

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 04.02.2014 • Zaakceptowano/Accepted: 18.02.2014

© Akademia Medycyny

Diagnostyka i leczenie chorych w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu

Early evaluation and treatment of patients with acute ischemic stroke

Radosław Kaźmierski

Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, SP ZOZ MSW w Poznaniu im. prof. L. Bierkowskiego



Streszczenie

Udar mózgu z medycznego i społecznego punktu widzenia stanowi jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Jest on trzecią co do częstości przyczyną zgonu w krajach rozwiniętych. Udar mózgu jest także trzecią przyczyną trwałego inwalidztwa lub skrócenia długości życia wyrażonego w standaryzowanych jednostkach „utruty lat życia w zdrowiu” (ang. disability-adjusted life-years – DALYs). W niniejszej pracy omówiono rekomendacje dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu. Omówiono także organizację pomocy przedszpitalnej i wczesnoszpitalnej w ostrej fazie udaru, uwzględniając działania medyczne zalecane w poszczególnych etapach pomocy udzielanej chorym z udarem mózgu. Uwzględniono przy tym wytyczne polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych zajmujących się chorobami naczyniowymi mózgu. Szczególnie wiele uwagi poświęcono leczeniu trombolitycznemu udaru przy pomocy rekombinowanego aktywatora plazminogenu (rtPA), wskazaniom do tego leczenia oraz przeciwwskazaniom. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 62-75.*

Słowa kluczowe: ostry udar mózgu, pomoc doraźna, pomoc przedszpitalna, reperfuzja, udar, tkankowy aktywator plazminogenu

Abstract

From medical and social point of view brain stroke is one of the most important health problem worldwide. Stroke is the third leading cause of death worldwide as well as third cause of severe disability in economically developed countries, measured in units of healthy life lost i.e. disability-adjusted life-years (DALYs). This paper outlines an overview of the current recommendations for evaluation and treatment of patients with acute ischemic stroke. The current guidelines for medical practitioners published by medical associations were discussed. Some general aspects of stroke care - from recognition of stroke, through pre-hospital and early hospital management as well as some detailed aspects of organization of stroke patients medical care were reported. The intravenous fibrinolytic therapy with the use recombinant plasminogen activator (rtPA) was discussed in greater detail, including inclusion and exclusion criteria for the therapy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 62-75.*

Keywords: acute cerebral infarction, emergency medical services, reperfusion, stroke, tissue plasminogen activator

Wstęp – skala problemu

Udar mózgu z medycznego i społecznego punktu widzenia stanowi jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych.

Jest on trzecią co do częstości przyczyną zgonu w krajach rozwiniętych. Rocznie z powodu udaru mózgu umiera na świecie według różnych szacunków od 4,6 do 5, 7 miliona osób [1].

W analizie epidemiologicznej powstałej z inicjatywy Banku Światowego i Światowej Organizacji Zdrowia stwierdzono między innymi, że w roku 2010 w USA udar mózgu odpowiadał za 6,1% wszystkich zgonów (większy udział wśród przyczyn zgonów odnotowano jedynie dla choroby niedokrwiennej serca (21,1%) oraz łącznie wszystkich chorób nowotworowych). Co bardzo istotne, udar stanowi też najczęstszą przyczynę ciężkiego (wymagającego opieki osób drugich) inwalidztwa u osób po 40. roku życia. W cytowanych powyżej badaniach udar mózgu był także trzecią przyczyną trwałego inwalidztwa lub skrócenia długości życia (ang. disability-adjusted life-years - DALYs). Warto zauważyć, że jeszcze w roku 1990 udar był piątą przyczyną DALYs [2].

Szacuje się, że obecnie na świecie żyje ponad 50 milionów osób po przebytym udarze mózgu [1,2]. W Polsce na udar mózgu zapada – zależnie od źródła i przyjętej metodologii - od około 60 tys. do 88,5 tys. osób na rok [1,3,4]. Na świecie zapadalność różni się także dość znacznie, zależnie od przyjętej metodologii analizy epidemiologicznej i regionu geograficznego, w większości krajów rozwiniętych mieści się ona w przedziale 100-200 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców na rok. Przyjmuje się, że w Polsce współczynniki zapadalności na udar mózgu wynoszą około 177/100 000 dla mężczyzn i 125/100 000 dla kobiet [1,3]. Choć ostatnio pojawiają się opinie, że liczba to może być wyższa o minimum 15% [4].

Śmiertelność wczesna (do 30 dni od wystąpienia udaru) systematycznie spada w ostatnich latach w krajach rozwiniętych, jednak zależnie od regionu waha się w dość szerokich granicach od 5% do 35% [5-9].

W Polsce w części wiodących ośrodków - dzięki wprowadzeniu opieki w wyspecjalizowanych oddziałach udarowych, także udało się zmniejszyć śmiertelność wczesną do około 10%. Jednak szacuje się, że w już w obserwacji rocznej umiera nawet od 30% do 50% chorych z udarem. Co nie mniej istotne, około połowa osób, które przeżyły udar mózgu nie osiąga

sprawności pozwalającej na samodzielne funkcjonowanie i wymaga stałej pomocy [1,4]. Zgon w udarach w dłuższej perspektywie czasowej wynika nie tylko z powikłań mózgowych (stanowią one jedynie połowę przyczyn zgonów), pozostałe przyczyny to skutki unieruchomienia (zapalenia płuc - 17%, posocznica - 6%, zatory tętnicy płucnej - 2%), w 23% przyczyną jest niewydolność krążenia, a u 2% przyczyną zgonu jest choroba nowotworowa [1,10].

Według prognoz epidemiologicznych rozpowszechnienie udarów będzie stopniowo narastało w kolejnych dekadach. Zakłada się, że do roku 2025 liczba nowych zachorowań zwiększy się nawet o 37-38% [11,12].

Przebycie udaru mózgu nie chroni przed kolejnym zachorowaniem, co więcej jest to silnym czynnikiem ryzyka kolejnego udaru. Ryzyko powtórnego wystąpienia udaru mózgu w ciągu roku wynosi 6-12%, a w perspektywie 5 lat 40-50%. W ciągu 2 lat od wystąpienia udaru 15% chorych doznaje zawału serca i 15% umiera z powodu powikłań naczyniowych [13].

Udar niedokrwienny jest najczęstszą postacią udarów mózgu i stanowi w populacji europejskiej około 80% wszystkich udarów (udary krwotoczne stanowią około 15% udarów, ponadto występują krwotoki podpajecznówkowe, udary żyłne czy też rzadsze (krwotoczne i niedokrwienne) udary rdzenia kręgowego).

Ze względu na pewien postęp w zakresie leczenia udarów niedokrwiennych, z jakim mamy (po latach zastoju w tej dziedzinie) do czynienia w ostatnich latach - w niniejszym artykule skoncentruję się na współczesnych zasadach leczenia udarów niedokrwiennych mózgowia.

Przyczyny udarów niedokrwiennych

Wśród przyczyn udarów niedokrwiennych możemy wymienić:

- Udary wynikające z choroby dużych naczyń (łuk aorty, tętnice szyjne, główne pnie naczyń mózgowych – tętnice mózgu środkowe, przednie, tylne, tętnice kręgowe i podstawna). Zmiany miażdżycowe najczęściej występują w miejscach podziału naczyń.
 - ✓ Mechanizm udaru w chorobie dużych naczyń to zatorowość tętniczo-tętnicza (w wyniku przemieszczenia z prądem krwi fragmentu blaszki miażdżycowej i/lub skrzepliny -

powstającej na powierzchni blaszki lub uszkodzonym śródbłonku - **do węższych odcinków układu naczyniowego i zablokowanie dopływu krwi** do unaczynionej przez to naczynie części mózgowia.

