equal in terms of safety and efficiency (Rosenfield *et al.* 2016). Early results suggested that such equivalence can be found only in selected subgroups (i.e. of patients with asymptomatic stenosis, contralateral carotid artery occlusion or restenosis and women under 75 years of age) (Touze *et al.* 2013).

### Primary prevention

Historical studies, conducted mainly in the 1990s, showed that preventive endarterectomy in properly selected

patients reduces the 5-year relative risk of stroke by half (NNT = 17). However, since then we have witnessed a significant progress in pharmacotherapy. Therefore, the superiority of endarterectomy over the best medical therapy (acetylsalicylic acid, intensive statin therapy, lifestyle modification, optimized antihypertensive therapy) is not as obvious as it used to be (Spence 2016). When making a therapeutic decision, physicians should consider the rate of complications in the surgical ward or the angio suite, to which the patient is referred for the procedure. This approach is fully justified although very difficult to achieve in practice. The reason for this is the very limited availability of reliable information on periprocedural complications in many countries, including Poland.

The current guidelines for patients with asymptomatic carotid stenosis are as follows (Meschia *et al.* 2014):

- use long-term treatment with acetylsalicylic acid and statins
- consider endarterectomy in cases of stenosis >70%, provided that the periprocedural risk of stroke, myocardial infarction or death is low (i.e. <3%)
- possibly consider endovascular surgery for stenosis >60%, confirmed by angiography, or >70% in ultrasound.

### Secondary prevention

Endarterectomy of the symptomatic carotid artery stenosis combined with pharmacotherapy is superior to pharmacotherapy alone. The results of studies conducted to date clearly support this conclusion with respect to high grade stenosis (i.e. > 70%) and, to a lesser extent, in moderate stenosis (50–69%). Yet the longer is the delay from the onset to procedure, the lower the benefits are. The NNT for avoiding ipsilateral ischaemic stroke during the next five years 5, provided the procedure done within the first two weeks after stroke onset. When the procedure is deferred by 12 weeks, the NNT increases to 125 (Meschia *et al.* 2014; Calvet & Mas 2016). Therefore, it is important to qualify the patient and appoint the surgery before discharge from the stroke unit. Accounting for the recently published results of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST), we must assume that the existing guidelines about superiority of endarterectomy over stenting will be soon reviewed (Brott *et al.* 2016). But for now, the it is recommended to (Meschia *et al.* 2014):

- perform endarterectomy within six months of a TIA or ischaemic stroke in patients with 70–99% stenosis, provided that the periprocedural risk of stroke, myocardial infarction or death does not exceed 6%.
- perform endarterectomy after a recent TIA or ischaemic stroke in patients with 50–69% stenosis, after an individual consideration given to other

factors (such as age, gender and comorbidities), provided that the periprocedural risk of stroke, myocardial infarction or death does not exceed 6%.

- in the case of TIA or stroke which have not caused high disability, aim at performing endarterectomy in the first 2 weeks
- consider endovascular treatment as an alternative in patients with 70–99% stenosis who are at low or moderate risk of complications, provided that the periprocedural risk of stroke, myocardial infarction or death does not exceed 6%.
- consider endarterectomy in patients aged >70
- consider endovascular treatment in patients with a considerably higher risk of classic surgical procedure or who are anatomically unsuited for endarterectomy.

### Conclusions

Ischaemic stroke is one of the main health challenges faced by contemporary society. Owing to the care already implemented in stroke unit, and increasing availability of reperfusion therapy, we have been able to achieve significantly better outcomes for our stroke patients. However, first of all stroke is a disease that can be prevented, which has been supported by the evidence. Therefore it is extremely important to make every effort to identify risk factors, and modify them before the onset of the first ischaemic event. It is worth remembering that stroke prevention is not limited to proper treatment of relevant comorbidities, such as hypertension, carotid atherosclerosis, atrial fibrillation, or dyslipidemia. At least as important is the optimization of lifestyle. Half of all strokes could be prevented by regular physical activity, healthy diet, the consumption of moderate amounts of alcohol and the avoidance of its excessive use as well maintaining a normal body weight.

### Important information

1. Stroke prevention should be perceived not only as an early detection and treatment of comorbidities, but more than anything as an optimization of lifestyle.
2. Primary prevention is not the same as secondary prevention.
3. The introduction of regular physical activity, healthy diet, the consumption of moderate amounts of alcohol and avoidance of its excessive use, and the maintenance a healthy body weight reduces the risk of first-ever stroke by half.
4. Healthy behaviours for secondary stroke prevention should definitely include cessation of smoking and avoiding alcohol abuse.



5. In primary prevention, the lower the blood pressure, the better.
6. Individually adjusted intensive statin therapy is important, especially in secondary prevention and in patients with an increased vascular risk.
7. Acetylsalicylic acid is still the standard antiplatelet agent recommended after a stroke not caused by cardiac embolism.
8. The use of acetylsalicylic acid is only justified as the primary prevention in patients with a considerably high vascular risk.
9. Patients hospitalized for ischaemic stroke caused by carotid stenosis should undergo endarterectomy or angioplasty with stent placement within 2 weeks of the onset of the symptoms.
10. Recently published research demonstrates the equivalence of endarterectomy and stenting in terms of their effectiveness and safety. ■

## Wprowadzenie

Pomimo postępu w leczeniu udaru mózgu niezmiennie pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonu i niesprawności osób dorosłych (Kumar i wsp. 2010). Z definicji jest schorzeniem o nagłym początku i krótkim czasie narastania objawów. Jednak ryzyko incydentu naczyniowego kumulowane jest już od dzieciństwa – poprzez ekspozycję na szereg endo- i egzogennych czynników. Ocenia się, że udaru mózgu w ciągu swojego życia dozna co szósta osoba na świecie. Natomiast ryzyko nawrotu w ciągu pierwszego roku po zachorowaniu wynosi 5–14% i wzrasta na przestrzeni kolejnych czterech lat do 25–40%. Z kolei powszechne wdrożenie interwencji powodujących nawet niewielką redukcję tego ryzyka u pojedynczego pacjenta powinno przełożyć się na wyraźną korzyść w skali całej populacji. Dlatego z punktu widzenia profilaktyki oraz zdrowia publicznego warto w sposób niedosłowny postrzegać udar również jako przewlekłą i postępującą chorobę cywilizacyjną.

Czynniki związane ze wzrostem ryzyka wystąpienia pierwszego w życiu udaru mózgu, kolejnego udaru mózgu oraz zawału serca są w dużej mierze tożsame. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że w odniesieniu do udaru mózgu najsilniejszymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka są kolejno: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, migotanie przedsionków, otyłość brzuszna, cukrzyca, brak aktywności fizycznej i nadużywanie alkoholu. Jednak z perspektywy zdrowia publicznego, tj. po uwzględnieniu rozpowszechnienia wspomnianych czynników w populacji ogólnej, największe znaczenie mają: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość brzuszna, nieoptymalna dieta oraz brak aktywności fizycznej. Tym pięciu czynnikom przypisuje się około 80% całego populacyjnego ryzyka udaru mózgu (O'Donnell i wsp. 2010). Co istotne, ryzyku, jakie niesie z sobą każdy z tych czynników, można zapobiec lub je ograniczyć poprzez prostą modyfikację stylu życia.

