

Profilaktyka wtórna po udarze niedokrwiennym mózgu lub TIA – wytyczne AHA/ASA 2011



dr hab. med. Radosław Kaźmierski,
prof. UM
Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych
Układu Nerwowego, UM im. Karola
Marcinkowskiego, Poznań; Szpital MSWiA
im. prof. L. Bierkowskiego, Poznań

Nowe, datowane na początek 2011 roku zalecenia American Heart Association oraz American Stroke Association¹ dotyczące profilaktyki wtórnej po udarze niedokrwiennym mózgu lub przejściowym niedokrwieniu mózgu (TIA – *transient ischemic attack*) stanowią aktualizację zaleceń z 2006 r.

Przeżyty udar mózgu oraz TIA są silnymi czynnikami ryzyka wystąpienia kolejnych epizodów niedokrwiennych i nawet bardzo pomyślny wynik terapii ostrej fazy udaru nie zwalnia z obowiązku prowadzenia intensywnego leczenia związanego z prewencją wtórną. Ponieważ nie sposób skomentować wszystkich kwestii rozpatrywanych w wytycznych, skoncentruję się na kilku zagadnieniach, z którymi w praktyce klinicznej spotykamy się najczęściej.

Autorzy zaleceń ponownie zwracają uwagę na konieczność starannego leczenia nadciśnienia tętniczego, które jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka udaru. Właściwa terapia zmniejsza ryzyko powtórnego udaru o 30-40%. Wtórne leczenie prewencyjne należy zacząć po upływie 24 godzin od wystąpienia udaru. Autorzy wytycznych zalecają stopniowe zmniejszanie ciśnienia tętniczego, a jego docelowe wartości powinny być dobierane indywidualnie. Warto jednak zauważyć, że redukcja ciśnienia skurczowego i rozkurczowego już o 10/5 mmHg przynosi wymierne korzyści profilaktyczne. Jeżeli to możliwe, należy dążyć do osiągnięcia ciśnienia tętniczego <120/80 mmHg. Należy zaznaczyć, że zalecenie to dotyczy profilaktyki wtórnej, natomiast postępowanie w ostrej fazie udaru jest zagadnieniem bardziej złożonym i zostało omówione w zaleceniach dotyczących wczesnego postępowania terapeutycznego w udarze.²

Dotychczas nie wykazano istotnej przewagi żadnego z leków przeciwnadciśnieniowych w profilaktyce udaru. Rozsądnym postępowaniem wydaje się stosowanie samych leków moczopędnych lub w skojarzeniu z inhibitorem ACE, o ile nie ma wskazań do zastosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych. W zaleceniach podkreślono również konieczność leczenia nefarmakologicznego (zmniejszenie nadwagi, zmiana nawyków żywieniowych, odpowiednia aktywność fizyczna). U pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali statyn, należy włączyć leki z tej grupy. Ważną rolę odgrywa też redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL do <100 mg/dl, a u osób z udarem miażdżycowym nawet do <70 mg/dl lub też o 50% w stosunku do wartości sprzed udaru – dotyczy to pacjentów bez rozpoznanej choroby wieńcowej. W przypadku występowania tej choroby należy kierować się wytycznymi NCEP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III).³ Autorzy formułując powyższe zalecenie, próbowali uwzględnić wszystkie, nie zawsze spójne, wyniki badań o różnej metodologii, dlatego trochę skomplikowali dotychczasowe wytyczne. Można mieć bowiem wątpliwości, czy zredukować stężenie cholesterolu LDL o 50% w stosunku do wartości sprzed udaru (jeśli są one znane), czy dążyć do jego zmniejszenia <70 mg/dl (udar miażdżycowy) lub <100 mg/dl (inna etiologia). W wytycznych z 2006 r. wskazywano, że u osób z udarem miażdżycowym lub chorobą wieńcową docelowe stężenie cholesterolu LDL powinno wynosić <100 mg/dl, a u osób kwalifikowanych do grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego <70 mg/dl. Obecne zalecenia opierają się na wynikach dużych badań (głównie SPARCL [Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels]), w których wykazano, że terapia statynami prowadząca do redukcji stężenia cholesterolu LDL o $\geq 50\%$ wiąże się z 31% zmniejszeniem ryzyka wszystkich rodzajów udaru oraz z 33% redukcją ryzyka wystąpienia powtórnego udaru niedokrwiennego, bez istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego.⁴ Nadal nie ustalono, jak dużą korzyść z leczenia statynami odnoszą chorzy z chorobą wieńcową i jednocześnie udarem w wywiadzie, dlatego autorzy omawianego dokumentu odsyłają do wytycznych NCEP III.

Więcej uwagi poświęcono zespołowi metabolicznemu, który rozpoznaje się przy obecności minimum 3 z 5 kryteriów, tj. obwód

talii: mężczyźni ≥ 102 cm, kobiety ≥ 88 cm, stężenie triglicerydów ≥ 150 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet, ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg i glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl. Zaznaczono, że wskaźnik chorobowości na udar mózgu wśród osób z zespołem metabolicznym wynosi 40 do 50% (!), dlatego w tej grupie konieczna jest modyfikacja stylu życia i zmniejszenie masy ciała poprzez dietę oraz ćwiczenia fizyczne, a także indywidualne dobranie terapii farmakologicznej zależnej od występujących czynników ryzyka.