- ✓ Udar może wystąpić też w mechanizmie hemodynamicznym polegającym na zamknięciu naczynia przez blaszkę miażdżycową i/ lub skrzeplinę w miejscu jej powstania.
- ✓ Udary te stanowią 16-20% udarów niedokrwiennych
- Udary sercowopochodne (sercowo-zatorowe) w tym mechanizmie źródło materiału zatorowego znajduje się w sercu. Najczęściej przyczyną jest migotanie przedsionków (odpowiedzialne za około 45% wszystkich udarów sercowopochodnych).
Udary te stanowią 26-30% wszystkich udarów.
- Choroba małych naczyń (włóknienie i skłiwienie naczyń przesywających, czyli lipohialinoza) będąca przyczyną niedrożności lub istotnych zwężeń tętnic przesywających o średnicy 40-800 µm. Choroba małych naczyń jest przyczyną 16-20% wszystkich udarów.
- Udary o innej etiologii (należy tutaj pamiętać o niemiażdżycowych przyczynach udarów, częstsze z nich to udary związane z zapaleniem wsierdza, chorobami krwi (np. trombofilie), chorobami tkanki łącznej, zapaleniami naczyń, rozwarstwieniem **tętnic** (szyjnych, kręgowych), dysplazją włóknisto-mięśniową i szeregiem innych).
Stanowią one około 4% udarów.
- Udary o etiologii mieszanej lub trudnej do jednoznacznego ustalenia to 30-35% wszystkich udarów niedokrwiennych.

Jak widać z powyższego zestawienia, **przyczyny udarów mózgu są bardzo liczne**, heterogenne i nie zawsze związane z miażdżycą. Obecnie uważa się, że znanych jest około 150 możliwych przyczyn udaru mózgu [14].

Leczenie udarów niedokrwiennych

Niezależnie od przyczyny podstawową strategią leczenia udaru niedokrwiennego jest w pierwszej kolejności udrożnienie (rekanalizacja) zamkniętego lub krytycznie zwężonego naczynia oraz przywrócenie perfuzji (reperfuzja) w tym obszarze. (Należy zauwa-

żyć, że nie zawsze rekanalizacja jest równoznaczna ze skuteczną reperfuzją).

Szczegółowe zasady leczenia udaru w ostrej fazie, w tym leczenie jego powikłań i objawów towarzyszących, profilaktyki wtórnej i rehabilitacji oraz opieki pielęgniarskiej u chorych z udarem niedokrwiennym szczegółowo opisują wytyczne towarzystw naukowych - w oparciu o ściśle analizowane zasady „medycyny opartej na faktach” (Evidence Based Medicine). Najbardziej wartościowe wydają się pozycje uwzględniające uwarunkowania lokalne jak wytyczne Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (SChN PTN) [15,16] oraz uznane w świecie medycznym, często aktualizowane wytyczne amerykańskie - American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA) [17] oraz wytyczne European Stroke Organization [18].

Przedstawione poniżej – z konieczności skrótowo – wybrane zagadania dotyczące leczenia udaru w fazie ostrej oparte są w głównej mierze na Wytycznych Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego [15,16].

Ze względu na wymogi redakcyjne i ograniczoną objętość pracy poglądowej poniżej zasygnalizowano jedynie najczęściej występujące i najistotniejsze zagadnienia, których rozszerzenie znajdzie Czytelnik w bardziej kompleksowych opracowaniach [15-20].

■ Postępowanie przedszpitalne z chorym z podejrzeniem udaru mózgu

Zalecenie SChN PTN mówi, że *każdy chory z podejrzeniem udaru lub rozpoznany udarem powinien być jak najszybciej przewieziony do szpitala, a potwierdzenie rozpoznania jest wskazaniem do hospitalizacji na oddziale/pododdziale udarowym* [15].

W praktyce pacjent z podejrzeniem udaru powinien jak najszybciej zostać przetransportowany do ośrodka dysponującego oddziałem neurologii, w którego strukturze znajduje się oddział lub pododdział udarowy.

Ocena czy rzeczywiście mamy do czynienia z udarem mózgu oraz określenie jego typu z reguły jest w pełni możliwa dopiero w szpitalu dysponującym takim oddziałami. W warunkach polskich w przypadku stwierdzenia, że objawy ze strony układu nerwowego nie są związane z udarem, pacjent z reguły zostaje przyjęty do oddziału neurologii tego samego szpitala.

Zadaniem **dyspozytora** Centrum Powiadamiania Ratunkowego jest zidentyfikowanie objawów wskazu-

jących na możliwość wystąpienia udaru i jak najszybsze skierowanie zespołu wyjazdowego na miejsce zdarzenia. Na tym etapie niezwykle ważne jest unikanie zbędnych opóźnień gdyż efektywność leczenia swoistego zależy od tego, w jakim czasie po wystąpieniu udaru zostanie ono podjęte (Rycina 1). Powiedzenie „time is brain” („czas to mózg”) nabiera dziś, w dobie leczenia trombolitycznego, szczególnego znaczenia.

Proste skale oceny przedklinicznej, jak skala Cincinnati, skala FAST (Face-Arm-Speech Test) czy też The Los Angeles Motor Scale (LAMS) mogą być stosowane zarówno przez dyspozytorów (pierwsze dwie), jak i ratowników medycznych – pozwalają one na zwiększenie precyzji diagnostycznej w przypadku podejrzenia udaru.

Jeśli to możliwe, już na tym etapie ważne jest ustalenie czasu, w którym wystąpiły pierwsze objawy udaru. Jeżeli nie można ustalić godziny wystąpienia udaru, za początek udaru należy przyjąć ostatni moment, kiedy chory był widziany bez objawów (problem udaru podczas snu (*wake-up stroke*) zostanie omówiony w dalszej części).

Generalnie obowiązuje zasada, że w celu zapewnienia odpowiednio szybkiego transportu i odpowiedniego postępowania, wszystkie przypadki podejrzanego o udar mózgu (każde nagłe wystąpienie ogniskowego deficytu neurologicznego: osłabienia kończyn, zaburzeń mowy i innych z towarzyszącymi zaburzeniami świadomości lub bez) powinny być zgłaszane bezpośrednio do pogotowia ratunkowego bez konieczności wcześniejszej konsultacji lekarskiej [15].

▪ Zespół Wyjazdowy Ratownictwa Medycznego

Na miejscu zdarzenia bardzo ważna rola przypada ratownikowi medycznemu (lub lekarzowi - zależnie od typu zespołu). Dla przebiegu dalszego leczenia istotne jest w szczególności:

- Ustalenie początku objawów z wywiadu od chorego/chorej (jeżeli jest to możliwe) lub od świadków, członków rodziny, współmieszkańców (szczególnie jest to ważne, jeśli pacjent ma zaburzenia mowy lub świadomości). Uzupełnienie wywiadu od świadków może być decydujące dla dalszych decyzji terapeutycznych. W szczególnym przypadku, jakim jest wystąpienie udaru rano po obudzeniu (ang. *wake-up-stroke*) z reguły chory nie może stwierdzić czasu wystąpienia udaru, warto wtedy spytać domowników czy np. nie zauważyli, że chory - u którego później stwierdzono niedo-

wład połowiczny – wstawał nad ranem do łazienki i poruszał się wtedy sprawnie. Postępowanie takie pozwala na szybkie ustalenie czy chory znajduje się w tzw. oknie terapeutycznym do leczenia swoistego udaru niedokrwinnego.

- Wywiad odnośnie **schorzeń współistniejących**.
- Przebyte choroby, zabiegi operacyjne.
- Ustalenie jakie leki, i w jakich dawkach chory/chora pobiera.
- Zapisanie na karcie ratownictwa telefonu do osoby znającej pacjenta i jego problemy zdrowotne (optymalnie współmałżonka, opiekuna, w przypadku osób młodszych - rodzica itp.).
- Należy także – jeśli jest taka możliwość – poprosić o szybkie zgłoszenie się do szpitala opiekuna lub utrzymywania przez niego kontaktu telefonicznego z lekarzem oddziału udarowego w razie takiej konieczności. Należy pamiętać, że udar mózgu jest specyficzną jednostką chorobową, gdzie nawet do 50% chorych po wystąpieniu pierwszych objawów choroby nie będzie mogła podać wystarczającego wywiadu chorobowego z powodu zaburzeń mowy (afazji, rzadziej bardzo nasilonej dyzartrii) lub zaburzeń świadomości.
- Uprzedzenie telefoniczne ośrodka udarowego o transporcie chorego: część ośrodków dysponuje tzw. telefonami udarowymi, w które wyposażony jest lekarz dyżurny oddziału, w takiej sytuacji ratownik lub wcześniej dyspozytor może powiadomić oddział o fakcie skierowania chorego, skraca to czas potrzebny na niezbędne przygotowanie sprzętu (szczególnie w zakresie neuroobrazowania) i badań dodatkowych.

