

Anna Członkowska

Postępowanie w udarze mózgu niedokrwiennym i krwotocznym

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Udar mózgu jest zespołem objawów neurologicznych występujących nagle w przebiegu niedokrwienia, krwotoku mózgowego lub krwotoku podpajęczynówkowego.

Patogeneza udaru niedokrwiennego i udaru krwotocznego jest odmienna. Jednakże postępowanie ogólnomedyczne w obu przypadkach jest zbliżone. Uzyskany w wielu krajach spadek wczesnej śmiertelności z powodu udaru i lepsza sprawność ruchowa u chorych, którzy przeżyli, są wynikiem lepszej opieki nad chorymi (przeciwdziałanie ogólnoustrojowym powikłaniom udaru – zapaleniu płuc, niewydolności krążenia, zaburzeniom rytmu, gorączce) i wczesnej rehabilitacji, a nie postępowania farmakologicznego (4).

Oddziały udarowe

Coraz powszechniej uznaje się, że chory z udarem powinien być leczony w tzw. „oddziale udarowym” lub pozostać pod opieką „zespołu udarowego” (1). Każdy chory z udarem powinien być natychmiast przyjęty do oddziału i traktowany tak jak chory z zawałem serca, czyli jako osobę znajdującą się w stanie bezpośredniego zagrożenia życia. Używa się określenia „atak mózgu” („brain attack”), jako analog do zawału serca („heart attack”).

Ideą oddziału udarowego czy działającego na terenie szpitala zespołu udarowego, jest wielospecjalistyczna opieka nad chorym. Oddział taki zwykle kierowany jest przez neurologa, ale pozostaje w bezpośredniej współpracy z internistą, kardiologiem, radiologiem i laboratorium medycznym. W razie potrzeby dostępna musi być konsultacja neurochirurgiczna. W pracy oddziału znaczną rolę odgrywa zespół rehabilitacyjny.

Diagnoza udaru (niedokrwienny czy krwotoczny) i jego etiologia (zakrzepowa, zatorowa, hemodynamiczna) musi być postawiona szybko. Może to zagwarantować łatwy dostęp do badania tomografii komputerowej (CT), które natychmiast może dać odpowiedź czy chory ma udar mózgu, a nie np. guz mózgu, czy jest to udar krwotoczny czy niedokrwienny. Badanie kardiologiczne i monitorowanie czynności serca oraz badanie dopplerowskie tętnic szyjnych pozwala na szybkie określenie etiologii udaru. Dokładne i częste badanie

pacjenta (w tym rtg. klatki piersiowej, monitorowanie ciśnienia krwi, podstawowe badania laboratoryjne) pozwalają na szybkie przeciwdziałanie rozwijającym się powikłaniom np. spadkom ciśnienia krwi, obniżeniu saturacji, hipo czy hiperglikemii, rozwojowi zakażeń itp.

Wcześniej rozpoczęta rehabilitacja ruchowa nie tylko prowadzi do mniejszego inwalidztwa po udarze, ale także ma ogromne znaczenie z zapobieganiu powikłaniom okołoudarowym np. infekcjom dróg oddechowych, zmianom zakrzepowo-zatorowym. Rehabilitacja ruchowa, rehabilitacja mowy i terapia zajęciowa dodatkowo wpływają bardzo pozytywnie na nastrój chorego.

Na wszystkich etapach postępowania z chorymi z udarem podstawową rolę odgrywa właściwa opieka pielęgniarska. Bez wykwalifikowanego zespołu pielęgniarskiego rozumiejącego problematykę udaru nie uda się poprawić stanu chorych. Informacje otrzymane z kardiomonitörów, pulsometrów, pomiary ciśnienia krwi, wyniki laboratoryjne muszą być w razie niepokojących wartości natychmiast przekazane lekarzowi. Tylko pielęgniarka może uratować chorego przed np. zachłyśnięciem, zapaleniem płuc, odleżynami, przykurczami. Serdeczny stosunek do chorego i zrozumienie jego sytuacji, rozmowy z rodziną, przyczyniają się też do lepszego rokowania. W tabeli 1 podane są korzyści wypływające z opieki nad chorymi w oddziale udarowym, a w tabeli 2–4 podane są podstawowe elementy opieki, które muszą być zapewnione w takim oddziale.

Oddziały udarowe powinny być tworzone w każdym szpitalu, w którym leczeni są chorzy z udarem. Nie wymaga to dużych nakładów finansowych, a raczej zmian organizacyjnych. Zamiast kłaść chorych w kilku oddziałach wewnętrznych i neurologicznym, można wydzielić łóżka tylko np. w oddziale

Tabela 1. Korzyści wynikające z leczenia w oddziale udarowym

- szybkie rozpoznanie
- mniej powikłań ogólnomedycznych
- mniejsza niesprawność poudarowa
- mniejsza śmiertelność szpitalna po 6 i 12 miesiącach
- krótszy pobyt w szpitalu
- niższe koszty
- częstsze rozpoczęcie wtórnej profilaktyki

Tabela 2. Najważniejsze elementy postępowania w oddziale udarowym

- utrzymanie podstawowych czynności życiowych
- określenie typu udaru
- określenie etiologii udaru
- zapobieganie narastania objawom udaru
- zapobieganie powikłaniom
- określenie wskazań do trombolizy
- rehabilitacja (wczesna i późna)
- rozpoczęcie leczenia czynników ryzyka
- określenie metody profilaktyki wtórnej – farmakologicznej i chirurgicznej

Tabela 3. Ostry okres udaru – podstawowe leczenie

- płyny (bez glukozy) 1,5–2 l/dobę
- insulina (gdy glukoza 220 mg%)
- nie obniżać ciśnienia krwi, jeżeli średnie nie przekracza 130 mm Hg
- tlen (przy spadku saturacji)
- obniżenie ciepłoty ciała
- antybiotyki