Interwencje mające na celu wyeliminowanie lub zminimalizowanie wpływu czynników ryzyka mają znaczenie zarówno przed wystąpieniem objawów klinicznych pod postacią przemijających zaburzeń krążenia

mózgowego (TIA, *transient ischaemic attack*) lub udaru mózgu (profilaktyka pierwotna), jak również po ich wystąpieniu (profilaktyka wtórna). Jednak w odniesieniu do profilaktyki wtórnej powinny być zarówno bardziej specyficzne, jak i bardziej intensywne. Zwłaszcza że pacjenci po przebytych udarze mózgu zagrożeni są nie tylko kolejnym udarem mózgu, ale także zgonem z przyczyn kardiologicznych. Warto pamiętać, że korzyści ze stosowania danej metody terapeutycznej są wypadkową jej efektywności w zapobieganiu wystąpieniu określonego punktu końcowego (zależnej m.in. od ryzyka wyjściowego i czasu obserwacji) i związanych z nią działań niepożądanych. Dlatego też skuteczność konkretnej interwencji w profilaktyce pierwotnej może znacząco odbiegać od jej skuteczności w profilaktyce wtórnej.

Postępowanie profilaktyczne warto zacząć od oszacowania ryzyka wystąpienia zdarzenia naczyniowego u danego pacjenta. W tym celu można posłużyć się jednym z kilku dostępnych algorytmów, np. kalkulatorem opracowanym przez American College of Cardiology oraz American Heart Association, udostępnionym nieodpłatnie pod adresem <http://www.cvriskcalculator.com/>. Pozwala on na obliczenie ryzyka wystąpienia tzw. dużego zdarzenia naczyniowego (rozumianego jako udar mózgu lub zawał serca) w ciągu najbliższych 10 lat oraz w ciągu całego pozostałego pacjentowi życia. Automatycznie oblicza on również wysokość rezydualnego ryzyka naczyniowego po wyeliminowaniu głównych modyfikowalnych czynników ryzyka. Tym samym daje możliwość zmierzenia potencjalnych korzyści wynikających ze skutecznego wdrożenia profilaktyki u danego pacjenta, co może ułatwić lekarzowi właściwe zmotywowanie pacjenta do długotrwałego przestrzegania zaleceń lekarskich.

## Cel

Szczegółowe wytyczne American Heart Association oraz American Stroke Association dotyczące profilaktyki pierwotnej i wtórnej udaru niedokrwiennego mózgu czytelnik może znaleźć w dwóch obszernych dokumentach

opublikowanych w 2014 r. (Meschia i wsp. 2014; Kernan i wsp. 2014). Celem niniejszego artykułu jest omówienie wybranych aspektów tych dwóch rodzajów profilaktyki, przy jednoczesnym uwzględnieniu najnowszych doniesień naukowych, oraz zwrócenie szczególnej uwagi na różnice pomiędzy profilaktyką pierwotną i wtórną.

### Zdrowy styl życia

Wyniki badań wskazują, że poprzez zoptymalizowanie stylu życia można zapobiec wystąpieniu połowy wszystkich udarów mózgu (Chiuve i wsp. 2008). Najistotniejszymi zachowaniami prozdrowotnymi w tym kontekście są:

- niepalenie tytoniu,
- regularna umiarkowana aktywność fizyczna,
- zdrowa dieta,
- spożywanie umiarkowanych ilości lub nienadużywanie alkoholu,
- utrzymanie prawidłowej masy ciała.

Warto pamiętać, że wymienione zachowania mogą zapobiec wystąpieniu klasycznych naczyniowych czynników ryzyka (takich jak nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca) oraz ułatwiają ich kontrolę farmakologiczną.

### Profilaktyka pierwotna

Dane z badań prowadzonych w odniesieniu do profilaktyki pierwotnej jednoznacznie wskazują, że ryzyko pierwszego w życiu udaru mózgu jest odwrotnie proporcjonalne do ilości zachowań prozdrowotnych. Korzyści odnoszą wszyscy, a w szczególności osoby obciążone relatywnie niewielkim ryzykiem zdarzeń naczyniowych (Chiuve i wsp. 2008; Larsson i wsp. 2014; Larsson i wsp. 2015; Niewada i Michel 2016).

Spośród wspomnianych wyżej zachowań prozdrowotnych najistotniejsze wydaje się niepalenie tytoniu lub zaprzestanie palenia. Nikotyzm niemal dwukrotnie zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu. Dotyczy to zwłaszcza kobiet, u których występuje w tym zakresie negatywny synergizm ze stosowaniem doustnej antykoncepcji hormonalnej. Ponadto wzrost ryzyka jest proporcjonalny do liczby wypalanych papierosów. Z kolei zaprzestanie palenia prowadzi do stopniowej normalizacji ryzyka (Chiuve i wsp. 2008; Mons i wsp. 2015). Co ciekawe, związek pomiędzy paleniem tytoniu a ryzykiem krwotoku śródmózgowego jest nieco mniej pewny (Shinton i Beevers 1989; O'Donnell i wsp. 2010; Meschia i wsp. 2014). Chociaż nie przeprowadzono dotychczas w tym obszarze badań randomizowanych, zastąpienie palenia tytoniu elektronicznym papierosem wydaje się dobrą metodą ułatwiającą zaprzestanie palenia. Prawdopodobnie wdychany aerozol jest mniej toksyczny od dymu tytoniowego. Tym niemniej, nie ma danych potwierdzających tezę, że stosowanie elektronicznych papierosów jest obojętne dla zdrowia. Zwłaszcza że e-papieros nie rozwiązuje problemu zależności od nikotyny, a technologia

produkcji aerozolu oraz jego skład nie zostały dotychczas uregulowane międzynarodowymi normami (Bhatnagar i wsp. 2014). Z tego względu w pierwszej kolejności zawsze należy doradzać pacjentowi rzucenie nałogu, najlepiej ze wspomaganiami farmakologicznymi.

Brak aktywności fizycznej i siedzący tryb życia to kolejny powszechny problem, którego znaczenie w kontekście ryzyka chorób układu krążenia jest nie do przecenienia. Szeroko rozumiana aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko udaru bez względu na wiek czy płeć. Należy jednak zaznaczyć, że nie wykazano dotychczas istnienia prostej zależności pomiędzy intensywnością i częstotliwością wykonywania ćwiczeń a stopniem redukcji ryzyka udaru. Uważa się, że korzystny efekt aktywności fizycznej jest pochodną uzyskiwanej w ten sposób redukcji ciśnienia tętniczego, lepszej kontroli glikemii i redukcji masy ciała (Meschia i wsp. 2014).

Badania oceniające wpływ wzorca dietetycznego pokazują, że tzw. zdrowa dieta zmniejsza ryzyko problemów sercowo-naczyniowych, a w szczególności ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu. Optymalny skład diety zapobiegającej udarowi mózgu nie został dotychczas jednoznacznie określony. Przyjmuje się jednak, że dieta powinna być niskosodowa oraz bogata w warzywa i owoce. Przykładem może być specjalnie opracowana dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) lub tzw. dieta śródziemnomorska, ewentualnie wzbogacona w orzechy (Meschia i wsp. 2014).