Transport do szpitala powinien być możliwie szybki, jeśli odległość nie jest duża i nie ma wskazań medycznych nie zaleca się podawania leków.

Zadania zespołu ratownictwa medycznego obejmują:

- ocenę i postępowanie zgodne ze znanymi zasadami „ABC”;
 - pomiar ciśnienia krwi, monitoring serca;
 - podawanie tlenu, jeśli to konieczne, tak aby utrzymać saturację O₂ ponad 94%;
 - oznaczenie poziomu glukozy we krwi;
 - założenie wenflonu do żyły z powolnym wlewem 0,9% roztworu soli fizjologicznej;
 - zmniejszenia nadciśnienia śródczaszkowego - prostą metodą jest uniesienie głowy chorego o 30°.
- Nie należy** natomiast:

- obniżać ciśnienia tętniczego (chyba, że przekracza 220/120 mmHg, w przypadku przedłużającego się transportu, i na wyraźne zlecenie lekarza); (zespół ratownictwa medycznego w Polsce nie dysponuje metodami neuroobrazowania, wobec czego nie może z dużą dozą pewności określić docelowych wartości ciśnienia tętniczego, które **różnią się w udarze** krwotocznym, niedokrwiennym i niedokrwiennym kwalifikowanym do leczenia trombolitycznego. Testy z małymi tomografami komputerowymi umieszczonymi w karetkach przeprowadzane są w wybranych ośrodkach np. w Niemczech, wstępne wyniki są dobre, postępowanie takie istotnie skraca czas do zastosowania trombolizy [21,22]);
- podawać dużych ilości lub szybkich wlewów płynów infuzyjnych;
- podawać płynów zawierających dekstrozę lub glukozę (z wyjątkiem wyraźnych wskazań, jak hipoglikemia);
- podawać leków doustnych (chorzy z udarem często mają zaburzenia połykania, w oddziałach udarowych nie podaje się leków czy pokarmów drogą doustną przed przeprowadzeniem badania połykania (schemat takiej próby przedstawiono szczegółowo w Wytycznych SChN PTN str. S114 [15]);
- nie należy też opóźniać transportu do szpitala.

■ Postępowanie wczesnoszpitalne

Chorzy z podejrzeniem udaru powinni być traktowani jak osoby w stanie bezpośredniego zagrożenia życia, podobnie jak to ma miejsce w przypadku zawału serca. W szpitalach dysponujących oddziałami udarowymi wskazane jest opracowanie algorytmu postępowania i wzorów dokumentacji pozwalającej na unikanie wszelkich opóźnień wewnątrzszpitalnych. Podstawowym parametrem warunkującym skuteczność leczenia jest czas od zachorowania do rozpoczęcia leczenia; w szpitalu takim parametrem jest „czas od drzwi do igły” (ang. *time door-to-needle*) - przez co rozumie się czas od przybycia do szpitala do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego. W tym przypadku ważne jest opracowanie dobrych metod współpracy z działami radiologii, laboratorium oraz innymi specjalistami (np. poprzez systemy priorytetowych zleceń lekarskich na hasło „Udar” itp.). Wagę problemu podkreśla fakt, że AHA/ASA opracowały zalecenie odnośnie czasu, jaki powinny zająć poszczególne etapy działań medycznych w izbie przyjęć lub oddziale

ratunkowym (Emergency Department, ED). Szczegóły podano w tabeli I.

Tabela I. Czas poświęcony kolejnym etapom diagnostyki i leczenia w ostrej fazie udaru niedokrwiennego [17]

Table I. Emergency Department - Based Care

Działanie	Czas
Od drzwi do oceny przez lekarza ED	≤ 10 minut
Od drzwi do przybycia zespołu udarowego	≤ 15 minut
Od drzwi do rozpoczęcia badania tomografii komputerowej	≤ 25 minut
Od drzwi do oceny badania tomografii komputerowej	≤ 45 minut
Od drzwi do rozpoczęcia podawania rtPA	≤ 60 minut
Od drzwi do przyjęcia do oddziału udarowego	≤ 3 godziny*

* W warunkach polskich często po wstępnym badaniu dalsze etapy przeprowadza się w oddziałach udarowych, do których przyjęcie następuje zaraz po wykonaniu badań neuroobrazowych.

Jak widać, standardy amerykańskie zakładają, że chory musi być w szpitalu co najmniej na godzinę przed upływem czasowego „okna terapeutycznego”.

Do zadań zespołu ratowniczego szpitalnego oddziału ratunkowego należy m.in. założenie kontaktu do żyły (w przypadku przewidywanego leczenia trombolitycznego optymalnie dwóch), badanie ciśnienia krwi, badanie EKG, pobranie krwi do badań laboratoryjnych, badanie saturacji O₂ metodą pulsoksymetrii.

Niezbędnym i jednym z najbardziej istotnych – oprócz badania podmiotowego i przedmiotowego pacjenta - jest badanie neuroobrazowe, które powinno być wykonane możliwie wcześnie (tabela II). Obecnie we wczesnej diagnostyce udaru stosuje się różne metody obrazowania – najczęściej wykonuje się badanie tomografii komputerowej (KT) **głowy bez kontrastu**. **W pierwszych godzinach po wystąpieniu udaru zmiany niedokrwiennie najczęściej nie są jeszcze widoczne. Tylko w części przypadków widoczne są tzw. wczesne objawy udaru** jak: zmniejszenie gęstości jądra soczewkowatego po stronie udaru, zatarcie hiperdensji torebki wewnętrznej, zatarcie granicy istota biała/szara mózgu, efekt masy, zatarcie granic wyspy i ważny objaw, jakim jest wzmocnienie hiperdensji tętnicy środkowej mózgu. Ich ocena wymaga dość

dużego doświadczenia i „opatrzenia się” w tego typu obrazach KT.

Natomiast krwotok mózgowy widoczny jest praktycznie natychmiast – wobec czego badanie KT pozwala na rozpoznanie udaru niedokrwiennego przez wykluczenie – szczególnie krwotoku, a czasem guza.

Niektóre ośrodki stosują metodę perfuzji KT i angiografii KT, co pozwala na znacznie lepszy wgląd w możliwe przyczyny i rozległość udaru, ale wiąże się z podawaniem kontrastu i naświetlaniem chorego, a także dyspozycyjnym, znającym tę metodykę sprawnym zespołem.

Znacznie lepszy wgląd w patologię udaru daje badanie rezonansu magnetycznego (MRI) – nowoczesne skanery o krótkich czasach akwizycji, pozwalają na przeprowadzenie badania bez zbędnego wydłużania czasu. Najbardziej przydatna jest sekwencja ograniczenia (restrykcji) dyfuzji – DWI (*diffusion-weighted imaging*), jest ona stosowana w ocenie świeżego zawału, w tej sekwencji zmiany niedokrwienne są (najczęściej) widoczne już po kilkunastu minutach od ich wystąpienia. Wytyczne SChN PTN mówią, że *badanie MRI z opcją DWI jest najczulszą i najbardziej swoistą metodą obrazowania wczesnych zmian niedokrwiennych* [15]. Należy jednak pamiętać, że metoda ta nie obrazuje ściśle biorąc martwicy mózgu, ograniczenie dyfuzji może być obecne także w dłuższej trwających (szczególnie ponad 4 godziny) przemijających niedokrwiennych mózgu, a w rzadkich przypadkach w ewidentnym udarze ograniczenie dyfuzji może z kolei być nieobecne

w fazie ostrej. Pozostałe sekwencje wykorzystywane w diagnostyce fazy ostrej to, FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*), T2, T1, ADC (*apparent diffusion coefficient*) oraz stosowane w celu wykluczenia zmian krwotocznych - gradient Echo i SWI (*susceptibility weighted imaging*), a także opcjonalnie angio-MR (*Magnetic resonance angiography*). Aktualne stanowisko PTN zrównuje metody KT i MRI przy wykluczaniu krwotoku mózgowego, mówiąc: *badanie MRI echo gradient mózgu jest równie czułe jak KT w różnicowaniu udaru niedokrwiennego i krwotocznego* [15]. Natomiast, wykonanie i ocena badania perfuzyjnego są bardziej skomplikowane. Badanie to wymaga podania kontrastu, z tego względu stosowane jest rzadziej.