Podtrzymano zalecenie nakazujące zaprzestanie picia alkoholu osobom, które go nadużywają. Jednocześnie dopuszcza się spożywanie małych jego dawek (2 standardowe jednostki alkoholu dziennie dla mężczyzn i 1 dla kobiet [1 jednostka alkoholu = 250 ml piwa = 125 ml wina = 25 ml wódki]) z uwagi na potencjalne działanie chroniące przed udarem niedokrwinnym, przy czym nie zaleca się rozpoczynania picia alkoholu w celach profilaktycznych dotychczasowym abstynentom.

W wytycznych zachowano także zalecenie dotyczące leczenia operacyjnego zwężeń tętnic szyjnych wewnętrznych wynoszących od 70 do 99% po stronie objawowej. Nadal metodą pierwszego wyboru jest endarterektomia, powinno się ją wykonywać tylko wtedy, gdy u danego operatora odsetek powikłań okołoperacyjnych (rozumianych jako udar lub zgon) wynosi $< 6\%$. Oczywiście zalecenie to dotyczy chorych po TIA (idealni kandydaci do zabiegów) oraz po udarze, w relatywnie dobrym stanie klinicznym. Zwykle są to chorzy, których stan funkcjonalny w zmodyfikowanej skali Rankina ocenia się na 0-2 pkt. Natomiast przeprowadzenie operacji, która jest zabiegiem profilaktyki wtórnej, u pacjentów w ciężkim stanie, np. z porażeniem połowicznym (zwłaszcza z 4-5 pkt w zmodyfikowanej skali Rankina), nie przyniesie poprawy, lecz znacznie zwiększy ryzyko zgonu z powodu powikłań śród- i okołoperacyjnych.

W wielu przeprowadzonych dotąd badaniach nie wykazano w obserwacji długotrwałej, by angioplastyka ze stentowaniem była skuteczniejsza od endarterektomii u pacjentów z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej $> 70\%$. W niektórych badaniach (np. CAVATAS [Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study]) ryzyko ponad 70% zwężenia nawrotowego po angioplastyce przekraczało w 5-letniej obserwacji nawet 36%, jeśli nie stosowano stentów, i 16,6%, gdy tętnice stentowano.⁵ Do restenoz po endarterektomii dochodzi rzadziej (w badaniu CAVATAS 10,5%); zabiegi takie nie zamykają też drogi do angioplastyki ze stentowaniem w przypadku wystąpienia zwężeń nawrotowych. Jest to ważne z klinicznego punktu widzenia, gdyż restenozy wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia wtórnego udaru mózgu. Angioplastykę ze stentowaniem nadal zaleca się w przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do endarterektomii (zmiany popromienne, przeciwwskazania do operacji naczyniowej itd.). Może ją wykonywać operator, u którego odsetek powikłań wynosi 4-6%. Zwężenia rzędu 50-69% także można operować, jednak po indywidualnym rozważeniu wskazań i tylko wtedy, gdy zabieg wykonuje operator, u którego szacunkowy odsetek powikłań wy-

nosi $< 6\%$. Nie zaleca się natomiast operowania żadną metodą zwężeń $< 50\%$ oraz wykonywania pomostu naczyniowego u osób z niedrożnością tętnicy szyjnej wewnętrznej.

W wytycznych podkreślono konieczność szybkiego operowania chorych: jeśli pozwala na to stan pacjenta, zabieg należy wykonać w ciągu 2 tygodni od wystąpienia zespołu niedokrwiennego (w praktyce prawie zawsze jest to możliwe u osób po TIA oraz u części pacjentów w stabilnym stanie po małym udarze), w pozostałych przypadkach – do 6 tygodni od udaru.

W przypadku zwężeń tętnic kręgowych w pierwszej kolejności zaleca się optymalną terapię polegającą na stosowaniu leków antyagregacyjnych, statyn i modyfikacji czynników ryzyka, a przy braku poprawy rozważenie interwencji naczyniowej (operacyjnej lub endowaskularnej). Autorzy zaznaczają jednak, że dotychczas przeprowadzono dość nieliczne obserwacje i nie wykazano w nich przewagi leczenia zabiegowego nad zachowawczym. Kwestia ta wymaga dalszych badań.