Interesująca i dwuznaczna pozostaje zależność między ryzykiem udaru mózgu a ilością regularnie spożywanego alkoholu. W odniesieniu do udaru niedokrwiennego krzywa ryzyka ma kształt litery J. Oznacza to, że spożywanie niewielkich ilości alkoholu (tzn. 12–36 g na dobę) w porównaniu do całkowitej abstynencji wykazuje niewielkie i niezależne od płci działanie protekcyjne. Natomiast spożywanie większych ilości alkoholu wiąże się z wyraźnym wzrostem ryzyka udaru, zwłaszcza zakończonego zgonem udaru u kobiet. Spożywanie 12 g alkoholu na dobę może mieć niewielkie działanie ochronne u kobiet w odniesieniu do ryzyka krwotoku śródmózgowego. Jednak przekroczenie tej dawki wiąże się z jego gwałtownym wzrostem. Natomiast u mężczyzn każda ilość alkoholu podnosi ryzyko krwotoku śródmózgowego (Patra i wsp. 2010). Dlatego nie ma jednoznacznych podstaw do doradzania wspomnianego modelu picia osobom wcześniej niespożywającym alkoholu lub pijących sporadycznie (Meschia i wsp. 2014). Z całą pewnością należy jednak unikać nadużywania alkoholu oraz upijania się podczas weekendów.

Nadwaga i otyłość, wyrażane najczęściej przy pomocy wskaźnika BMI, stanowią problem dotyczący około 1/3 społeczeństwa i wykazujący wyraźną tendencję do narastania z wiekiem. Wyniki badań jednoznacznie wskazują, że BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> – zwłaszcza u osób w wieku średnim – wiąże się z podwyższonym ryzykiem udaru mózgu bez względu na płeć. Z kolei zmniejszenie masy ciała w tej

grupie prowadzi do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenia ryzyka pierwszego w życiu udaru mózgu. Niedookreślony pozostaje jedynie optymalny sposób redukcji masy ciała.

Rekomendacje dotyczące profilaktyki pierwotnej udaru niedokrwinnego mózgu uwzględniają podjęcie następujących kroków (Meschia i wsp. 2014; Bhatnagar i wsp. 2014):

- zaprzestanie palenia tytoniu z pomocą poradnictwa wspomaganego farmakoterapią (bupropion, wareniklina lub preparaty zawierające nikotynę),
- wprowadzenie zakazu palenia tytoniu w miejscach publicznych,
- odradzanie przewlekłego używania elektronicznego papierosa, o ile nie jest to konieczne, by zapobiegać powrotowi do palenia tytoniu,
- regularna aktywność fizyczna (w przypadku zdrowych dorosłych rozumiana jako co najmniej 40 minut umiarkowanego lub intensywnego wysiłku aerobowego przez 3 lub 4 dni w tygodniu; ćwiczenia o umiarkowanej intensywności rozumie się zazwyczaj jako aktywność ruchowa prowadząca do wystąpienia potu lub wyraźnego przyspieszenia tętna),
- dieta bogata w owoce, warzywa i niskotłuszczowe produkty mleczne z ograniczeniem nasyconych kwasów tłuszczowych oraz soli kuchennej ( $\leq 2,4$  g na dobę) lub alternatywnie dieta śródziemnomorska wzbogacona o orzechy włoskie,
- u osób nadużywających alkoholu – poradnictwo ukierunkowane na redukcję lub całkowite zaprzestanie picia,
- u osób chcących pić alkohol – rozsądne wydaje się spożywanie ekwiwalentu nie więcej niż jednego „drinka” (12 g czystego alkoholu) na dobę przez kobiety niebędące w ciąży oraz nie więcej niż dwóch „drinków” (24 g czystego alkoholu) przez mężczyzn,
- obniżenie masy ciała u osób z BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.

### Profilaktyka wtórna

W obszarze profilaktyki wtórnej udaru mózgu ilość badań jest wyraźnie mniejsza, a uzyskane wyniki mniej jednoznaczne (Ois i wsp. 2008). Przykładem może być problem otyłości, stwierdzanej u 20–40% pacjentów po przebytych udarze. Jest ona, jak już wspomniano wcześniej, istotnym czynnikiem ryzyka pierwszego w życiu udaru mózgu. Wiadomo również, że redukcja masy ciała poprawia profil lipidowy, ciśnienie tętnicze oraz umożliwia lepszą kontrolę cukrzycy. Tym niemniej, wynikające zeń korzyści w kontekście profilaktyki wtórnej udaru mózgu pozostają wątpliwe. Wieloletnie badania obserwacyjne dużych kohort pacjentów z Grecji i Niemiec wskazują wręcz, że ryzyko zgonu może być odwrotnie proporcjonalne do stopnia otyłości stwierdzanego w momencie zachorowania na udar mózgu (Vemmos i wsp. 2011; Doehner i wsp. 2013).

Z kolei palenie tytoniu po udarze mózgu wiąże się z dwukrotnym wzrostem ryzyka kolejnego incydentu oraz z tendencją do wyższej umieralności (Kaplan i wsp. 2005). Natomiast dane dotyczące spożywania alkoholu odnoszą się przede wszystkim do jego nadużywania i wskazują, że spożywanie alkoholu w zbyt dużej ilości wyraźnie zwiększa ryzyko nawrotu udaru mózgu (Ois i wsp. 2008).

Ćwiczenia fizyczne wpływają korzystnie na wydolność układu krążenia i sprawność motoryczną po udarze mózgu. Należy jednak pamiętać, że nie wszyscy pacjenci mogą i nie wszyscy pacjenci powinni angażować się w intensywną aktywność fizyczną, z uwagi na nabyte deficyty neurologiczne lub neuropsychologiczne. Wyzwaniem pozostaje również utrzymanie motywacji do wykonywania ćwiczeń we własnym zakresie już po zakończeniu procesu rehabilitacji prowadzonej przy udziale terapeutów. Co więcej, brakuje danych z badań randomizowanych, które pozwoliłyby jednoznacznie stwierdzić, że intensywna aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko kolejnego udaru mózgu lub przyczynia się do spadku umieralności.

Właściwe żywienie po udarze mózgu jest istotne przede wszystkim w kontekście zapobiegania niedożywieniu, które może rozwinąć się już w ciągu pierwszych tygodni po zachorowaniu. Nie ma jednak danych dotyczących wpływu diety po udarze mózgu na rokowanie. Z badań prowadzonych w grupach pacjentów po przebytych incydencie wieńcowym wynika, że ryzyko kolejnego incydentu może być w pewnym stopniu zmniejszone przez zastosowanie diety śródziemnomorskiej, aczkolwiek już niekoniecznie przez dietę niskotłuszczową (Schwingshackl i Hoffmann 2014).

Warto jednocześnie zaznaczyć, że zarówno poradnictwo, jak i interwencje behawioralne ukierunkowane na optymalizację stylu życia po udarze mózgu mają dość ograniczony wpływ na faktyczną zmianę nawyków pojedynczego pacjenta (Lawrence i wsp. 2015).