Zagadnienie badań obrazowych w ostrej fazie udaru jest złożone i wymaga doświadczenia. Obecnie w różnych ośrodkach stosowane są różne metody tych badań.

Omówienie nawet skrótowe zagadnień związanych z neuroobrazowaniem udaru znacznie przekracza ramy tej pracy. Zainteresowany czytelnik znajdzie bardziej dokładne informacje w licznych monografiach i pracach przeglądowych z tego zakresu [23 – 26].

Cenne w zakresie oceny naczyń jest także badanie ultrasonograficzne Doppler Duplex tętnic szyjnych i kręgowych oraz badanie przezczaszkowe dopplerowskie lub dupleks z kodowaniem przepływu w kolorze (TCCS), jednak należy pamiętać, że wykonanie badania nie może opóźnić podjęcia leczenia. Jeżeli badanie ultrasonograficzne naczyń wykonujemy po podjęciu

Tabela II. Badania pomocnicze, które powinny być wykonane u osoby z podejrzeniem udaru mózgu wg SChN PTN [15]

Table II. Evaluation of a Patient With Suspected Acute Ischemic Stroke

U osoby z podejrzeniem udaru mózgu powinny być wykonane badania pomocnicze:
a) u wszystkich chorych: <ul style="list-style-type: none"> – badanie obrazowe – KT lub MR, w miarę możliwości z opcją angiografii, – EKG, – badania laboratoryjne (morfologia z rozmazem i liczba płytek krwi, koagulogram, stężenia elektrolitów i glukozy w surowicy, białko C-reaktywne lub OB, biochemiczne wskaźniki czynności wątroby i nerek), – RTG klatki piersiowej, jeżeli nie było wykonywane w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
b) w razie wskazań: <ul style="list-style-type: none"> – badanie ultrasonograficzne metodą duplex tętnic zewnątrzczaszkowych i wewnątrzczaszkowych, – MRI techniką dyfuzyjną i perfuzyjną lub perfuzyjna CT, – cyfrowa angiografia subtrakcyjna, – echokardiografia (przezskłatkowa i/lub przezprzełykowa), – 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera, – całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM), – pulsoksymetria i gazometria krwi tętnicznej, – nakłucie łądźwiowe, – EEG, – przesiewowe badanie toksykologiczne.

Tabela III. Wytyczne Sekcji Chorób Naczyniowych PTN z 2013 r. dotyczące leczenia udaru niedokrwiennego za pomocą rtPA [15,16]

Table III. Recommendations of Polish Neurological Association for the treatment of ischemic stroke with intravenous rtPA [15,16]

1. Tromboliza dożylna z użyciem rt-PA w dawce 0,9 mg/kg m.c. (maksymalnie 90 mg) – 10% w bolusie i 90% we wlewie ciągłym w ciągu godziny – powinna być stosowana u chorych ze świeżym udarem niedokrwiennym mózgu i spełniających kryteria leczenia, jeżeli od wystąpienia objawów nie minęło więcej niż 4,5 godz. Leczenie powinno być rozpoczęte możliwie jak najszybciej.
2. Tromboliza dożylna z użyciem rt-PA może być stosowana u niektórych pacjentów pomiędzy 4,5 a 6 godz. od wystąpienia objawów udaru niedokrwiennego, po wzięciu pod uwagę spodziewanych korzyści i zagrożeń.
3. Zarówno wiek powyżej 80 lat, jak i niewielki lub duży deficyt neurologiczny nie są przeciwwskazaniami do leczenia trombolitycznego.

leczenia – może ono służyć do rozpoznania czynników ryzyka istotnych w profilaktyce wtórnej.

W tabeli II podsumowano badania, które należy wykonać przy przyjęciu do oddziału udarowego.

W badaniu przedmiotowym zaleca się używanie skal klinimetrycznych, najczęściej wykorzystuje się skalę NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).

Jak wspomniano powyżej, całość postępowania powinna uwzględniać wskazania ze szczególnym uwzględnieniem tzw. okna czasowego do trombolizy.

▪ Leczenie swoiste udaru niedokrwiennego

Najbardziej efektywną metodą leczenia udarów niedokrwiennych mózgu jest obecnie **tromboliza przy pomocy rekombinowanego aktywatora plazminogenu** (rtPA, alteplaza, *Alylise*), jest to jedyna metoda o wykazanej skuteczności w leczeniu ostrej fazy udaru niedokrwiennego.

W tabeli III zebrano zaktualizowane Wytyczne Sekcji Chorób Naczyniowych PTN z 2013 r. dotyczące dawkowania, czasu do rozpoczęcia terapii oraz wydłużenia czasowego „okna terapeutycznego” do leczenia rtPA.

Leczenie przy pomocy rtPA do 3 godz. pozwala zmniejszyć grupę pacjentów niesprawnych o 13-15% (z 55% do 40%) oraz zmniejszyć wskaźnik śmiertelności wczesnej o 6% (z 17% z 11%). Wydłużenie okna terapeutycznego do 4,5 godziny zwiększa o kolejne 7% szanse na odzyskanie pełnej sprawności (definiowane jako 0 lub 1 pkt w zmodyfikowanej skali Rankina (mR)) [15,17,27,28].

Nie do przecenienia jest wpływ czasu od wystąpienia udaru do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego na jego wynik. W badaniu Hacke i wsp. (2004) leczenie rtPA do 1,5 godziny od wystąpienia udaru było związane z prawie 3-krotnie większą w stosunku

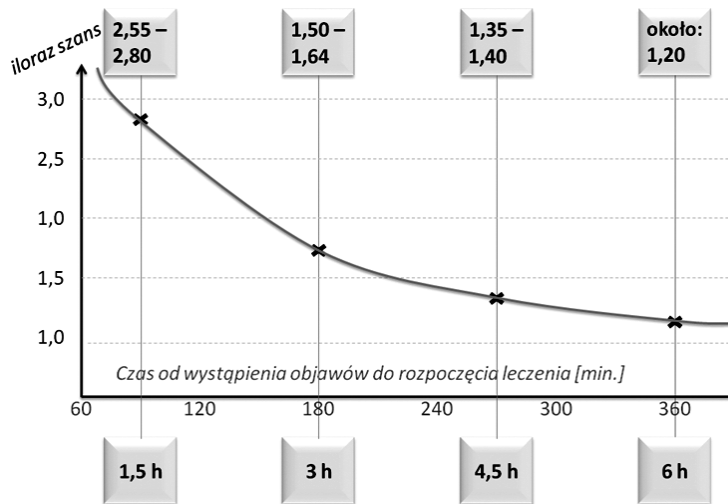
do placebo szansą na remisję objawów (iloraz szans = 2,81; 95% przedział ufności - CI, 1,75-4,50), leczenie rozpoczęte w okresie od 1,5 do 3 godzin związane było z ilorazem szans na powodzenie ponad 1,5 (1,55; 95% CI, 1,12-2,15), niższy iloraz szans na korzystny efekt leczenia związany był z leczeniem przedziale czasowym 3 do 4,5 godziny (iloraz szans 1,40 (95% CI; 1,05-1,85) w porównaniu do placebo [29].

Rycina 1 obrazuje jak zmniejszają się szanse na powodzenie terapii wraz z upływem czasu od wystąpienia udaru do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego, podając wyniki różnych badań [27-29]. Leczenie w czasie 4,5 do 6 godzin związane jest z ilorazem szans około 1,2, jest ono trudniej porównywalne ze względu na zastosowanie nieco innych kryteriów powodzenia terapii (punktacja w skali mR 0-3 *versus* 4-6) i zależnie od przyjętej metodyki wynik może się nieco różnić.

Obecnie w Polsce leczenie trombolityczne stosuje się do 4,5 godziny (warunkowo w wybranych przypadkach zalecenia SChN PTN dopuszczają leczenie do 6 godzin od wystąpienia objawów (tabela III) [15,16]; jednak należy dodać, że zalecenie o „oknie czasowym” do 6 godzin nie jest umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

W Polsce nie różnicuje się (tak jak np. w USA) wskazań do leczenia rtPA oddzielnie dla chorych leczonych do 3 godzin i od 3 do 4,5 godziny [15-17].