Tabela 4. Ostry okres udaru – badania laboratoryjne przy przyjęciu do oddziału udarowego

- cukier we krwi
- hematokryt
- leukocytoza (z rozmazem)
- elektrolity
- enzymy
- podstawowe testy koagulacyjne

neurologicznym i tam przesunąć potrzebny sprzęt i pielęgniarki oraz zorganizować opiekę konsultantów. Zakup podstawowego sprzętu monitorującego jest oczywiście często niezbędny, ale zgromadzenie chorych w jednym pododdziale ułatwia lepsze wykorzystanie aparatury. Aparaty CT często pracują tylko kilka godzin w szpitalu, a chorzy z udarem traktowani są jako chorzy „drugiej kategorii” i oczekują po kilka dni na badanie. Taka sytuacja przy obecnie obowiązujących standardach nie może być już akceptowana. Chory z podejrzeniem udaru musi natychmiast bezpośrednio z izby przyjęć mieć wykonane badanie CT, jeszcze przed trafieniem na swoje łóżko. Skraca to czas konieczny do postawienia diagnozy, oraz nie naraża chorego na powtórny, uciążliwy transport. Podejście do chorego z udarem musi i u nas ulec zmianie abyśmy nie należeli do krajów o najwyższej wczesnej śmiertelności z powodu udaru (około 40% w ciągu 30 dni).

Udar niedokrwienny

Niedokrwienie jest przyczyną 80% udarów. Trwały zespół neurologiczny w około 20% przypadków poprzedzany jest objawami przemijającego niedokrwienia (transient ischemic attack – TIA) zespół neurologiczny wycofuje się przed upływem 24 godzin. Najczęstszą przyczyną niedokrwienia są zmiany miażdżycowe w tętnicach doprowadzających krew do mózgu (tętnicach szyjnych i kręgowych) oraz w dużych i średnich tętnicach mózgu. Miażdżycy powoduje zwężenie tętnic, rozwój zmian zakrzepowych, powstawanie zatorów tętniczo-tętnicznych. W 25–30% przyczyną udaru niedokrwiennego jest zator tętnic mózgowych pochodzący z serca (najczęściej u osób z migotaniem przedsionków i z wadami zastawkowymi). Około 25% udarów spowodowanych

jest nadciśnieniem i zmianami zwyrodnieniowymi w małych tętnicach przeżyjących (tzw. udary lakunarne). Postępowanie terapeutyczne w udarze niedokrwiennym obejmuje okres ostry udaru, jak i profilaktykę nawrotów (profilaktyka wtórna) (4, 5).

Postępowanie w ostrym okresie udaru

Do mózgu, który stanowi 2% masy ciała, dociera 15% krwi wydostającej się z serca w czasie każdego skurczu. Mózg zużywa 20% tlenu i 25% glukozy potrzebnych do utrzymania przy życiu organizmu ludzkiego. Głównym źródłem energii w mózgu jest tlenowa przemiana glukozy. Utrzymanie stałego przepływu krwi przez mózg jest niezbędne dla zachowania jego czynności. Przepływ mózgowy zależy od ciśnienia perfuzyjnego i od oporu naczyniowego. Opór naczyniowy może być regulowany przez mechanizmy autoregulacyjne, które zależą od interakcji pomiędzy zmianami metabolicznymi w mózgu, a naciskiem krwi na ścianę naczyń. Wszelkie stany, które zaburzają lokalne lub ogólne krążenie krwi bardzo szybko odbijają się na funkcjonowaniu komórek nerwowych. Niedobór tlenu i glukozy prowadzi do spadku syntezy ATP i upośledzenia przewodnictwa synaptycznego. Początkowo doprowadza to tylko do zaburzeń funkcjonalnych komórek, ale przedłużający się stan niedokrwienia prowadzi do ich śmierci. Przy spadku krążenia poniżej 10 ml/100 g tkanki/min po 5–10 min dochodzi do zmian nieodwracalnych. Zapotrzebowanie energetyczne komórek przekracza możliwości syntezy ATP na drodze beztlenowej z ubogich zasobów glukozy i glikogenu. Przemiana glukozy odbywa się drogą beztlenową, następuje gromadzenie się kwasu mlekowego i jonów wodorowych. Braki energetyczne prowadzą do zaburzeń czynności błony komórkowej. Z komórki uciekają jony potasu, następuje napływ jonów sodu i wapnia. Wzrost stężenia wapnia w komórce prowadzi do wydzielania wielu neuroprzebieżników (m.in. aminokwasów pobudzających takich jak kwas glutaminowy i asparginowy), syntezy proteolipaz i proteaz. Struktury białka komórki ulegają rozpadowi. Następuje synteza kwasów tłuszczowych. W okresie reperfuzji komórki dochodzi do nadmiernej syntezy wolnych rodników. Ta kaskada zaburzeń metabolicznych prowadzi do śmierci komórek.

Przy lokalnym zamknięciu naczynia ognisko martwicy otoczone jest strefą miernego niedokrwienia (ischemic penumbra), która oddziela je od normalnej tkanki. Do tego obszaru krew dociera drogą krążenia obocznego, ale w ilości zmniejszonej (10–20 ml/100 g/min). Dochodzi do zaburzeń metabolicznych i autoregulacji, które mogą być jeszcze odwracalne. Przedłużający się ten stan prowadzi jednak również do obumarcia tkanek. Jak najszybsze przywrócenie krążenia w tym obszarze i przeciwdziałanie zaburzeniom biochemicznym może ograniczyć obszar uszkodzenia powstałego w wyniku niedokrwienia.