W ramach profilaktyki wtórnej zalecane jest (Kernan i wsp. 2014):

- zaprzestanie palenia tytoniu z pomocą poradnictwa wspomaganego farmakoterapią (bupropion, wareniklina lub preparaty zawierające nikotynę),
- u pacjentów będących w stanie wykonywać ćwiczenia fizyczne – aktywność fizyczna jak w profilaktyce pierwotnej,
- u pacjentów niesprawnych – ćwiczenia fizyczne powinny być wykonywane pod opieką terapeuty, przynajmniej w początkowym okresie,
- ocena stopnia odżywienia oraz rutynowe wyznaczenie BMI w ramach przesiewowego poszukiwania otyłości,
- rozsądnym wydaje się zalecenie diety typu śródziemnomorskiego,
- u osób nadużywających alkoholu – ograniczenie lub całkowite zaprzestanie picia,
- u osób chcących pić alkohol – rozsądne wydaje się

spożywanie ekwiwalentu nie więcej niż jednego drinka (12 g czystego alkoholu) na dobę przez kobiety niebędące w ciąży oraz nie więcej niż dwóch drinków przez mężczyzn.

### Nadciśnienie tętnicze

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego stawiane jest, jeżeli w powtarzanych pomiarach wartość skurczowego i/lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego u danego pacjenta wynosi co najmniej 140/90 mm Hg. Według wyników badania NATPOL 2011 choroba ta dotyka około 9,5 miliona Polaków, spośród których 30% pozostaje niezdiagnozowanych, a kolejnych 45% jest nieleczonych lub leczonych nieskutecznie.

### Profilaktyka pierwotna

Istnieje silna liniowa zależność pomiędzy wzrostem wartości ciśnienia tętniczego krwi a ryzykiem wystąpienia pierwszego w życiu udaru mózgu. Obserwowana jest ona również w odniesieniu do wartości będących poniżej 140/90 mm Hg. Ocenia się, że u osób w wieku 40–69 lat wzrost wartości skurczowego ciśnienia tętniczego o każde 20 mm Hg podwaja względne ryzyko udaru mózgu (Lewington i wsp. 2002). W ostatnim czasie zwraca się również coraz większą uwagę na szkodliwość wahań ciśnienia tętniczego, a nie tylko jego maksymalnych wartości (Rothwell i wsp. 2010).

Wyniki metaanalizy 147 badań klinicznych z randomizacją wskazują, że obniżenie wartości ciśnienia tętniczego przy pomocy leków o co najmniej 10/5 mm Hg pozwala na 40-procentową redukcję ryzyka względnego udaru. Korzyści widoczne były zarówno w grupach z dodatnim, jak i ujemnym wywiadem w zakresie chorób naczyniowych. Stosowana substancja aktywna miała drugorzędne znaczenie, aczkolwiek można wskazać na przewagę tiazydów i antagonistów kanałów wapniowych (Law i wsp. 2009). Leki z obu tych grup zapewniają relatywnie dużą stabilność ciśnienia tętniczego, co może mieć dodatkowe znaczenie w kontekście szkodliwości jego wahań (Meschia i wsp. 2014).

W zakresie profilaktyki pierwotnej udaru mózgu zaleca się, aby (Meschia i wsp. 2014):

- u osób nieobciążonych nadciśnieniem tętniczym dokonywać corocznego pomiaru ciśnienia tętniczego w celu wykrycia jego podwyższonych wartości oraz promować zdrowy styl życia,
- zredukować rozpoznane nadciśnienie tętnicze przy pomocy indywidualnie dobranej farmakoterapii,
- dążyć do utrzymywania wartości <140/90 mm Hg lub wartości 120/80 mm Hg (w zależności od kraju, w którym opracowano wytyczne).

### Profilaktyka wtórna

Nadciśnienie tętnicze stwierdza się u 70–90% osób po udarze mózgu. Pomimo tak dużej powszechności jego

związek z ryzykiem kolejnego udaru nie został dotychczas dokładnie zbadany. Korzyści z farmakoterapii u osób niespełniających kryterium diagnostycznego nadciśnienia tętniczego są niepewne. Niepewna jest również docelowa wartość ciśnienia tętniczego.

Zaleca się, by:

- pod koniec ostrej fazy udaru rozpocząć leczenie u pacjentów z nowo rozpoznanym nadciśnieniem lub wznowić leczenie u pacjentów z nadciśnieniem rozpoznawanym wcześniej,
- traktować modyfikację stylu życia jako jeden z elementów terapii, ponieważ przyczynia się ona do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego,
- zindywidualizować schemat farmakoterapii,
- dążyć do utrzymywania wartości ciśnienia tętniczego <140/90 mm Hg.

Warto jednocześnie zwrócić uwagę na wyniki dwóch badań klinicznych opublikowanych już po ukazaniu się cytowanych wytycznych. Wskazują one, że agresywne obniżanie skurczowego ciśnienia tętniczego (zwłaszcza  $\leq 120$  mm Hg) może być równie szkodliwe jak jego zła kontrola (zwłaszcza  $\geq 160$  mm Hg) (Okin i wsp. 2015; Kim i wsp. 2014).

### Dyslipidemia

Związek pomiędzy profilem lipidowym a ryzykiem udaru mózgu ma charakter złożony. Zdecydowana większość badań potwierdza, że podwyższone całkowite stężenie cholesterolu lub jego frakcji LDL wiąże się ze wzrostem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu, a jednocześnie obniża w niewielkim stopniu ryzyko krwotoku śródmózgowego. Co natomiast ciekawe, nie stwierdzono związku pomiędzy ryzykiem udaru mózgu a stężeniem frakcji HDL, mimo że wykazuje ona działanie ochronne w odniesieniu do zdarzeń sercowych. Wydaje się również, że podwyższone stężenie trójglicerydów nie przekłada się bezpośrednio na wzrost ryzyka udaru mózgu. Dlatego też w kontekście profilaktyki udaru mózgu najważniejszą interwencją w tym obszarze jest obniżenie stężenia frakcji LDL cholesterolu przy pomocy statyn (Meschia i wsp. 2014). W odniesieniu do pozostałych grup leków hipolipemizujących (tj. fibratów, kwasu nikotynowego i inhibitorów absorpcji cholesterolu) nie ma dowodów naukowych potwierdzających ich skuteczność w zapobieganiu udarowi mózgu.

Na rynku dostępnych jest kilka rodzajów statyn o różnej sile działania hipolipemizującego w przeliczeniu na miligram substancji aktywnej. W oparciu o uzyskiwaną średnio redukcję wyjściowego stężenia cholesterolu LDL wyróżnia się trzy typy statynoterapii:

- intensywną – prowadzącą do obniżenia stężenia cholesterolu LDL o co najmniej 50% (atorwastatyna 40–80 mg lub rosuwastatyna 20–40 mg),
- umiarkowaną intensywną – pozwalającą na 30–50% redukcję stężenia cholesterolu LDL

(atorwastatyna 10–20 mg, rosuwastatyna 5–10 mg, simwastatyna 20–40 mg, prawastatyna 40 mg lub lowastatyna 40 mg),

- mało intensywną – prowadzącą do redukcji wyjściowego stężenia cholesterolu LDL o mniej niż 30% (simwastatyna 10 mg, prawastatyna 20 mg lub lowastatyna 20 mg).