W stenozach tętnic wewnątrzczaszkowych (50-99%), które coraz częściej rozpoznaje się dzięki nowoczesnym metodom obrazowania, takim jak ultrasonografia przezczaszkowa lub angiografia metodą rezonansu magnetycznego (angio-MRI) lub tomografii komputerowej (angio-TK), należy raczej stosować kwas acetylosalicylowy (w dawkach od 50 do 325 mg/24h) niż doustne leki przeciwzakrzepowe (jak warfaryna). Zaleca się także utrzymywanie ciśnienia tętniczego $< 140/90$ mmHg, a stężenia cholesterolu < 200 mg/dl. Wątpliwości może budzić zwłaszcza zalecenie utrzymywania ciśnienia w przedziale $< 140/90$ mmHg ze względu na obawę zmniejszenia perfuzji mózgowej w obszarze unaczynienia zwężonej tętnicy. W analizie statystycznej przeprowadzonych badań utrzymywanie właśnie takiego ciśnienia tętniczego wiązało się jednak ze znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia udaru.

Nie ustalono, jaką skuteczność ma angioplastyka ze stentowaniem tętnic wewnątrzczaszkowych, nie można jej więc zalecać rutynowo. Kwestię tę należy ocenić w kolejnych badaniach.

Nie zmieniły się wytyczne dotyczące leczenia profilaktycznego pacjentów z migotaniem przedsionków (napadowym i utrwalonym), nadal jako terapię pierwszego wyboru zaleca się leki przeciwzakrzepowe. Jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych w migotaniu przedsionków, należy podawać sam kwas acetylosalicylowy. W tej grupie chorych nie powinno się łączyć kłopidogrelu z kwasem acetylosalicylowym z uwagi na ryzyko powikłań krwotocznych. Warto też zwrócić uwagę na nowe zalecenie, według którego jeśli u pacjentów z wysokim ryzykiem powtórzonego udaru (przebyty udar lub TIA w ciągu ostatnich 3 miesięcy, 5-6 pkt w skali CHADS₂, choroba reumatyczna z uszkodzeniem zastawek lub stan po operacji wszczepienia zastawkowej protezy mechanicznej) istnieje konieczność okresowego przerwania doustnej terapii przeciwzakrzepowej, należy wtedy podawać podskórną heparynę drobnocząsteczkową, czyli stosować terapię pomostową (*bridging therapy*).

Wciąż wiele wątpliwości budzi też zagadnienie łączenia leków antyagregacyjnych u pacjentów bez zatorowości sercowopochodnej we wtórnej profilaktyce udaru. Według wytycznych w takich

przypadkach także nie należy łączyć kwasu acetylosalicylowego z kłopidogrelem, ponieważ przy takim postępowaniu ryzyko udarów krwotocznych (i innych krwawień, głównie z przewodu pokarmowego) przewyższa ochronne działania tych leków, jeśli chodzi o udar niedokrwienny.

Często spotykamy się jednak z sytuacją, kiedy u pacjenta oprócz profilaktyki udarowej należy prowadzić profilaktykę lub leczenie ostrych zespołów wieńcowych. Zalecenia kardiologiczne obejmują łączenie kłopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego – niestety, autorzy wytycznych nie wypowiadają się jednoznacznie, jak rozwiązać ten problem. Z przeglądu piśmiennictwa można wywnioskować, że krótkie leczenie (do 3 miesięcy) dwoma lekami antyagregacyjnymi niewątpliwie jest korzystne dla chorych z zespołami wieńcowymi i nie zwiększa istotnie ryzyka udaru krwotocznego. Dłuższe leczenie wymaga indywidualnej oceny stanu pacjenta oraz ryzyka i korzyści takiej terapii, jednak z punktu widzenia lekarza praktyka jest to trudne lub wręcz niemożliwe. Przypuszczalnie dalsze badania pozwolą rozwiązać ten problem.

Podsumowując, w profilaktyce wtórnej udaru niedokrwiennego (z wyjątkiem udarów o etiologii sercowopochodnej) autorzy wytycznych na równi dopuszczają monoterapię kwasem acetylosalicylowym w szerokim przedziale dawek od 50 do 325 mg/24h, jak i kłopidogrelem w dawce 75 mg/24h. Można także stosować skojarzenie kwasu acetylosalicylowego w dawce 25 mg i dipirydamolu w dawce 200 mg/2 × 24h – takie postępowanie jest jednak w Polsce mniej popularne.

Należy też zwrócić uwagę na rekomendacje dotyczące osób objawowych z drożnym otworem owalnym i podejrzeniem zatorowości paradoksalnej. Nie ma dowodów na większą skuteczność doustnych leków przeciwzakrzepowych w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym u takich pacjentów, zatem terapia antyagregacyjna wydaje się racjonalnym wyborem. Warto dodać, że w wytycznych z 2006 r. zamykanie otworu owalnego było rezerwowane dla pacjentów, u których dochodziło do nawrotów zatorowości mózgowej mimo stosowania optymalnej terapii zachowawczej. W aktualnych wytycznych, które opierają się na wysoce niejednoznacznych wynikach badań, stwierdzono tylko, że brakuje dostatecznych danych pozwalających na sformułowanie zalecenia o zamykaniu otworu owalnego u pacjentów z przebytym udarem lub TIA.

Piśmiennictwo:

1. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* published online Oct 21, 2010; DOI: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043.
2. Adams HP, Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007;38:1655-1711.
3. Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
4. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2007;38:3198-3204.
5. Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ, et al. Long-term risk of carotid stenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:908-917.