Mimo dobrej znajomości patomechanizmu zmian rozwijających się w ostrym niedokrwieniu możliwości terapeutyczne są niewielkie. Szereg leków, które

mogą przywrócić krążenie oraz leków działających na metabolizm tkankowy przynosi doskonale efekty terapeutyczne w modelach doświadczalnego niedokrwienia. U człowieka jednakże niedokrwienie powstaje u osób z chorobami współistniejącymi (np. cukrzyca, niewydolność krążenia), które dodatkowo pogarszają krążenie i metabolizm mózgowy. Ważnym jest aby, leki poprawiające krążenie czy neuroprotektoryjne podane były wcześniej po wystąpieniu udaru. Obszar „penumbry” zmniejsza się z upływem czasu i wiele zaburzeń metabolicznych jest już nieodwracalnych po upływie kilku godzin. To wąskie „okno terapeutyczne” utrudnia wdrożenie leczenia. Ocena wyników leczenia udaru jest też bardzo trudna, ze względu na różnorodność objawów klinicznych, różny wiek chorych, mnogość chorób towarzyszących. Obecnie prowadzonych jest bardzo wiele prób klinicznych fazy II i III, ale wiele z badań o zachęcających wynikach pilotażowych, nie sprawdza się przy przeprowadzeniu badań wieloosrodkowych, gdy lek zaczyna stosować się w mniej wyselekcjonowanych grupach chorych (4, 12, 19, 24).

Leczenie farmakologiczne

LEKI POPRAWIAJĄCE KRĄŻENIE

1. Leki trombolityczne

Streptokinaza (SK) i rekombinowany aktywator tkankowego plazminogenu (r-TPA) są szeroko stosowane w leczeniu zawału serca. Trombolizę dożylną próbowano zastosować w udarze mózgu już w latach 70-tych. Jednakże duża liczba powikłań pod postacią krwawienia domózgowego i wzrost śmiertelności stały się powodem sceptycyzmu klinicznego (14, 15).

Upowszechnienie technik neuroobrazujących oraz metod radiologii interwencyjnej przyczyniło się do ponownego zwrócenia uwagi na trombolizę. Kilka małych prób klinicznych wykazało, że dotętnicza rekanalizacja wykonana z pomocą urokinazy zwłaszcza przy zaburzeniach w krążeniu w obrębie tętnicy podstawnej mózgu przynosi pozytywny efekt kliniczny i powoduje udrożnienie naczynia w ponad 60% przypadków (15, 25). Pilotażowe badania wykazały również, że ostrożnie stosowana tromboliza dożylna może być korzystna. Dożylna tromboliza przy użyciu r-TPA prowadzi do rekanalizacji naczynia w 40% przypadków (14).

a. Streptokinaza

W ostatnich latach badano skuteczność SK w udarze niedokrwienym w 3 wieloosrodkowych randomizowanych próbach klinicznych. Wszystkie te badania zostały przerwane ze względu na wystąpienie powikłań krwotocznych i wzrost śmiertelności.

Badanie MAST – I (Multicenter Acute Stroke Trial – Italy) (17) przerwano po włączeniu 622 chorych (z planowanych 1500). U chorych tych leczenie

rozpoczęto nie później niż do 6 godzin od wystąpienia objawów udaru, podając SK (1,5 mil j. w ciągu godziny), SK z aspiryną (300 mg dziennie przez 10 dni), samą aspirynę lub placebo. W grupie placebo obserwowano objawowe krwawienie domózgowe u 0,6% chorych, natomiast w grupach leczonych SK u 6%. SK sama lub z aspiryną powodowała znacznie większą śmiertelność w ciągu pierwszych 10 dni w porównaniu z chorymi nieleczonymi (27% vs. 12%). Ta wstępna analiza wczesnych wyników przeprowadzona w trakcie trwania próby stała się powodem przerwania badania. Jednakże po 6 miesiącach nie obserwowano różnicy w umieralności pomiędzy chorymi leczonymi SK i placebo. Nie obserwowano też wzrostu umieralności w ciągu 10 dni w podgrupie chorych, u których SK podano w ciągu 3 godzin od początku choroby.

W badaniu MAST – E (Multicenter Acute Stroke Trial – Europe) (10) SK podawano również w ciągu 6 godzin od początku udaru w dawce 1,5 mil j. we wlewie trwającym 1 godz. Badanie przerwano po włączeniu 270 spośród planowanych 600 chorych. Objawy krwawienia mózgowego w grupie leczonej wystąpiły u 17,5% chorych, a w grupie placebo u 3%. Wczesna 10-dniowa śmiertelność była również większa w grupie leczonej (35%) w porównaniu z grupą placebo (18%).

Do badania AST (Australian Stroke Trial) (8) włączono 340 z planowanych 600 chorych. Lek w dawce 1,5 mil. j. podawano nie później niż w 4 godz. od wystąpienia objawów. 90-dniowa śmiertelność w grupie placebo wyniosła 22%, a w grupie leczonej 43% (SK podawana w ciągu 3–4 godzin od początku udaru).

Podsumowując te 3 badania należy uznać, że podawanie SK w ostrym udarze mózgu na razie jest przeciwwskazane. Niewykluczone jednak, że wyniki wypływające ze szczegółowej analizy podgrup pacjentów (uwzględniając obraz w badaniu CT, stan kliniczny, czas rozpoczęcia leczenia), mogą w przyszłości stać się podstawą do rozpoczęcia następnych badań klinicznych, przy bardzo zaostrożonych kryteriach włączenia.

b. r-TPA

Ostatnio opublikowano wyniki dwóch dużych randomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych (placebo) badań.