Warto pamiętać, że w zasadzie wszystkie badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo i efektywność statynoterapii w zapobieganiu zdarzeniom naczyniowym porównywały z placebo konkretną substancję w dawce z góry określonej. Dlatego w świetle medycyny opartej na aktualnych doniesieniach naukowych można określić profil pacjenta wymagającego wdrożenia statynoterapii oraz sugerowaną dawkę leku. Trudno natomiast doprecyzować cel terapeutyczny rozumiany jako określone pożądane stężenie cholesterolu LDL. Eksperci nie są w tej sprawie jednomyślni, w związku z czym aktualnie obowiązujący konsensus odnosi intensywność terapii wyłącznie do dawki leku (Martin i wsp. 2014; Stone i wsp. 2014). Oczywiście integralnym elementem każdej terapii hipolipemizującej jest dieta niskotłuszczowa.

### Profilaktyka pierwotna

Aktualnie w profilaktyce pierwotnej udaru mózgu zaleca się (Meschia i wsp. 2014; Stone i wsp. 2014):

- rozpoczęcie intensywnej statynoterapii oraz zmianę stylu życia u wszystkich pacjentów z wysokim ( $\geq 190$  mg/dl) stężeniem cholesterolu LDL,
- rozpoczęcie umiarkowanie intensywnej statynoterapii u osób poniżej 75. roku życia ze współistniejącą cukrzycą, która powinna być zintensyfikowana w przypadku stwierdzenia wysokiego ( $\geq 7,5\%$ ) 10-letniego ryzyka zdarzeń naczyniowych,
- rozpoczęcie umiarkowanie intensywnej lub intensywnej statynoterapii u osób z wysokim ( $\geq 7,5\%$ ) 10-letnim ryzykiem zdarzeń naczyniowych,
- rozpoczęcie umiarkowanie intensywnej statynoterapii u osób z umiarkowanym (5–7,5%) 10-letnim ryzykiem zdarzeń naczyniowych.

Wyniki dwóch metaanaliz indywidualnych danych niemal 135 tys. uczestników badań z randomizacją wskazują, że obniżenie stężenia cholesterolu LDL o około 40 mg/dl pozwala na redukcję 5-letniego ryzyka dużego zdarzenia naczyniowego również u osób mniej obciążonych z NNT rzędu 90 (Mihaylova i wsp. 2012; Taylor i wsp. 2013).

### Profilaktyka wtórna

Dane potwierdzające przydatność statyn w farmakoterapii osób po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu pochodzą przede wszystkim z dwóch dużych badań klinicznych: Heart Protection Study (HPS) i Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL). Badanie HPS wykazało, że w grupie pacjentów, którzy przeżyli udar mózgu lub zabieg udrażnienia

tętnicy szyjnej (16% z ponad 20 000 uczestników), leczenie simwastatyną 40 mg prowadziło do wyraźnego obniżenia średniego stężenia cholesterolu LDL (89 vs 127 mg/dl) oraz wykazywało wyraźną tendencję w kierunku redukcji ryzyka kolejnego udaru mózgu z NNT = 91 (Collins i wsp. 2004). Jeszcze bardziej optymistyczne wyniki przyniosło badanie SPARCL, porównujące atorwastatynę w dawce 80 mg z placebo u ponad 4 700 chorych, którzy przeżyli udar mózgu lub przemijające zaburzenia krążenia mózgowego. Wykazało ono, że intensywna terapia atorwastatyną nieznacznie zwiększa 5-letnie ryzyko krwotoku śródmózgowego (2,3% vs 1,4%), jednocześnie wyraźnie redukując ryzyko udaru niedokrwiennego. Co istotne, korzyści z leczenia w odniesieniu do wystąpienia udaru mózgu lub TIA były ewidentne zarówno w grupie chorych ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej (NNT = 14), jak i w grupie bez wspomnianego zwężenia (NNT = 29) (Amarenco i wsp. 2007).

W obydwu wspomnianych badaniach oceniano efektywność z góry założonej dawki konkretnej statyny. Aktualnie prowadzone badanie Treat Stroke on Target przełamuje ten schemat metodologiczny. Ma ono na celu porównanie skuteczności dwóch strategii obniżania stężenia cholesterolu LDL, tj. do wartości poniżej 70 mg/dl oraz wartości około 100 mg/dl u chorych z objawowym zwężeniem naczyń domózgowych. Oficjalnych wyników można spodziewać się najwcześniej w pierwszej połowie roku 2019.

Omawiając miejsce statynoterapii w profilaktyce udaru mózgu, należy zauważyć, że może ona w sposób niezależny zwiększać ryzyko krwotoku śródmózgowego. Jest to wzrost niewielki, ale jednak istotny statystycznie. Z tego względu w niektórych grupach pacjentów, np. po przebytych krwawieniu do mózgu, statyny należy stosować, zachowując pewną dozę ostrożności.

W procesie decyzyjnym dotyczącym stosowania statyn w profilaktyce wtórnej udaru mózgu wyjściowe stężenie cholesterolu LDL ma na dzień dzisiejszy znaczenie zupełnie drugorzędne. Wytyczne wskazują, by wdrożyć (Kernan i wsp. 2014):

- intensywną statynoterapię – po każdym niedokrwiennym incydencie naczyniowo-mózgowym wynikającym z miażdżycy dużych naczyń lub w przypadku potwierdzonego zwężenia jednej z dużych tętnic wewnątrzczaszkowych,
- umiarkowanie intensywną statynoterapię – po udarze niedokrwiennym mózgu lub TIA u chorych z blaszkami miażdżycowymi w łuku aorty,
- w przypadku pozostałych pacjentów stosować się do wytycznych właściwych leczeniu hiperlipidemii (Stone i wsp. 2014).

### Leczenie przeciwplatek

Leczenie przeciwplatekowe poprzez hamowanie aktywności płytek krwi ma na celu zapobieganie patologicznemu

wykrzepianiu, głównie w łożysku tętniczym. W ten sposób przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zdarzeń niedokrwiennych. Dzieje się to jednak zawsze kosztem podwyższonego ryzyka krwawienia. Dlatego przed podjęciem decyzji o wdrożeniu leczenia przeciwplatekowego należy mieć pewność, że bilans korzyści i zagrożeń u danego pacjenta jest dodatni. Aktualnie dostępne spektrum leków mogących mieć zastosowanie w profilaktyce udaru mózgu obejmuje kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, tiklopidynę, cilostazol oraz połączenie kwasu acetylosalicylowego i dypirydamolu (niedystrybuowane na polskim rynku).