W tabeli III podano, że korzyści z leczenia rt-PA odnoszą osoby w wieku powyżej 80. roku życia. Jednak należy zaznaczyć, że skuteczność leczenia zmniejsza się szczególnie po 90. roku życia, i w leczeniu osób w wieku podeszłym należy indywidualnie rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. (Np. wytyczne AHA/ASA podają wiek >80 lat jako względne przeciwwskazanie do leczenia rtPA w wydłużonym oknie czasowym od 3 do 4,5 godziny) [17]. Korzyści odnoszą też osoby zarówno z klinicznie



Rycina 1. Zależność pomiędzy czasem od wystąpienia udaru do rozpoczęcia leczenia rtPA a jego wynikiem (podano iloraz szans na uzyskanie bardzo dobrego wyniku leczenia w stosunku do placebo). Szczegóły w tekście.

Figure 1. Relation between time from stroke onset to rtPA treatment and outcomes (HR for very good outcome)

nasilonym (≥ 20 punktów w skali *National Institutes of Health Stroke Scale* - NIHSS), jak i niewielkim zespołem neurologicznym (≤ 5 punktów NIHSS) [30]. Leczenie chorych z niewielkim nasileniem objawów, z 4-5 pkt w skali NIHSS, jest uzasadnione w przypadku występowania objawów zagrażających inwalidztwem (np. afazja). Innym argumentem za leczeniem tych chorych jest fakt, że u znacznej części chorych punkcją 4-6 stan neurologiczny pogarsza w następnych godzinach już po wyjściu z „okna terapeutycznego”. Ponadto skala NIHSS jest mniej czuła w przypadku udarów z tylnego kręgu unaczynienia, które mogą być niedoszacowanie.

Tabela IV podaje za standardami SChN PTN [15,16] wskazania i przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego – na podstawie protokołu SITS-MOST [31] (Patrz także aktualizacja - tabela III).

Kwestia leczenia antykoagulantami chorych z migotaniem przedsionków jest często spotykana w fazie ostrej udaru. Obecnie wiadomo, że leczenie antagonistą witaminy K (warfaryną, acenokumarolem), o ile wskaźnik INR jest równy lub niższy 1,7, nie zwiększa istotnie ryzyka powikłań trombolizy i śmiertelności, nie wpływa także na odległy efekt leczenia [15,32].

Dobra organizacja pracy pozwala na zwiększenie liczby leczonych trombolitycznie, w naszym ośrodku w ostatnich 3 latach liczba ta wynosi od 24 do 27% wszystkich chorych z udarem niedokrwiennym.

Główne przyczyny nie stosowania leczenia trombolitycznego to zbyt późne przybycie chorego od szpitala lub występowanie przeciwwskazań do takiego leczenia.

Szereg odpowiedzi na bardziej szczegółowe pytania odnośnie konkretnych sytuacji klinicznych znajdzie Czytelnik w monografii autorstwa P. Sobolewskiego i J. Wojczal oraz w wytycznych SChN PTN i AHA/ASA [4,15-17].

▪ Udar nad ranem po obudzeniu się

Jeśli nie można ustalić dokładnego czasu zachorowania, przyjmuje się, jako czas wystąpienia udaru moment, kiedy chory był widziany po raz ostatni. W praktyce zdarza się to często, gdy udar wystąpi w nocy i oznacza z reguły przekroczenie „czasowego okna terapeutycznego”. Szacuje się, że zależnie od badanej populacji od 14,3% do 29,6% wszystkich udarów niedokrwiennych mózgu stwierdza się po obudzeniu [33,34]. Większość udarów „po obudzeniu się” występuje nad ranem, wobec czego u znacznej

Tabela IV. Kryteria kwalifikacji do dożylnego leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu przy pomocy rtPA (wg SChN PTN 2012) [15]

Table IV. Inclusion and Exclusion Criteria of Patients With Ischemic Stroke For IV rtPA Treatment (According to SChN PTN 2012) [15]

Kryteria włączenia:
• wiek 18–80 lat*
• kliniczne rozpoznanie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu z istotnym deficytem neurologicznym
• wykluczenie krwawienia śródczaszkowego w badaniu CT lub MRI
• czas od wystąpienia objawów udaru mózgu nie dłuższym niż 4,5 godz.
• czas trwania objawów co najmniej 30 min bez znaczącej poprawy przed leczeniem
• objawy muszą być różnicowane z epizodem uogólnionego niedokrwienia mózgu (np. omdlenie), napadem drgawkowym i atakiem migreny oraz hipoglikemii
Kryteria wyłączenia:
• krwotok śródmózgowy w badaniu neuroobrazującym (CT lub MRI)
• czas trwania objawów dłuższy niż 4,5 godz.
• niewielki lub szybko ustępujący przed włączeniem leczenia deficyt neurologiczny**
• udar mózgu oceniany jako ciężki w badaniu przedmiotowym (np. > 25 pkt w skali NIHSS) lub stwierdzany w badaniu CT, albo MRI rozległy obszar niedokrwienności**
• udar mózgu rozpoczynający się napadami drgawkowymi**
• kliniczne objawy krwotoku podpajęczynówkowego, nawet bez stwierdzanych charakterystycznych zmian w badaniu CT
• leczenie heparyną w ciągu 48 godz. poprzedzających wystąpienie udaru mózgu oraz czas aPTT dłuższy niż górna granica normy laboratorium
• wcześniej przebyty udar mózgu u chorego ze współistniejącą cukrzycą**
• wcześniej przebyty udar mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy**
• liczba płytek krwi mniejsza niż 100 000/mm ³
• ciśnienie tętnicze skurczowe > 185 mmHg lub rozkurczowe > 110 mmHg, które nie ulega obniżeniu po podaniu labetalolu, urapidylu lub innego leku podawanego dożylnie
• glikemia < 50 mg/dl (2,8 mmol/l) lub > 400 mg/dl (22,2 mmol/l)
• skaza krwotoczna
• doustne leczenie przeciwkrzepliwie, np. warfaryna lub acenokumarol, powodujące wzrost wskaźnika INR powyżej 1,7
• czynne bądź niedawno przebyte krwawienie zagrażające życiu
• przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe lub podejrzenie świeżego krwawienia wewnątrzczaszkowego
• podejrzenie krwotoku podpajęczynówkowego oraz stan po przebyłym krwotoku podpajęczynówkowym
• przebyte lub czynne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (np. choroba nowotworowa, tętniak, przebyte zabiegi operacyjne z otwarciem czaszki lub kręgosłupa)**
• retinopatia krwotoczna, np. w przebiegu cukrzycy (zaburzenia widzenia mogły wskazywać na retinopatię krwotoczną)
• ostatnio (w ciągu 10 poprzedzających dni) przebyty urazowy zewnętrzny masaż serca, poród, ostatnio przebyte nukacje naczynia krwionośnego niedostępnego dla ucisku (np. żyły podobojczykowej lub szyjnej)
• bakteryjne zapalenie wsierdza, zapalenie osierdza
• ostre zapalenie trzustki
• udokumentowana choroba wrzodowa przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy, żylaki przełyku, tętniak, malformacja tętniczo-żylna
• nowotwór o dużym ryzyku krwawienia
• ciężka choroba wątroby z niewydolnością, marskością lub nadciśnieniem wrotnym
• duży zabieg operacyjny lub rozległy uraz w ciągu ostatnich 3 miesięcy

* W Polsce przepisy rejestracyjne zezwalają na stosowanie u osób powyżej 80 lat.

** Należy traktować jako przeciwwskazanie względne, leczenie można rozważyć po uwzględnieniu spodziewanych korzyści i możliwych działań niepożądanych.

części tych chorych istnieje realna szansa, że w chwili obudzenia się są jeszcze ciągle w „oknie terapeutycznym” dla leczenia trombolitycznego. W związku z tym podejmowane są próby leczenia tych chorych w oparciu o obraz MRI. Wykorzystuje się tutaj różnice w czasie pojawiania się zmian niedokrwiennych w poszczególnych sekwencjach MR jak badanie dyfuzyjne (DWI) i FLAIR. Wstępne próby stosowania trombolizy dożyłnej u tych chorych dają obiecujące wyniki [35].