W badaniu ECASS (The European Cooperative Acute Stroke Study) (9) r-TPA w dawce 1,1 mg/kg lub placebo podawano dożylnie w okresie 6 godzin od wystąpienia nadnamiotowego udaru niedokrwiennego. Opierając się na analizie wszystkich chorych włączonych do badania nie wykazano skuteczności terapeutycznej leku. Nie było różnic w poprawie klinicznej ocenianej skalami niesprawności (Rankina i Barthel). W badaniu tym jednak popełniono szereg błędów metodycznych. Aż 111 chorych włączono do badania lub leczono niezgodnie z protokołem. Z najczęstszych odstępień od protokołu było włączenie chorych z większym niż planowano ogniskiem niedokrwienia (przekraczającym 1/3 obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu) i chorych z nieuregulowanym ciśnieniem krwi, stosowanie równocześnie heparyny. Analiza prawidłowo zakwalifikowanych 511 pacjentów, wykazała, że niesprawność

w skali Rankina była u leczonych r-TPA mniejsza niż w grupie placebo. 41% chorych leczonych miało tylko nieznaczną niesprawność lub było całkowicie sprawnymi, w porównaniu z 29% chorych w grupie placebo. r-TPA powodowało większą liczbę krwawień do mózgu. Ze względu na złamanie protokołu badań, próba musi być powtórzona. Prowadzone jest teraz w Europie Zachodniej badanie ECASS II, z bardziej zaostrzonymi kryteriami włączenia i z mniejszą dawkę r-TPA (9)

Drugim dużym badaniem z r-TPA jest badanie NINDS – r-TPA (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke r-TPA) (18). Do badania włączono 624 chorych, u których leczenie rozpoczęto przed upływem 3 godzin od początku choroby. Otrzymywali oni 0,9 mg/kg (nie więcej niż 90 mg) r-TPA we wlewie trwającym 60 min. albo placebo. Nie obserwowano statystycznie znamiennego wzrostu osób z poprawą neurologiczną po 24 godzinach od rozpoczęcia leczenia (o 4 punkty w skali neurologicznej NIH), natomiast obserwowano statystycznie znamienny wzrost mediany w tej skali. Natomiast po 3-miesięcznej obserwacji obserwowano 40–50% zmniejszenie ryzyka niesprawności w porównaniu z leczonymi placebo. Niesprawność oceniana była w skali Rankina, Barthel i Glasgow Outcome Scale. Ten korzystny efekt obserwowano mimo że liczba krwotoków mózgowych była większa wśród chorych leczonych r-TPA (6,4%) niż placebo (0,6%). Nie obserwowano równocześnie wzrostu śmiertelności.

Wyniki badania NINDS stały się podstawą do zarejestrowania r-TPA w USA do leczenia udaru niedokrwiennego nadnamiotowego (obszar poniżej 1/3 obszaru unaczynienia przez tętnicę środkową mózgu) w ciągu 3 godzin od początku udaru (16).

Ponieważ liczba chorych, którzy spełniają kryteria kwalifikujące ich do leczenia r-TPA jest bardzo mała (1 na 100 do 200 udarów), prowadzi się starania nad usprawnieniem dotarcia chorego do szpitala, przyspieszenie diagnostyki oraz badanie czy nie można rozszerzyć „okna terapeutycznego” (16).

Należy również zaznaczyć, że r-TPA nie jest do tej pory zarejestrowany do leczenia udaru w krajach Unii Europejskiej i w Polsce. Lek może być stosowany jedynie w ramach prób klinicznych, po wyrażeniu zgody przez komisję etyczną i pacjenta.

c. Urokinaza

Stosowana jest w niektórych ośrodkach dotętniczo (dysponujących zespołem neuroradiologów interwencyjnych) w przypadkach zmian zakrzepowo-zatorowych tętnicy podstawnej mózgu (25).

2. Leczenie przeciwzakrzepowe

Udar jest chorobą bardzo częstą, w wielu krajach i szpitalach nie można prowadzić skomplikowanej wczesnej diagnostyki. Szerokie zastosowanie trombolizy wydaje się na razie mało prawdopodobne. Poszukuje się leków, które byłyby łatwiejsze do powszechnego stosowania. Takimi przesłankami

kierowali się koordynatorzy dwóch badań – International Stroke Trial – (IST) (11, 21) i Chinese Acute Stroke Trial (CAST) (3).

W badaniu IST badano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania heparyny i aspiryny w początkowej fazie udaru mózgu, a w badaniach CAST tylko skuteczność i bezpieczeństwo aspiryny. Oba badania były kontrolowane z doborem losowym. IST było badaniem otwartym, a CAST podwójnie ślepy.

Heparyna i różne jej pochodne stosowane są szeroko na świecie w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu, ale wpływ tych preparatów na samo ognisko niedokrwienne jak i na występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych w udarze nie został jednoznacznie określony. Aspiryna ma już swoje ustalone miejsce we wtórnej profilaktyce udaru, zwykle jednak leczenie przeciw-płytkowe rozpoczyna się w kilkanaście dni po wystąpieniu udaru.

Przeprowadzono tylko kilka małych prób klinicznych z zastosowaniem leków przeciw-płytkowych we wczesnych fazach udaru.

Leki przeciwzakrzepowe przynoszą wyraźną korzyść w leczeniu choroby wieńcowej i zawału serca. W przypadku zawału serca miesięczne leczenie aspiryną powoduje spadek wczesnej śmiertelności o 1/5, a stosowanie przez 1 do 2 tygodni heparyny zmniejsza wczesną śmiertelność o 1/10. Uzyskanie podobnego efektu w udarze mózgu miałyby ogromne praktyczne znaczenie. Wczesne podanie leków poza zmniejszeniem wczesnej śmiertelności mogłoby teoretycznie przyczynić się do zmniejszenia objętości ogniska niedokrwiennego, zmniejszyć ryzyko wczesnych nawrotów udaru i ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Te efekty mogłyby przyczynić się do mniejszej niesprawności po udarze (21, 22).