### Profilaktyka pierwotna

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego u osób obciążonych niskim lub średnim ryzykiem naczyniowym wykazuje niewielką tendencję w kierunku ochrony przed wystąpieniem udaru niedokrwiennego mózgu, zwiększając jednocześnie ryzyko krwotoku śródmózgowego. W związku z powyższym sumaryczny wpływ na występowanie udaru pozostaje neutralny (0,20% vs 0,21% rocznie), aczkolwiek niższe jest łączne ryzyko zawału serca, udaru lub zgonu z przyczyn naczyniowych (Baigent i wsp. 2009). Niedawno przeprowadzona metaanaliza badań w populacji osób z niskim ryzykiem naczyniowym wskazuje na istnienie w tym obszarze istotnych różnic pomiędzy płciami. U kobiet kwas acetylosalicylowy zmniejsza ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu, nie wpływając w sposób ewidentny na ryzyko krwotoku śródmózgowego lub zawału serca. Z kolei u mężczyzn zapobiega zawałowi serca i zwiększa ryzyko krwotoku śródmózgowego, nie wpływając jednocześnie na ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu (Xie i wsp. 2014). Dane z badań wskazują, że stosowanie cilostazolu (inhibitor fosfodiesterazy typu 3) u pacjentów z podwyższonym ryzykiem naczyniowym może zmniejszać występowanie udaru mózgu. Brak jest natomiast informacji na temat skuteczności pozostałych leków przeciwplatekowych (Meschia i wsp. 2014).

Wytyczne są następujące (Meschia i wsp. 2014; Halvorsen i wsp. 2014):

- rozpocząć leczenie małą dawką kwasu acetylosalicylowego u pacjentów, u których 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzenia naczyniowego wynosi co najmniej 10%,
- kwas acetylosalicylowy w dawce 81 mg na dobę lub 100 mg co drugi dzień może być przydatny w obniżeniu ryzyka udaru mózgu u kobiet, u których ryzyko naczyniowe jest wystarczająco duże, by przeważać ryzyko powikłań krwotocznych,
- cilostazol może mieć zastosowanie w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych,
- kwas acetylosalicylowy nie jest przydatny w leczeniu pacjentów obciążonych niskim ryzykiem naczyniowym lub izolowaną cukrzycą.

### Profilaktyka wtórna

Inaczej niż w wypadku profilaktyki pierwotnej, leczenie kwasem acetylosalicylowym po TIA lub udarze niedokrwiennym mózgu zmniejsza o 15% łączne ryzyko kolejnego udaru mózgu lub krwotoku śródmózgowego. Nie ma dowodów na zależność pomiędzy skutecznością a dawką, ale istnieje ona w odniesieniu do ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku dawek  $\leq 325$  mg kształtuje się ono na poziomie 0,4% rocznie i jest uznawane za akceptowalne. Tym niemniej, w ciągu pierwszych tygodni po udarze mózgu należy preferować dawki 150–300 mg, a w fazie przewlekłej dawki 75–150 mg.

Tiklopidyna (antagonista płytkowego receptora dla adenozy-5'-difosforanu) wykazuje skuteczność co najmniej równą kwasowi acetylosalicylowemu. Jednak ze względu na ryzyko działań niepożądanych oraz dostępność nowszych substancji, aktualnie rzadko znajduje zastosowanie w praktyce klinicznej.

Dipirydamol (antagonista fosfodiesterazy) ma skuteczność porównywalną do kwasu acetylosalicylowego. Nieznacznie skuteczniejszy okazał się preparat łączony dipirydamolu i kwasu acetylosalicylowego, aczkolwiek nie jest on dystrybuowany do polskich aptek.

Kłopidogrel (antagonista płytkowego receptora dla adenozy-5'-difosforanu) nie ma ewidentnej przewagi w monoterapii nad kwasem acetylosalicylowym. Długoterminowa terapia kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym niesie z sobą zbyt duże ryzyko powikłań krwotocznych. Jednak jej zastosowanie przez określony czas i w określonych grupach chorych wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa (Tan i wsp. 2015; Kernan i wsp. 2014).

Wytyczne zalecają, by po TIA lub udarze niedokrwiennym mózgu (Kernan i wsp. 2014):

- w przypadku etiologii innej niż sercowo-zatorowa w pierwszej kolejności stosować kwas acetylosalicylowy w monoterapii (50–325 mg/d) lub połączenie kwasu acetylosalicylowego i dypirydamolu o przedłużonym uwalnianiu (25 mg + 200 mg dwa razy na dobę),
- rozważyć monoterapię kłopidogrelem w dawce 75 mg jako rozsądną alternatywę dla kwasu acetylosalicylowego, również w przypadku uczulenia na kwas acetylosalicylowy,
- u pacjentów po TIA lub niewielkim udarze mózgu rozważyć włączenie w ciągu pierwszych 24 godzin podwójnej terapii przeciwplatekowej kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem przez 21 dni,
- u pacjentów z odpowiedzialnym za wystąpienie udaru znacznego stopnia (50–99%) zwężeniem dużej tętnicy wewnątrzczaszkowej stosować kwas acetylosalicylowy w dawce 325 mg na dobę preferencyjnie w stosunku do warfaryny; można rozważyć trwającą 90 dni terapię dodaną kłopidogrelem w dawce 75 mg,

- u pacjentów po udarze mózgu z towarzyszącym migotaniem przedsionków i brakiem możliwości stosowania doustnych antykoagulantów stosować kwas acetylosalicylowy (w nieco większej dawce, np. 300 mg) albo rozważyć podwójne leczenie przeciwplatek kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem,
- u pacjentów z reumatyczną chorobą zastawkową lub zastawką mechaniczną, którzy doznali udaru niedokrwiennego pomimo prawidłowego leczenia antagonistami witaminy K rozważyć dodanie kwasu acetylosalicylowego.

### Zwężenie tętnic szyjnych

Miażdżycowe zwężenia tętnic szyjnych odpowiedzialne są za około 15–25% wszystkich udarów niedokrwiennych mózgu i TIA. W zależności od stopnia zamknięcia światła naczynia wyróżnia się kilka stopni zwężenia, tzn. duże (70–99%), umiarkowane (50–69%) oraz nieistotne. Historycznie pierwszą metodą przyczynowego leczenia tej patologii było chirurgiczne usunięcie blaszki ze światła tętnicy. Należy wspomnieć, że uznana za ogólnie obowiązującą metoda pomiaru stopnia zwężenia została opracowana w latach 90. XX wieku. na potrzeby jednego z badań klinicznych w tym obszarze (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) i odnosi średnicę światła w miejscu największego zwężenia do największej średnicy światła w odcinku za zwężeniem.

Wraz z rozwojem metod wewnątrznaczyniowych, alternatywnym postępowaniem stała się angioplastyka z implantacją stentu. Technicznie zabieg wewnątrznaczyniowy pozwala m.in. na wyeliminowanie ryzyka okołoperacyjnego uszkodzenia nerwów czaszkowych (około 5,5% zabiegów klasycznych) oraz daje dostęp do naczynia również w jego odcinku dystalnym. Z drugiej jednak strony, nie prowadzi do fizycznego usunięcia blaszki miażdżycowej oraz niesie z sobą ryzyko jej destabilizacji i zatoru tętniczo-tętniczego skutkującego okołozabiegowym udarem mózgu. Różnica ta znalazła potwierdzenie w metaanalizie badań kontrolowanych, w których średnie ryzyko udaru mózgu lub zgonu w ciągu 30 dni po zabiegu było istotnie wyższe w grupie leczonej wewnątrznaczyniowo (8,2% vs 5,0%), zwłaszcza u osób w wieku podeszłym (Bonati i Lyrer 2012). Z tego względu metodą z wyboru według aktualnie obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych jest zabieg endarterektomii (Meschia i wsp. 2014; Kernan i wsp. 2014).