▪ Uwagi na temat prowadzenia chorego w ostrej fazie udaru

Powikłania ogólnoustrojowe w udarze niedokrwiennym są częste i wymagają oddziaływań medycznych w zespołach wielospecjalistycznych [20]. Najistotniejsze z nich wymieniono w tabeli V.

Tabela V. Ogólnoustrojowe powikłania u chorych w ostrej fazie udaru [20]

Table V. Medical complications after stroke

• Powikłania razem: 29-95% [57%]
• Zakażenia dróg moczowych: 6-30% [28%]
• Depresja: 5-25% [15%]
• Upadki 2-25% [13%]
• Zakażenia dróg oddechowych: 4-22% [11%] - w tym zapalenie płuc – 3,5%
• Niewydolność krążenia: 2-11% [5%]
• Krwawienia z przewodu pokarmowego: 3-5% [4%]
• Zakrzepica żył kk. dolnych: 0,2-4%
• Zatorowość płucna 0,6-1%

(w nawiasach kwadratowych podano wartości średnie)
(wg Kumar S et al. Lancet Neurology 2010;9:105-118)

Leczenie nadciśnienia stanowi istotny problem w ostrej fazie udaru niedokrwiennego, i o ile w udarze krwotocznym dążymy do dość szybkiego obniżenia zbyt wysokiego ciśnienia krwi, to w udarze niedokrwiennym sprawa jest bardziej złożona. Analizy kliniczne wskazują, że największą śmiertelność i najniższy stopień odzyskania sprawności stwierdza się u chorych zarówno z bardzo niskim, jak i bardzo wysokim ciśnieniem (poniżej 120/80 mmHg oraz powyżej 220/120 mmHg). Natomiast chorzy z ciśnieniem wyższym niż uważane za prawidłowe mają najlepsze wyniki leczenia. W badaniu Castillo i wsp. stwierdzono, że optymalne ciśnienie skurczowe w pierwszej dobie udaru zawiera się w przedziale 160-200 mmHg, a rozkurczowe 90-110 mmHg [36]. Inne badanie wykazało, że optymalne ciśnienie tętnicze jest o około 10 - 20 mmHg niż-

sze u osób bez nadciśnienia w wywiadzie. W kolejnym badaniu [37] optymalne ciśnienie skurczowe w ostrej fazie udaru niedokrwiennego wynosiło 160 mmHg (150-170 mmHg), a rozkurczowe 100-110 mmHg.

Wytyczne SChN PTN [15] dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego przedstawiono w tabeli VI.

Oczywiście w przypadku podjęcia decyzji o leczeniu trombolitycznym należy doprowadzić jego wartości do zalecanych, jak najszybciej przed włączeniem rtPA (tabela IV i VI).

Należy pamiętać, że nadciśnienie jest najsilniejszym pojedynczym czynnikiem ryzyka udaru, lecz należy je leczyć przed pierwszym (lub kolejnym) udarem, w ramach profilaktyki pierwotnej (lub wtórnej). We wczesnych fazach udaru możliwość wygenerowania perfuzji mózgowej poprzez zwężone naczynia oraz (co bardzo istotne) uruchomienia całego systemu krążeń obocznych - warunkuje utrzymywanie czasowej strefy zmniejszonej perfuzji wystarczającej jednak do utrzymania neuronów w stanie odwracalnej jeszcze hipoksji. Brak możliwości rozwinięcia choćby ograniczonej perfuzji mózgowej w strefie niedokrwienia - warunkuje szybką martwicę tkanki nerwowej mózgowia. Bardziej szczegółowy opis zjawisk zachodzących w stanie niedokrwienia znajdzie czytelnik w opracowaniach monograficznych [38].

W ostatnich latach zwraca się także uwagę nie tylko na bezwzględne wartości ciśnienia tętniczego, wykazano również, że zbyt duże wahania ciśnienia w pierwszych dniach po wystąpieniu udaru mogą mieć negatywny wpływ na procesy perfuzji mózgowej i wynik leczenia [39].

Należy pamiętać, że u chorych niekwalifikujących się do leczenia trombolitycznego - początkowa redukcja ciśnienia tętniczego (SBP lub/i DBP) powinna wynosić ≤ 20% wartości wyjściowej na dobę. Zalecenia odnośnie leczenia nadciśnienia w ostrej fazie udaru podano w tabeli 6.

Należy także pamiętać, że podwyższone stężenie glukozy zmienia strukturę fibryny i niekorzystnie wpływa na efekty trombolizy, dlatego też zgodnie z wytycznymi PTN: *Hiperglikemia powinna być leczona insuliną, jeżeli stężenie glukozy w surowicy przekracza 10 mmol/l (180 mg/dl)* [15].

▪ Powikłania leczenia trombolitycznego

Wśród możliwych powikłań leczenia rtPA najgroźniejszym jest wtórne ukrwotoczenie udaru

Tabela VI. Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z udarem niedokrwiennym (wg Wytycznych SChN PTN [15])

Table VI. Treatment of Arterial Hypertension in Acute Ischemic Stroke Patients (according to SChN PTN recommendations)

<ul style="list-style-type: none"> • SBP \leq 220 mmHg i DBP \leq 120 mmHg - nie leczyć z wyjątkiem sytuacji, w której współistnieją: <ul style="list-style-type: none"> - rozwarstwienie aorty - świeży zawał serca - obrzęk płuc - encefalopatia nadciśnieniowa - ostra niewydolność nerek
<ul style="list-style-type: none"> • SBP > 220 mmHg i/lub DBP 121-140 mmHg - obniżać ciśnienie do wartości \leq 220 mmHg dla SBP i \leq 120 mmHg dla DBP (w przypadku nieskuteczności jednego leku można dodatkowo zastosować inny): <ul style="list-style-type: none"> - urapidyl 10-50 mg <i>i.v.</i> w bolusie, następnie w razie potrzeby 9-30 mg/h we wlewie ciągłym - labetalol 10-20 mg <i>i.v.</i> przez 1-2 min; można powtarzać co 10 min do maksymalnej dawki 300 mg - nikardipina 5 mg/h <i>i.v.</i> we wlewie ciągłym; co 5-15 min dawkę można zwiększać o 0,25 mg/h (maksymalna dawka 15 mg/h), aż do uzyskania pożądanego efektu - wtedy zmniejszyć do 3 mg/h
<ul style="list-style-type: none"> • DBP > 140 mmHg: <ul style="list-style-type: none"> - nitroprusydek sodu w dawce 0,5 μg/kg mc./min we wlewie ciągłym <i>i.v.</i> z ciągłym monitorowaniem ciśnienia tętniczego - nitrogliceryna 5 mg <i>i.v.</i>, a następnie 4 mg/h <i>i.v.</i> we wlewie ciągłym
<p>Chorzy zakwalifikowani do leczenia trombolitycznego przy ciśnieniu > 185/110 mmHg:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • przed leczeniem rt-PA: <ul style="list-style-type: none"> - urapidyl 10-50 mg <i>i.v.</i> w bolusie lub - labetalol 10-20 mg <i>i.v.</i> przez 1-2 min, lub - nikardipina 5 mg/h <i>i.v.</i> we wlewie ciągłym; co 5-15 min dawkę można zwiększać o 0,25 mg/h (maksymalna dawka 15 mg/h), aż do uzyskania pożądanego efektu - wtedy zmniejszyć do 3 mg/h
<ul style="list-style-type: none"> • w trakcie leczenia pomiar ciśnienia tętniczego u wszystkich pacjentów co 15 min przez 2 h, następnie co 30 min przez 8 h, później co 1 h przez 16 h: <ul style="list-style-type: none"> - jeśli SBP > 185 mmHg lub/i DBP > 110 mmHg (jeden z poniższych), to: <ol style="list-style-type: none"> a) urapidyl 10-50 mg <i>i.v.</i> w bolusie, następnie w razie potrzeby 9-30 mg/h <i>i.v.</i> we wlewie ciągłym b) labetalol 10 mg <i>i.v.</i> przez 1-2 min, następnie w razie potrzeby: <ol style="list-style-type: none"> 1) 10-20 mg <i>i.v.</i> co 10-20 min do maksymalnej dawki 300 mg lub 2) wlew ciągły <i>i.v.</i> 2-8 mg/min - jeśli SBP > 230 mmHg lub/i DBP 121-140 mmHg (jeden z poniższych), to: <ol style="list-style-type: none"> a) urapidyl 10-50 mg <i>i.v.</i> w bolusie, następnie w razie potrzeby 9-30 mg/h <i>i.v.</i> we wlewie ciągłym b) labetalol 10 mg <i>i.v.</i> przez 1-2 min, następnie w razie potrzeby: <ol style="list-style-type: none"> 1) 10-20 mg <i>i.v.</i> co 10-20 min do maksymalnej dawki 300 mg lub 2) wlew ciągły <i>i.v.</i> - 8 mg/min c) nikardipina 5 mg/h <i>i.v.</i> we wlewie ciągłym; co 5 min dawkę można zwiększać o 2,5 mg/h do dawki maksymalnej 15 mg/h - jeśli ww. środkami nie uda się obniżyć ciśnienia tętniczego i DBP > 140 mmHg, to należy rozważyć podanie nitroprusydku sodu — na początku w dawce 0,5 μg/kg mc./min we wlewie ciągłym <i>i.v.</i>, a następnie miareczkować dawkę do otrzymania pożądanego ciśnienia tętniczego