IST i CAST należą do mega badań. Podstawową zasadą są proste i szerokie kryteria włączenia i proste kryteria oceny skuteczności. Pozwala to na łatwiejszą ocenę przydatności leków do powszechnego stosowania w codziennej praktyce lekarskiej.

a. Aspiryna

W IST i CAST aspiryną leczono blisko 20 000 chorych. Badania te pozwoliły na stwierdzenie, że rzeczywiście aspiryna podana w pierwszych 48 godzinach od udaru ma korzystny wpływ na przebieg kliniczny choroby. Stosując lek w dawce od 160–300 mg u 1000 chorych, można w ciągu pierwszych tygodni choroby uniknąć 9 zgonów i wczesnych nawrotów udaru, a w ciągu 6 miesięcy od udaru 13 przypadków śmierci i niesprawności. Ryzyko powikłań związanych z leczeniem jest niewielkie. Na 1000 leczonych u 1 osoby występuje udar krwotoczny, a u 5 krwawienie pozaczaszkowe. Ważnym jest, że lek można podać natychmiast, przed wykonaniem badania CT. Nie zawsze jednak badanie kliniczne pozwala na zróżnicowanie udaru niedokrwiennego i krwotocznego, dlatego zalecane jest, aby badanie CT było wykonane w możliwie najszystszy terminie. Jeżeli stwierdzi się udar krwotoczny to należy leczenie przerwać. Z badania IST nie wynika, aby podanie kilku dawek aspiryny

u osób z udarem krwotocznym czy ukrwotocznionym wpływało istotnie na pogorszenie kliniczne. W badaniu IST i CAST, zostało zrandomizowanych 800 chorych z klinicznym rozpoznaniem udaru niedokrwiennego, którzy otrzymali aspirynę, a później wykonane badanie CT wykazało, że był to udar krwotoczny. Nie obserwowano u tych chorych żadnego niekorzystnego wpływu aspiryny. Trzeba jednak pamiętać, że im cięższy stan chorego tym jest większe prawdopodobieństwo udaru krwotocznego lub ukrwotocznienia i u tych chorych trzeba w pierwszej kolejności wykonać badanie CT.

Oczywiście efekt leczenia aspiryną jest mało spektakularny. Zważywszy jednak, że udar jest tak chorobą częstą, stosując leczenie aspiryną u chorych z udarem niedokrwiennym można uratować w Europie 7–8 tysięcy ludzi przed śmiercią lub nawrotem udaru, (szacuje się, że na udar w Europie zapada 800 000 ludzi rocznie). Można już teraz uznać, że aspiryna powinna być stosowana w każdym przypadku udaru niedokrwiennego, podobnie jak w zawałe serca, jeżeli oczywiście nie ma przeciwwskazań.

b. Heparyna

Wyniki stosowania heparyny w badaniu IST są też ogromnie interesujące i ważne. Stosowanie heparyny w dawce $2 \times dz.$ 5 000 j. lub 12 500 j. nie wpłynęło istotnie na wczesną śmiertelność, chociaż zmniejszyła się liczba nawrotów udaru niedokrwiennego. Heparyna zwiększa jednak ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych i pozaczaszkowych we wczesnym okresie (na 1 000 leczonych 8 przypadków krwawień wewnątrzczaszkowych i 9 pozaczaszkowych wymagających przetoczeń). Heparyna nie wpływa też na późną niesprawność po udarze.

Bardzo ciekawym aspektem badania jest zastosowanie heparyny u osób z migotaniem przedsionków. Wielokrotnie w literaturze można spotkać stwierdzenie, że heparyna jest lekiem z wyboru u chorych z udarem niedokrwiennym powstałym na tle zatoru pochodzącego z serca. Najczęstszą przyczyną tego typu udaru jest migotanie przedsionków. Rzeczywiście z badania IST wynika, że u osób z migotaniem przedsionków heparyna zmniejsza ryzyko nawrotów udaru niedokrwiennego w porównaniu z chorymi nieleczonymi heparyną (2,8% vs. 4,9%). Jednakże ten efekt jest niwelowany przez znaczny wzrost udarów krwotocznych (2,1% vs. 0,4%), które są najprawdopodobniej wynikiem ukrwotocznienia udaru niedokrwiennego. Pozostaje więc nadal aktualna, często rekomendowana w literaturze strategia, że leczenie antykoagulantami w celu profilaktyki wtórnej należy rozpoczynać po 5–14 dniach od udaru, w zależności od stanu klinicznego i obrazu CT.

Zbiorcze zestawienie IST i CAST wskazuje, że już sama aspiryna podana chorym z migotaniem przedsionków zmniejsza liczbę zgonów i nawrotów w porównaniu do nieleczonych aspiryną, a nie powoduje wyraźnego wzrostu ryzyka krwawienia domózgowego. Brak efektu leczenia heparyną w udarze mózgu został również wykazany w ostatnio ogłoszonych wynikach próby TOAST (badanie randomizowane kontrolowane, z zastosowaniem heparynoidu

i placebo w ostrym okresie udaru niedokrwiennego). Wyniki tego badania zostały przedstawione w czasie konferencji na temat udaru mózgu w Amsterdamie w maju 97 r. W badaniu IST powikłania krwotoczne występowały częściej przy wyższej dawce heparyny, ale mała dawka heparyny nie wpływała na śmiertelność i nawroty zdecydowanie lepiej niż aspiryna. Na podstawie przeprowadzonego badania nasuwają się sugestie, że aspiryna podana łącznie z heparyną w małej dawce zwiększa efekt kliniczny. Jednak zbyt mała grupa chorych tak leczonych nie pozwala na wyciągnięcie ostatecznych wniosków. Konieczne jest przeprowadzenie nowej próby, z zastosowaniem obu preparatów jednocześnie.