Należy jednak zaznaczyć, że nowsze wyniki badań z wieloletnią obserwacją sugerują równoważność długofalowej skuteczności obydwu metod w utrzymaniu drożności naczynia oraz zapobieganiu udarowi mózgu (Calvet i Mas 2016; Brott i wsp. 2016). Ponadto, wyniki publikowanego w 2016 r. Asymptomatic Carotid Trial wskazują, że aktualny poziom wyszkolenia radiologów zabiegowych, rutynowe stosowanie systemów mających

zapobiec zatorowości tętniczo-tętnicznej podczas zabiegu oraz stosowanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego po implantacji stentu, doprowadziły do pełnego zrównania obu wspomnianych procedur pod względem bezpieczeństwa i efektywności (Rosenfield i wsp. 2016). Podczas gdy wcześniejsze wyniki sugerowały taką równoważność jedynie w wybranych podgrupach (tj. pacjenci ze zwężeniem bezobjawowym, przeciwstronną niedrożnością tętnicy szyjnej lub restenozą oraz kobiety poniżej 75. roku życia) (Touze i wsp. 2013).

### Profilaktyka pierwotna

Badania historyczne, prowadzone głównie w latach 90. XX wieku, dowiodły, że prewencyjna endarterektomia u właściwie wyselekcjonowanych pacjentów zmniejsza o połowę 5-letnie względne ryzyko udaru mózgu (NNT = 17). Należy jednak zaznaczyć, że od tego czasu dokonał się znaczący postęp w zakresie farmakoterapii. Dlatego efektywność endarterektomii w porównaniu z najlepszym leczeniem zachowawczym (kwas acetylosalicylowy, intensywne statynoterapia, modyfikacja stylu życia, zoptymalizowane leczenie hipotensyjne) jest co najmniej nieoczywista (Spence 2016). Podejmując decyzję terapeutyczną, należy uwzględnić częstość powikłań w oddziale chirurgii lub pracowni naczyniowej, do której kierowany jest pacjent. Jest to podejście w pełni uzasadnione, aczkolwiek bardzo trudne do zrealizowania w praktyce. Powodem jest bardzo ograniczona dostępność wiarygodnych informacji o powikłaniach okołozabiegowych w wielu krajach, w tym w Polsce.

Według nadal obowiązujących wytycznych u pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej należy (Meschia i wsp. 2014):

- stosować przewlekłe leczenie kwasem acetylosalicylowym i statyną,
- rozważyć endarterektomię w przypadku zwężenia >70%, pod warunkiem, że okołozabiegowe ryzyko udaru mózgu, zawału serca lub zgonu jest niskie (tzn. <3%),
- ewentualnie można rozważyć zabieg wewnątrznaczyniowy w przypadku zwężenia >60% w badaniu angiograficznym lub >70% w badaniu dopplerowskim.

### Profilaktyka wtórna

Zabieg endarterektomii objawowego zwężenia tętnicy szyjnej w połączeniu z farmakoterapią ma przewagę w stosunku do izolowanej farmakoterapii. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań jednoznacznie potwierdzają tę zależność w odniesieniu do zwężenia dużego stopnia (tzn. >70%), a w mniejszym stopniu również w odniesieniu do zwężenia umiarkowanego (50–69%). Jednak im bardziej odroczone od incydentu mózgowego jest zabieg, tym korzyść z niego jest mniejsza. NNT dla uniknięcia tożstronnego udaru niedokrwiennego mózgu w ciągu 5 lat zabiegu wynosi 5, pod warunkiem, że zabieg

zostanie przeprowadzony w ciągu pierwszych 2 tygodni od wystąpienia udaru. Natomiast w przypadku odroczenia go o 12 tygodni NNT wzrasta do 125 (Meschia i wsp. 2014; Calvet & Mas 2016). Z tego względu ważne jest, by przeprowadzić kwalifikację do zabiegu i uzgodnić jego termin jeszcze przed wypisaniem pacjenta z oddziału udarowego. W związku z niedawno opublikowanymi wynikami Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST), należy liczyć się ze zweryfikowaniem zapisanej w obowiązujących wytycznych wyższości endarterektomii nad postępowaniem wewnątrznacyniowym (Brott i wsp. 2016).

Jednak póki co, wytyczne wskazują, by u pacjentów z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej (Meschia i wsp. 2014):

- wykonać zabieg endarterektomii w ciągu 6 miesięcy od TIA lub udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z 70–99-procentowym zwężeniem, pod warunkiem, że okołozabiegowe ryzyko udaru mózgu, zawału serca lub zgonu nie przekracza 6%,
- wykonać zabieg endarterektomii po niedawno przeżytym TIA lub udarze niedokrwiennym mózgu u pacjentów z 50–69-procentowym zwężeniem po indywidualnym rozważeniu innych czynników (tj. wieku, płci i schorzeń towarzyszących), pod warunkiem, że okołozabiegowe ryzyko udaru mózgu, zawału serca lub zgonu nie przekracza 6%,
- w przypadku TIA lub udaru mózgu niepowodującego dużej niesprawności dążyć do wykonania endarterektomii w ciągu pierwszych 2 tygodni,
- rozważyć zabieg wewnątrznacyniowy jako alternatywę u pacjentów ze zwężeniem 70–99-procentowym obarczonych niewielkim do umiarkowanego ryzykiem powikłań, pod warunkiem, że okołozabiegowe ryzyko udaru mózgu, zawału serca lub zgonu nie przekracza 6%,
- rozważyć wybór endarterektomii u pacjentów w wieku >70 lat,
- rozważyć wybór zabiegu wewnątrznacyniowego u pacjentów ze znacznie podwyższonym ryzykiem klasycznego zabiegu chirurgicznego lub posiadających niesprzyjające endarterektomii warunki anatomiczne.

## Podsumowanie

Udar niedokrwienny mózgu jest jednym z najważniejszych wyzwań zdrowotnych stojących przed współczesnym społeczeństwem. Dzięki wdrożeniu powszechnej opieki w oddziałach udarowych oraz rosnącej dostępności leczenia reperfuzyjnego udało się uzyskać znacząco poprawę rokowania. Jednak udar mózgu to przede wszystkim choroba, której można zapobiec. Potwierdzają to jednoznacznie wyniki badań. Dlatego

niezmiernie ważne jest by podejmować wysiłki zmierzające do zidentyfikowania czynników ryzyka u konkretnego pacjenta i ich zmodyfikowania jeszcze przed wystąpieniem pierwszego incydentu niedokrwiennego. Warto pamiętać, że profilaktyka udaru mózgu to nie tylko właściwe leczenie chorób towarzyszących, takich jak nadciśnienie tętnicze, miażdżyca tętnic szyjnych, migotanie przedsionków czy dyslipidemia. Co najmniej równie ważna jest bowiem optymalizacja stylu życia. Połowie wszystkich udarów mózgu można byłoby zapobiec wyłącznie poprzez łączne wprowadzenie regularnej aktywności fizycznej, zdrowej diety, spożywania umiarkowanych ilości lub nienadużywania alkoholu oraz utrzymanie prawidłowej masy ciała.