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; *i.v.* (intravenous) — dożylnie

rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu

Wtórne ukrwotocznienia objawowe

W badaniu SITS-MOST stwierdzono, że wtórne ukrwotocznienie objawowe (za kryterium objawowości przyjęto pogorszenie stanu klinicznego o \geq 4 pkt NIHSS) było udziałem - 1,7% leczonych, a w badaniu NINDS (pogorszenie o \geq 1 pkt NIHSS) - 7,3%

Jakiegokolwiek ukrwotocznienie (objawowe i bezobjawowe w badaniu SITS-MOST wynosiło - 17%, z czego 14,5% stwierdzono w czasie do 36 godzin od rozpoczęcia leczenia)

Jak widać z powyższego zestawienia odsetek klinicznie uchwytanych ukrwotocznień po rtPA /

zależy od przyjętej definicji. Ryzyko ukrwotocznienia w przypadku leczenia rtPA w przedziale 3 do 4,5 godziny w badaniu ECASS III wynosiło po rtPA - 2,4%, a w grupie porównawczej bez rtPA - 0,2% [27]. Warto pamiętać, że znaczna większość ukrwotocznień po rtPA jest bezobjawowa i możemy ją stwierdzić tylko dzięki badaniom neuroobrazowym, tylko niewielki odsetek jest związany z objawami klinicznymi.

Zagadnieniu prognozowania podwyższonego ryzyka ukrwotocznienia (szczególnie objawowego) poświęca się obecnie wiele uwagi, zastosowanie znajdują tutaj różne metody biochemiczne i neuroobrazo-

wania [40]. Niedawno nasz zespół wykazał, że niektóre cząsteczki markerowe uszkodzenia bariery krew-mózg wykazują wysoką zdolność predykcyjną w odniesieniu do ryzyka ukrwotoczenia udaru, przy czym wzrost stężenia niektórych markerów w surowicy można wykazać już przed upływem pierwszych 3 godzin po wystąpieniu udaru (a więc często jeszcze przed podjęciem leczenia trombolitycznego) [41].

Ryzyko ukrwotoczenia zmniejsza skuteczna rekanalizacja naczynia po leczeniu rtPA, natomiast utrzymująca się niedrożność naczynia zwiększa ryzyko ukrwotoczenia (np. w badaniu Saqqur M. i wsp. wykazano, że ryzyko ukrwotoczenia wynosi w udarach bez rekanalizacji - 13%, z częściową rekanalizacją - 4%, z całkowitą rekanalizacją - 3,5%) [42].

Jedną ze skal pozwalającą prognozować ryzyko ukrwotoczenia po leczeniu rtPA jest skala SEDAN [43], która przedstawia tabela VII.

Tabela VII. Skala SEDAN [43]

Table VII. SEDAN Scale

1) stężenie glukozy przy przyjęciu (ang. Sugar level) <ul style="list-style-type: none"> • 8,1-12,0 mmol/l = 1 punkt; > 12 mmol/l = 2 punkty
2a) wczesne zmiany niedokrwienne (ang. Early infarct signs) przy przyjęciu na podstawie badania TK <ul style="list-style-type: none"> • tak = 1 punkt
2b) hyperdensyjność tętnic mózgowych (ang. (hyper)Dence cerebral artery) stwierdzana na podstawie badania TK przy przyjęciu <ul style="list-style-type: none"> • tak = 1 punkt
3) wiek > 75 lat (ang. Age) <ul style="list-style-type: none"> • tak = 1 punkt
4) stan kliniczny przy przyjęciu oceniany w skali NIHSS ≥ 10 <ul style="list-style-type: none"> • tak = 1 punkt

U pacjentów z udarem niedokrwinnym wzrost ryzyka objawowego ukrwotoczenia u leczonych rtPA dla punktacji w skali SEDAN wynosił: 0 pkt - 1,4%, 1 pkt - 2,9%, 2 pkt - 8,5%, 3 pkt - 12,2%, 4 pkt - 21,7%, 5 pkt - 33,3% [43].

■ Nowe metody terapii udaru niedokrwinnego

Obecnie stosuje się też szereg nowych metod leczenia, które znajdują się w różnych fazach badań klinicznych lub na różnych etapach procesu zatwierdzania do terapii. Bardzo obiecujące są wyniki wstępnych badań klinicznych nad nowszym lekiem trombolitycznym – *tecteplazą* [44].

Szczególnie szybko rozwijają się metody wewnętrznażyniowe (jak tromboliza wewnętrznażyniowa czy embolektomia z wykorzystaniem różnego typu cewników) - metody te stosuje się już w Polsce w dłuższym oknie czasowym np. w niedrożności tętnicy podstawnej. Obiecujące są także metody oparte na wspomaganie trombolizy ultradźwiękami (mechaniczna zmiana struktury skrzepliny) czy też metody oparte na wykorzystaniu nanotechnologii [45-47].

Powyższy przegląd daleki jest od wyczerpania wszystkich zagadnień związanych z leczeniem ostrej fazy udaru, omówiono tylko skrótowo zagadnienie najczęściej stosowanej trombolizy dożylniej. Jednak można mieć nadzieję, że w niedalekiej przyszłości uda się wprowadzić do praktyki klinicznej szereg nowych jeszcze skuteczniejszych metod leczenia udarów mózgu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Radosław Kaźmierski

Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
SP ZOZ MSW w Poznaniu im. prof. L. Bierkowskiego
ul. Dojazd 34; 60-631 Poznań

✉ rkazmierski@ump.edu.pl

☎ (+48 61) 846 45 89

Piśmiennictwo

1. Ryglewicz D. Epidemiologia udaru mózgu. W: Udar mózgu. Szczudlik A, Członkowska A, Kwiecieński H, Słowik A (RED.) Kraków: Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2007. s. 85-95.
2. Murray CJL, Lopez AD. Measuring the Global Burden of Disease. N Engl J Med 2013;369:448-57.
3. Członkowska A, Ryglewicz D, Weissbein T, Baranska-Gieruszczak M, Hier BD. A prospective community-based study of stroke in Warsaw, Poland. Stroke 2004;25:547-51.
4. Sobolewski P, Wojczal J. Leczenie trombolityczne ostrego udaru niedokrwinnego mózgu. Od teorii do praktyki. Lublin: Wyd. Czelej; 2013.