Badanie IST nie wykazało również, aby leczenie heparyną zapobiegało skuteczniejszej zatorowości płucnej w porównaniu z aspiryną (0,5% v.s. – 0,6%). Groźba powikłań krwotocznych niweluje ten nieznaczny efekt.

Podsumowując oba badania: aspiryna powinna być podawana wszystkim chorym z udarem niedokrwiennym, jeżeli tylko nie ma przeciwwskazań. Być może łączne stosowanie aspiryny z małą dawką heparyny przyniesie lepszy efekt, ale musi to być potwierdzone prospektywnym badaniem klinicznym. Nie ma podstaw aby stosować heparynę w rutynowej praktyce klinicznej.

3. *Inne leki poprawiające mikrokrążenie*

a. *Ancrod*

Jest to oczyszczona frakcja jadu żmiji *Agkistrodon rhodostoma*. Preparat powoduje gwałtowne obniżenie stężenia fibrynogenu we krwi i wzrost stężenia aktywatora plazminogenu. Przeprowadzone ostatnio badanie kliniczne wykazało, że jeżeli preparat podany jest w ciągu 6 godz od początku choroby i obniży stężenie fibrynogenu poniżej 130 mg% uzyskuje się lepszą poprawę neurologiczną, przy braku powikłań krwotocznych. Konieczne są dalsze badania (4, 24).

b. Skuteczność hemodilucji przy użyciu dekstranu niskocząsteczkowego czy hydroksylowanej skrobi nie została potwierdzona. Leki te bez monitorowania ośrodkowego ciśnienia żylnego mogą nawet zwiększać śmiertelność ze względu na występowanie niewydolności krążenia. Nie potwierdzono również skuteczności pentoksyfiliny, naftidrofurylu, preparatów winkaminy czy nicergoliny, chociaż leki te są często stosowane w niektórych ośrodkach (4, 12, 19, 24).

LEKI O DZIAŁANIU NEUROPROTEKCYJNYM (4, 12, 13, 24)

1. *Hamujące wydzielanie kwasu glutaminowego*

- a. BWG19 C89 – jest pochodną leku przeciwpadaczkowego lamotriginy, wpływa na presynaptyczne kanały sodowe. Prowadzone są obecnie badania II fazy.
- b. Fosfentyoina – jest antagonistą kanału sodowego, oznacza się cytoprotekcyjnymi działaniem. Rozpoczęte są badania kliniczne III fazy.

2. Antagoniści receptorów *N* metylo *d*-asparginy (NMDA)

- a. Selfotel (CGS-187 55) – wiąże się bezpośrednio z częścią glutaminową receptora NMDA. Wstępne badania kliniczne wykazały wiele niepożądanych objawów (głównie mózgowych – pobudzenie).
- b. Eliprodil – jest antagonistą wiązania poliamidów. Badania wstępne wykazały pewną skuteczność terapeutyczną, planowane są dalsze próby kliniczne.
- c. Cerestat – należy do nieselektywnych antagonistów. Prowadzone są badania fazy III.
- d. Magnez – M^{2+} blokuje receptory regulowane potencjałem typu L, a w wyższych stężeniach jest niekompetencyjnym antagonistą. Przeprowadzone badania kliniczne na razie nie potwierdziły skuteczności terapeutycznej.

3. Leki stymulujące układ GABA

GABA jest głównym neuroprzekaźnikiem o działaniu hamującym. Synteza GABA gwałtownie spada w pierwszych godzinach niedokrwienia.

- a. Chlormethiazol – wzmacnia aktywność GABA poprzez kanał chlorkowy receptora. Badania III fazy nie potwierdziły skuteczności terapeutycznej, chociaż w niektórych podgrupach chorych efekt może być korzystny,

4. Leki blokujące kanały wapniowe

- a. Nimodipina jest blokerem kanału regulowanego potencjałem. Podawanie leku dożylnie w udarze niedokrwienym, ze względu na spadek ciśnienia jest przeciwwskazane. Metaanaliza wielu prób klinicznych wykazuje, że preparat w formie doustnej 120 mg/dobę, podany już w pierwszych 12 godz. od udaru może mieć korzystny efekt. W celu potwierdzenia tego prowadzona jest duża próba kliniczna.
- b. Flunarizyna, cinnarizyna nie znalazły zastosowania w ostrej fazie udaru.

5. Leki przeciwdziałające toksycznemu działaniu tlenu azotu

Lubeluzol – jest związkiem benzotiazolowym, hamuje syntezę tlenu azotu stymulowaną przez kwas glutaminowy. Pilotażowe badanie wykazało, że podany w dawce 10 mg/kg powoduje spadek wczesnej śmiertelności. Wyniki wymagają potwierdzenia.

6. Inne leki o działaniu neuroprotekcyjnym

- a. Piracetam – powoduje wzrost stężenia AMP w mózgu i stymuluje aktywność kinazy adenylowej. Ostatnio przeprowadzone badanie kliniczne wykazało, że lek podany w pierwszych 6 godz. od udaru w dawce 12 g na dobę przez 14 dni zmniejsza deficyt neurologiczny. Szczególnie korzystny efekt obserwowano w poprawie zaburzeń afatycznych. Wyniki wymagają potwierdzenia.
- b. Citicholina – zawiera cytydynę i cholinę, niezbędne do prawidłowej czynności błony komórkowej. Wstępne badania kliniczne wykazały, że lek ten zwiększa odsetek chorych, u których deficyt neurologiczny wycofał się w znacznym stopniu.