## Najważniejsze informacje

1. Profilaktykę udaru mózgu należy rozumieć nie tylko jako wczesne rozpoznawanie i leczenie chorób towarzyszących, ale przede wszystkim optymalizację stylu życia.
2. Profilaktyka pierwotna nie jest tożsama z profilaktyką wtórną.
3. Wprowadzenie regularnej aktywności fizycznej, zdrowej diety, spożywania umiarkowanych ilości lub nienadużywania alkoholu oraz utrzymanie prawidłowej masy ciała zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego w życiu udaru mózgu o połowę.
4. Spośród zachowań prozdrowotnych w profilaktyce wtórnej udaru mózgu znaczenie ma przede wszystkim zaprzestanie palenia tytoniu oraz nienadużywanie alkoholu.
5. W profilaktyce pierwotnej im niższe ciśnienie tętnicze, tym lepiej.
6. Odpowiednio intensywna statynoterapia ma znaczenie zwłaszcza w profilaktyce wtórnej oraz u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nacyniowym.
7. Standardowym lekiem przeciwplatekcyjnym wskazanym po udarze mózgu o etiologii innej niż sercowo-zatorowa pozostaje nadal kwas acetylosalicylowy.
8. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce pierwotnej jest uzasadnione jedynie u pacjentów o znacznie podwyższonym ryzyku nacyniowym.
9. U pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru niedokrwiennego mózgu wtórnego do zwężenia tętnicy szyjnej należy dążyć do przeprowadzenia zabiegu endarterektomii lub angioplastyki z implantacją stentu. Zabieg powinien być przeprowadzony w ciągu pierwszych 2 tygodni od zachorowania.
10. Wyniki niedawno opublikowanych badań wskazują na równoważność obu wspomnianych technik zarówno pod względem efektywności, jak i bezpieczeństwa. ■



Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: MK – basic conceptual work, literature search, preparation of the manuscript, acceptance of the final manuscript version / koncepcja i projekt przeglądu, zebranie piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; AC – basic conceptual work, critical reviewing, acceptance of the final manuscript version / koncepcja i projekt przeglądu, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania

## Piśmiennictwo

- Amarenco P, Goldstein L, Szarek M, Sillesen H, Amy E, Calhahan A *et al.* Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischaemic attack. *Stroke* 2007; 38: 3198–3204.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R *et al.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
- Bhatnagar A, Whitsel L, Ribisl K, Bullen C, Chaloupka F, Piana M *et al.* Electronic cigarettes. 2014; 130: 1418–1436.
- Bonati L, Lyrer P. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *CDSR* 2012; CD000515.
- 5Brott TG, Howard G, Roubin G, Meschia J, Mackey A, Brooks W *et al.* Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374: 1021–1031.
- 6Calvet D, Mas J-L. Recent advances in carotid angioplasty and stenting. *Int J Stroke* 2016; 11: 19–27.
- Chiuve S, Rexrode K, Spiegelman D, Logroscino G, Manson J, Rimm E. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008; 118: 947–954.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight F, Peto R, HPS Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–767.
- Doehner W, Schenkel J, Anker S, Springer J, Audebert H. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial. *Eur Hear J* 2013; 34: 268–277.
- Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg J, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R *et al.* Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 319–327.
- Kaplan R, Tirschwell D, Longstreth W, Manolio T, Heckbert S, Lefkowitz D *et al.* Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 2005; 65: 835–842.
- Kernan W, Ovbiagele B, Black H, Bravata D, Chimowitz M, Ezekowitz M *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236.
- Kim J, Gall S, Nelson M, Sharman J, Thrift A. Lower systolic blood pressure is associated with poorer survival in long-term survivors of stroke. *J Hypertens* 2014; 32: 904–911.
- Kumar S, Selim M, Caplan L. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 105–118.
- Larsson S, Åkesson A, Wolk A. Healthy diet and lifestyle and risk of stroke in a prospective cohort of women. *Neurology* 2014; 83: 1699–1704.
- Larsson S, Åkesson A, Wolk A. Primary prevention of stroke by a healthy lifestyle in a high-risk group. *Neurology* 2015; 84: 2224–2228.
- Law M, Morris J, Wald N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Lawrence M, Pringle J, Kerr S, Booth J, Govan L. Multimodal secondary prevention behavioral interventions for TIA and stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2015; 10: e0120902.
- 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.
- Martin S, Abd T, Jones S, Michos E, Blumenthal R, Blaha M. 2013 ACC/AHA cholesterol treatment guideline: what was done well and what could be done better. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2674–2678.
- Meschia J, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun L, Bravata DM, Chaturvedi S *et al.* Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke* 2014; 45: 3754–3832.
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech a, Simes J, Barnes E *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590.
- Mons U, Muezzinler A, Gellert C, Schottker B, Abnet C, Bobak M *et al.* Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ* 2015; 350: h1551.
- Niewada M, Michel P. Lifestyle modification for stroke prevention. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 9–13.
- O'Donnell M, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P *et al.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112–123.
- Ois A, Gomis M, Rodri A, Cuadrado-godia E. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2008; 39: 1717–1722.
- Okin P, Kjeldsen S, Devereux R. Systolic blood pressure control and mortality after stroke in hypertensive patients. *Stroke* 2015; 46: 2113–2118.
- Patra J, Taylor B, Irving H, Roercke M, Baliunas D, Mohapatra S. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types – a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010; 10: 258–270.

29. Rosenfield K, Matsumura J, Chaturvedi S, Riles T, Ansel G, Metzger D *et al.* Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374: 1011–20.
30. Rothwell P, Howard S, Dolan E, O'Brien E, Dobson J, Dahlöf B *et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
31. Schwingshackl L, Hoffmann G. Dietary fatty acids in the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open* 2014; 4: e004487.
32. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789–794.
33. Spence J. Endarterectomy vs. stenting vs. medical therapy. *Int J Stroke* 2016; 11: 500–501.
34. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey Merz C, Blum C, Eckel R *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation* 2014; 129: S1–S45.
35. Tan S, Xiao X, Ma H, Zhang Z, Chen J, Ding L *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for stroke prevention: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0135372.
36. Taylor F, Huffman M, Macedo A, Moore T, Burke M, Davey Smith G *et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *CDSR* 2013; CD004816.
37. Touze E, Trinquart L, Felgueiras R, Rerkasem K, Bonati L, Meliksetyan G *et al.* A clinical rule (sex, contralateral occlusion, age, and restenosis) to select patients for stenting versus carotid endarterectomy: systematic review of observational studies with validation in randomized trials. *Stroke* 2013; 44: 3394–3400.
38. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, Savvari P, Vemmos A, Pappa T *et al.* Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke. The obesity – stroke paradox. *Stroke* 2011; 42: 30–36.
39. Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W *et al.* Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS One* 2014; 9: e90286.