5. Kaźmierski R. Predictors of early mortality in patients with ischemic stroke. *Exp Rev Neurotherapeutics* 2006;6:1349-62.
6. Syme PD, Byrne AW, Chen R, Devenny R, Forbes JF. Community based stroke incidence in a Scottish Population. *Stroke* 2005;36:1837-43.
7. Bonita R, Broad JB, Beaglehole R. International trends in stroke mortality 1970-1985. *Stroke* 1990;21:989-92.
8. Sienkiewicz-Jarosz H, Gluszkiewicz M, Pniowski J i wsp. Incidence and case fatality rates of first-ever stroke – comparison of data from two prospective population-based studies conducted in Warsaw. *Neurol Neurochir Pol* 2011;45:207-12.
9. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Donnan GA. Global stroke statistics. *Int J Stroke* 2014; 9:6-18.
10. Weissbein T, Czlonkowska A, Popow J, Ryglewicz D, Hier DB. Analysis of 30 day mortality in a community-based registry in Warsaw Poland. *J Cerebrovasc Dis* 1994;4:63-7.
11. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Warner Gargano J, Duncan PW, Lynch G i wsp. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcome. *Lancet Neurol* 2008;7:915-26.
12. Piechowski-Jozwiak B, Truelsen T, Kwiecinski H. Prognoza chorobowości i zapadalności na udar mózgu w Polsce w latach 2005-2025. *Neurol Neurochir Pol* 2005;39(supl. 2):126.
13. Wolfe CD. The impact of stroke. *Brit Med Bull* 2000;56:275-86.
14. Hennerici MG, Kern R, Szabo K, Binder J. Stroke subtype classification. In: *Stroke*. Oxford Neurology Library. Oxford University Press; 2012. pp. 97-102.
15. Postępowanie w udarze mózgu Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Neurol Neurochir Pol* 2012;46(supl. 1):S1-S114.
16. Postępowanie w udarze mózgu – wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Aktualizacja 2013: leczenie trombolityczne. *Neurol Neurochir Pol* 2013;47:303-9.
17. Jauch EC, Jeffrey L, Saver JL, Adams HP i wsp. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947 (<http://stroke.ahajournals.org>).
18. Postępowanie w udarze niedokrwiennym mózgu i przemijającym napadzie niedokrwienia mózgu. Wytyczne European Stroke Organization 2008. *Medycyna Praktyczna* wyd. specj. 1/2009:3-64.
19. Mazurek J, Błaszowska A, Rymaszewska J. Rehabilitacja po udarze mózgu – Aktualne Wytyczne. *Now Lek* 2013;82:83-8. (http://www.nowinylekarskie.ump.edu.pl/uploads/2013/1/83_1_82_2013.pdf).
20. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurology* 2010;9:105-18.
21. Weber JE, Ebinger M, Rozanski M i wsp. STEMO-Consortium. Prehospital thrombolysis in acute stroke: results of the PHANTOM-S pilot study. *Neurology* 2013;80:163-8.
22. Walter S, Kostopoulos P, Haass A i wsp. Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:397-404.
23. Rabinstein AA, Resnick SJ. *Obrazowanie w udarze mózgu*. Wrocław: Elsevier Urban i Partner 2013 (wydanie polskie).
24. Osborn AG (red.). *Diagnostyka Obrazowa Mózgowia*. Warszawa: Medipage; 2012;I-4-2 – I-4-158.
25. Gonzalez RG, Hirsch JA, Lev MH, Schaefer PW, Schwamm LH (red.). *Acute Ischemic Stroke. Imaging and Intervention*. Springer, Berlin, Heidelberg 2011.
26. Walecki J. Diagnostyka obrazowa wczesnego udaru mózgu. *Pol Przegl Neurol* 2010;6:1-6.
27. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E i wsp. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 2008;359:1317-29.
28. Lees LK, Erich Bluhmki E, von Kummer R i wsp. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:169-703.
29. Hacke W, Donnan G, Fieschi C i wsp. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363(9411):768-74.
30. The IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-63.
31. SITS Monitoring Study (SITS-MOST) Final Study Protocol 2002. [cited 2005 Feb 15]; pages 1-65. Dostępne na: URL:http://www.acutestroke.org/SM_Protocol/SITSMOST_final_protocol.pdf.
32. Mazya MV, Lees KR, Markus R i wsp. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol* 2013; 74:266-74.
33. Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H i wsp. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology* 2011;76:1662-7.
34. Moradiya Y, Janjua N. Presentation and outcomes of “Wake-Up Strokes” in a large randomized stroke trial: analysis of data from the international stroke trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:e286-92.
35. Manawadu D, Bodla S, Keep J, Jarosz J, Kalra J. An observational study of thrombolysis outcomes in wake-up ischemic stroke patients. *Stroke* 2013;44:427-31.
36. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-6.
37. Okumara K, Ohya Y, Maehara A, Wakugami K, Iseki K, Takishita S i wsp. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute

- stroke. J Hypertension 2005;23:1217-23.
38. Pera J. Niedokrwienie zmiany molekularne. W: Udar mózgu. Szczudlik A, Członkowska A, Kwieciński H, Słowik A (red.). Kraków: Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2007. s. 52-62.
39. Endo K, Kario K, Koga M i wsp. Impact of Early Blood Pressure Variability on Stroke Outcomes After Thrombolysis The SAMURAI rt-PA Registry. Stroke 2013;44:816-8.
40. Alvarez-Sabin J, Maisterra O, Santamarina E, Kase CS. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. Lancet Neurol 2013;12:689-705.
41. Kaźmierski R, Michalak S, Wencel-Warot A, Nowinski WL. Serum tight-junction proteins predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients. Neurology 2012;79:1677-85.
42. Saqqur M, Tsvigoulis G, Molina CA, Demchuk AM, Siddiqui M, Alvarez-Sabín J i wsp. CLOTBUST Investigators. Symptomatic intracerebral hemorrhage and recanalization after IV rt-PA: a multicenter study. Neurology 2008;71:1304-12.
43. Strbian D, Engelter S, Michel P i wsp. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. Ann Neurol 2012;71:634-41.
44. Parsons M, Spratt N, Bivard A. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2012;366:1099-107.
45. Meairs S, Culp W. Microbubbles for thrombolysis of acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2009;27(suppl 2):55-65.
46. Korin N, Kanapathipillai M, Matthews BD. Shear-activated nanotherapeutics for drug targeting to obstructed blood vessels. Science 2012;337:738-42.
47. Tsvigoulis G, Eggers J, Ribo R i wsp. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies comprehensive. Stroke 2010;41:280-7.



Szanowni Państwo,

Zapraszamy serdecznie do udziału w dwudziestej, jubileuszowej Konferencji Europejskiego Towarzystwa Symulacji Medycznej SESAM, która odbędzie się w dniach 12 do 14 czerwca 2014 roku w Poznaniu. Jest wydarzenie bez precedensu o takiej skali w Polsce i największe w tej dziedzinie w Europie.

Konferencja adresowana jest do wszystkich zainteresowanych symulacją medyczną - nauczycieli akademickich, lekarzy różnych specjalności, pielęgniarek, ratowników i licznych entuzjastów tej nowej, prężnie rozwijającej się gałęzi edukacji medycznej.

Szczególne uwaga będzie zwrócona na dynamicznie rozwijające się Centra Symulacji Medycznej i ich rosnącą rolę w Polsce. Centra te stanowią przedmiot szczególnego zainteresowania i wsparcia ze strony Ministerstwa Zdrowia. Już w najbliższym czasie powstanie Krajowa Sieć Centrów Symulacji utworzona przez wszystkie Uczelnie Medyczne w kraju. Sieć ta, za sprawą wsparcia z funduszy unijnych, będzie stanowiła unikatowe w świecie konsorcjum koordynujące wspólne zakupy sprzętu i współpracę naukową dla potrzeb symulacji medycznej.

Na Konferencji SESAM zaprezentowane zostaną najnowsze produkty z dziedziny symulacji medycznej od manekinów do oprogramowania stosowanego w centrach symulacyjnych. Będzie można również wziąć udział w licznych warsztatach i uzyskać wiedzę od autorytetów w tej dziedzinie na świecie. Celem konferencji jest również prezentacja polskich i światowych osiągnięć naukowych.

Jesteśmy głęboko przeświadczeni, iż znajdą Państwo w Poznaniu niepowtarzalną atmosferę zarówno podczas konferencji, jak i spacerując ulicami tego pięknego miasta.

Prof. dr hab. Jacek Wysocki
Rektor Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n.med. Łukasz Gąsiorowski
p.o. Kierownika
Centrum Symulacji Medycznej UMP

prof. wizytujący UMP Michael Czekałło
Prezes Polskiego Towarzystwa
Symulacji Medycznej