INNE LEKI STOSOWANE W UDARZE NIEDOKRWIENNYM (1, 4, 12, 20, 24)

1. Leki wpływające na ciśnienie krwi

Ciśnienie krwi jest podwyższone u ponad 80% chorych na początku udaru i obniża się samoistnie w ciągu kilku dni. W większości przypadków ciśnienie nie powinno być obniżane jeżeli średnie ciśnienie nie przekracza 130 mm Hg, a skurczowe 220 mm Hg. Autoregulacja ulega porażeniu w udarze niedokrwinnym i przepływ mózgowy zależy bezpośrednio od ciśnienia perfuzyjnego (w tym przypadku równa się ono ciśnieniu ogólnemu). Obniżanie ciśnienia powoduje spadek przepływu krwi i poszerzenie strefy niedokrwienia. Szczególnie niebezpieczne jest to u chorych ze zwężeniem tętnic szyjnych. Jeżeli zachodzi konieczność obniżenia ciśnienia krwi z powodu zawału serca, niewydolności nerek, rozwarstwienia aorty czy zagrażającego pęknięciem tętniaka aorty zaleca się stosowanie leków krótko działających o łatwo odwracalnym efekcie np. labetalolu 1 mg/kg i.v. albo 100 mg doustnie. Można też podawać enalapril 1 mg i.v. albo 25 mg doustnie. Alternatywą może być podanie furosemidu 20–40 mg dożylnie lub nikardipiny 5 mg/godz dożylnie. Nifedipina podana podjęzykowo może spowodować gwałtowny spadek ciśnienia. Nitroprusydek sodu i azatany powodują dalsze rozszerzenie naczyń w strefie niedokrwienia i zespół podkradania.

Jeżeli w przebiegu udaru nastąpi spadek ciśnienia krwi (najczęściej jako wynik hipowolemii) konieczna jest natychmiastowa interwencja. Wyrównanie hipowolemii i zapewnienie prawidłowej pojemności wyrzutowej serca stanowią najważniejsze elementy interwencji.

2. Leki przeciwobrzękowe

Obrzęk mózgu początkowo cytotoksyczny, a następnie również naczyniopochodny występuje niemal w każdym przypadku udaru niedokrwinnego, ale nasilenie jego bywa różne. Narastający obrzęk jest najczęstszą przyczyną narastania deficytu neurologicznego (u 20% chorych). Jednakże wyniki badań klinicznych nie potwierdzają, aby stosowanie leków osmotycznie czynnych (np. mannitolu, glicerolu, odwadniających czy działających na obrzęk naczyniopochodny (deksametazon) wpływało istotnie na poprawę kliniczną. Wszystkie te leki powodują szereg objawów niepożądanych, przy braku efektu miejscowego. Intensywne leczenie mannitolem polecane jest w salach intensywnego nadzoru jeżeli planowana jest chirurgiczna dekompresja (np. zdjęcie łuski kości czaszki w udarze półkulowym, lub założenie zastawki komorowej w udarze mózdkowym).

3. Zmiatacze wolnych rodników

Wolne rodniki tlenowe uszkadzają komórki nerwowe w okresie reperfuzji jeżeli następuje rekanalizacja.

Tirilazad (21 aminosteroid) hamuje peroksydację lipidów błony komórkowej. Prowadzone są badania III fazy. Do grupy leków zmniejszających

szkodliwość wolnych rodników należą również: dyzmutaza ponadtlenkowa, katalaza, witamina E, glutation, lazaroid, związki chelatujące żelazo. Doświadczenia w udarze mózgu są jednak niewielkie.

4. Leki hamujące aktywność cząsteczek adhezyjnych

Aktywność leukocytów i śródbłonek w wyniku niedokrwienia doprowadza do przylegania leukocytów do ścian naczyń i utrudnia mikrokrażenie. Migracja leukocytów do mózgu i wydzielanie związków cytotoksycznych i cytokin przyczynia się do głębszego uszkodzenia mózgu. Strategia postępowania terapeutycznego hamująca reakcję zapalną budzi obecnie duże zainteresowanie. Przeciwciała anty ICAM (przeciw międzykomórkowej cząsteczce adhezyjnej), której ekspresja wzrasta w niedokrwieniu, podawane były w jednej próbie klinicznej, ale na razie wyniki nie są zachęcające.

Profilaktyka wtórna udaru

Po udarze niedokrwienym lub przemijającym niedokrwieniu mózgu zwiększa się ryzyko udaru do 10–15% w ciągu 1 roku, a do 40% w ciągu 5 lat. Poza zwalczaniem czynników ryzyka udaru (nadciśnienie, cukrzyca, nadwaga, brak ruchu, papierosy) u wszystkich chorych powinno być wdrożona profilaktyka wtórna udaru, w zależności od przyczyny choroby.

1. Leczenie antykoagulantami

Acenokumarol lub warfaryna stosowane są u chorych, u których udar mózgu wystąpił w wyniku zatoru pochodzenia sercowego. Najczęstszą przyczyną jest migotanie przedsionków i wady zastawkowe. Lek podaje się w takiej dawce, aby wskaźnik INR wynosił 2–3. Leczenie rozpoczyna się nie wcześniej niż w kilka dni od wystąpienia udaru. Przed rozpoczęciem leczenia należy skontrolować badaniem CT czy nie ma rozległego obrzęku i wtórnego ukrwotoczenia ogniska.

Ryzyko wystąpienia w trakcie terapii udaru krwotocznego wynosi około 2–4% i jest znacznie mniejsze niż udaru ponownego (5).

2. Leki antyagregacyjne

W zasadzie powinny być stosowane u wszystkich chorych z udarem niedokrwienym, którzy nie przyjmują antykoagulantów, w tym i u tych, którzy przebyli operacje tętnic szyjnych (wskazaniem jest zwężenie tętnicy powyżej 70%) lub mając udar na tle zatoru nie mogą przyjmować antykoagulantów (2, 7, 22, 23).

a. kwas acetylosalicylowy (Aspiryna). Lek podaje się w dawce 150–300 mg na dobę przez wiele lat po udarze. Wykazano, że zmniejsza ryzyko powtórnego udaru i innych chorób naczyniowych około 25%, a ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych o 14%.

- b. tiklopidyna – skuteczność terapeutyczna w dawce 2 razy dziennie 200 mg, jest nieznacznie większa niż aspiryny, zwłaszcza w pierwszym roku po udarze. Zalecana jest u tych chorych, u których występują objawy nietolerancji aspiryny, lub u tych u których mimo leczenia aspiryną występują ponowne incydenty naczyniowe. Ze względu na ryzyko neutropenii (1% przypadków) w pierwszych 3 miesiącach leczenia konieczne jest co 2 tygodnie monitorowanie składu morfologicznego krwi.
- c. Clopidogrel – związek o działaniu podobnym do tiklopidyny. Efekt terapeutyczny zbliżony jest do aspiryny we wtórnej profilaktyce udaru, ale nieznacznie lepszy w profilaktyce następstw miażdżycy tętnic obwodowych.
- d. Dipirydamol. Ostatnie badania wykazały, że dipirydamol w dawce 2 razy dziennie 200 mg (forma retard) łącznie z aspiryną 2×25 mg wykazuje dwukrotnie większą skuteczność w profilaktyce powikłań naczyniowych po udarze niż sama aspiryna i sam dipirydamol. Objawy niepożądane są zbliżone do obserwowanych przy leczeniu samą aspiryną.

Udar krwotoczny

Krwotok mózgowy jest przyczyną około 15% wszystkich udarów mózgu. Głównym czynnikiem ryzyka jest nadciśnienie tętnicze, anomalie naczyniowe, zwyrodnienie amyloidowe naczyń. Śmiertelność w krwotoku wynosi około 60% w ciągu 30 dni. Stosowane są leki zmniejszające obrzęk mózgu, ale wartość ich w udarze krwotocznym nie została potwierdzona. Podobnie jak w udarze niedokrwiennym nie powinno się gwałtownie obniżać ciśnienia krwi. Obszar krwotoku otoczony jest strefą niedokrwienia powstającą w wyniku obrzęku. Spadek ciśnienia powoduje poszerzenie tego obszaru (5).

Piśmiennictwo

1. Brainin M. Neurological acute stroke care: The role of European Neurology. Participants of the European Federation of Neurological Societies Task Force on neurological acute stroke. *Eur. J. Neurol.* 1997, 4, 435–441.
2. Caprie Steering Committ. A randomised blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996, 348, 1329–1339.
3. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997, 349, 1641–1649.
4. Castillo J., Davalos A., Toni D. (red). *Management of acute ischemic stroke.* Springer Verlag–Iberica, Barcelona, 1997.
5. Członkowski A., Członkowska A. (red).: *Diagnostyka i leczenie w neurologii.* IPiN, Warszawa 1992.
6. Diener H., Cunha L., Forbes C. i wsp.: European Stroke Prevention Study 2. DP and acetylosalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J. Neurol. Sci.* 1996, 143, 1–13.
7. Diener H-Ch. Antiplatelet drugs in secondary prevention of stroke: Lessons from recent trials. *Neurology* 1997, 49, Suppl. 4m S75–S81.

8. Donnan G.A., Davis S.M., Chambers B.R., i wsp.: Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995, 345, 578–579.
9. Hacke W. rtPA in acute ischemic stroke: European perspective. *Neurology* 1997, 49, Suppl. 4, S60–S62
10. Hommel M., Boissel J.P., Cornu C., i wsp.: Termination of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995, 345, 57.
11. 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.
12. Kaste M. Current therapeutic options for brain ischemia. *Neurology* 1997, 49, Suppl. 4, S56–S59.
13. Lees K.R. Cerestat and other NMDA antagonists. *Neurology* 1997, 49, Suppl. 4, S66
14. Lyden P.D., Grotta J.C., Levine S.R., i wsp.: TG. Intravenous thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 1997, 49, 14–29.
15. Meyer J.S., Gilroy J., Barnhart M.E., Johnson J.F. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism: randomized evaluation of intravenous streptokinase. In: Millikan CH, Siekert RG, Whismant JP, Red. *Cerebral Vascular Diseases. Fou Princeton Conference*, New York: Grune and Stratton, 1965, 200–213.
16. Morgenstern L.B. rtPA in acute ischemic stroke: the North American perspective. *Neurology* 1997, 49, Suppl. 4, S63–S65.
17. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995, 346, 1509–1514.
18. 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.
19. Pessin MS, Adams HP, Adams RJ, i wsp.: Acute interventions. *Stroke* 1997, 28, 7, 1518–1521.
20. Sacchetti M.L., Toni D., Fiorelli M., Argentino C., Fieschi C. The concept of combination therapy in acute ischemic stroke. *Neurology* 1997, 49, Suppl. 4, S70–S74.
21. Sandercock PAG, Belt AGM, Lindley RI, Slattery J. Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke: an overview of the completed randomised trials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1993, 56, 17–25.
22. Sandercock P., Tangkanakul C.: Very early prevention of stroke recurrence. *Cerebrovasc. Dis.* 1997, 7 (suppl. 1), 10–15.
23. Sivenius J., Puranen J. Antiplatelet therapy in secondary prevention of stroke. *CNS Drugs* 1997, 8, 39–50.
24. Wahlgren N.G. Pharmacological treatment of acute stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 1997, 7 (suppl. 3), 24–30.
25. Zeumer H, Freitag H.-J., Zanella F., i wsp.: Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke urokinase versus recombinant tissue plasminogen activate (rt-PA). *Neuroradiology* 1993, 35, 159–162.