

Sesja 1. Udary mózgu

Przewodniczą: prof. Anna Członkowska, dr hab. Radosław Kaźmierski

Powikłania ogólnomedyczne w ostrej fazie udaru mózgu

Radosław Kaźmierski 4

Migotanie przedsionków a profilaktyka udaru

Adam Kobayashi 5

Udar mózgu u kobiet

Małgorzata Wiszniewska 6

Trombofilia a profilaktyka udaru

Arleta Kuczyńska-Zardzewiały 7

Powikłania ogólnomedyczne w ostrej fazie udaru mózgu

Radosław Kaźmierski

Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego UM w Poznaniu

U pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwienego mózgu (UNM) powikłania ogólnomedyczne są niemal regułą. Mogą one w sposób istotny wpływać na ryzyko zgonu lub nasilać ryzyko niesprawności po udarze. Należy pamiętać, że duża liczba chorych przyjmowana jest do szpitala już z istniejącymi schorzeniami, będącymi czynnikami ryzyka zgonu, jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność krążenia, choroba wieńcowa czy też przewlekłe zakażenia.

Część powikłań ogólnomedycznych ujawnia się w pierwszych godzinach lub dniach udaru. Należy tutaj wymienić: powikłania kardiologiczne, zaburzenia połykania, zapalenia płuc, a także inne powikłania, takie jak: zakrzepica żył kończyn dolnych, odleżyny czy zwiększone ryzyko upadków podczas wczesnej rehabilitacji, które pojawiają się w pierwszych kilkunastu dniach lub pierwszych tygodniach po wystąpieniu udaru.

Poniżej zostaną pokrótce przedstawione najważniejsze powikłania ogólnomedyczne występujące w ostrej fazie udaru.

Powikłania kardiologiczne

Zawał mięśnia sercowego

Udar niedokrwienny mózgu występuje częściej u pacjentów ze świeżym zawałem serca. Szacuje się, że od 1,2% do 2% nowych epizodów UNM występuje po zawale serca, jakkolwiek możliwy jest odwrotny scenariusz wydarzeń, kiedy to udar poprzedza zawał serca. Chorzy z zawałem serca i udarem mają dużo większe ryzyko zgonu niż chorzy z samym tylko UNM (w jednym z badań różnica ta wynosiła aż 45,5% v. 12,6%).

Czynnikami ryzyka wystąpienia zawału serca po udarze są: choroba wieńcowa, cukrzyca, miażdżycy tętnic obwodowych.

Istotna jest także rozległość i lokalizacja udaru oraz stan neurologiczny. Udary spowodowane chorobą dużych naczyń częściej występują razem z zawałem w porównaniu do udarów lakunarnych.

U części pacjentów z UNM stwierdza się graniczne wartości troponiny, które nie pozwalają jeszcze rozpoznać zawału serca, ale świadczące o występowaniu uszkodzenia mięśnia sercowego (miocytoliza). Szczególnie udar w obrębie prawej wyspy sprzyja neurogennemu mechanizmowi uszkodzenia mięśnia sercowego. Niestety, dotychczas nie udało się opracować wiarygodnych testów, które pozwoliłyby rozpoznać neurogenne uszkodzenia serca.

Zaburzenia rytmu serca

Najczęściej spotykane zaburzenia rytmu w ostrej fazie udaru to migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa, skurcze dodatkowe pochodzenia komorowego i tachykardia komorowa. Szczególnie migotanie przedsionków istotnie zwiększa ryzyko zatorowości sercowopochod-

nej we wczesnych fazach udaru. W badaniu EKG należy zwrócić szczególną uwagę na wydłużenie odstępu QT, gdyż może ono predysponować do występowania arytmii komorowych oraz śmierci sercowej. Stwierdzono, że zawał mózgu w obrębie wyspy (szczególnie prawej) predysponuje do występowania zaburzeń układu autonomicznego powodującego wydłużenie odstępu QT. Jedną z przyczyn są bogate połączenia pomiędzy tą strukturą a układem limbicznym oraz ośrodkami autonomicznymi mózgowia.

Niewydolność krążenia i kardiomiopatia

Niewydolność krążenia, szczególnie przebiegająca z obniżonym rzutem minutowym i niskim ciśnieniem tętniczym jest silnie związana z podwyższonym ryzykiem zgonu w UNM. W ostatnich latach opisano kardiomiopatię występującą w ostrej fazie UNM (*stress cardiomyopathy*) i charakteryzującą się uniesieniem odcinka ST w badaniu EKG z następowym ujemnym załamkiem T, szczególnie w odprowadzeniach V3 i 4. Zespół ten przebiega z reguły bez podwyższenia poziomów enzymów sercowych. Badania MR serca wykazały, że w ostrej fazie UNM (ale także krwotocznego) lewa komora kurczy się tylko w ograniczonym zakresie — nie stwierdza się skurczu mięśnia sercowego w obrębie koniuszka (*takotsubo syndrome*). Zespół ten występuje w około 1,2% przypadków udaru i jest związany z większym ryzykiem zaburzeń rytmu, zatorowości sercowej mózgu i zgonu.

Powikłania ze strony układu oddechowego

Zapalenie płuc

Jest ono jedną z najczęstszych przyczyn wystąpienia gorączki w pierwszych 48 godzinach UNM, często wynika z aspiracji lub inhalacji bakterii kolonizujących okolice okołozębowe lub nosogadzieli. Pacjenci z dysfagią znajdują się w grupie szczególnego ryzyka wystąpienia zapalenia płuc. Szacuje się, że zwiększa ona ryzyko zapalenia płuc 11-krotnie, inne czynniki ryzyka to afazja, dyzartria, wiek ponad 65 lat, porażenie nerwu twarzowego i ciężki przebieg udaru z zaburzeniami świadomości. Leczenie zapalenia płuc w UNM wymaga obniżania temperatury oraz antybiotykoterapii, natomiast profilaktyczne stosowanie antybiotyków nie dało jednoznacznie pozytywnych wyników i nie jest dziś zalecane w rutynowym postępowaniu w ostrej fazie UNM.

Obniżona saturacja i zaburzenia oddychania

Około 20% chorych wykazuje obniżoną saturację tlenem w pierwszych godzinach, a około 60% — w ciągu pierwszych 48 godzin udaru. Zaleca się, aby pacjenci w ostrej fazie udaru utrzymywali saturację minimum ponad 92%, jakkolwiek badania dotyczące afektywności podawania tlenu nie dały dotąd jednoznacznych rezultatów.

Zaburzenia ze strony układu pokarmowego

Dysfagia

Dysfagia to jedno z najczęstszych powikłań udaru i dotyczy 37–78% chorych w ostrej fazie choroby. Jest ona związana z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc, a także sprzyja niedożywieniu i zwiększonemu katabolizmowi. Należy rozważyć stosowanie karmienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy we wczesnym okresie, a dopiero w póź-

niejszym — przezskórną gastrostomię endoskopową (PEG). Istotne jest dostosowanie diety, stosowanie sprzętów ułatwiających samodzielne jedzenie (słomki do picia, podkładki pod naczynia) oraz odpowiednich ćwiczeń.

Krwawienie z przewodu pokarmowego

Występuje u około 1,5% chorych z UNM. Należy pamiętać, że karmienie przez sondę nosowo-żołądkową może zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Stosowanie inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptorów H₂ nie powinno być jednak rutynowe. Należy pamiętać o możliwych działaniach ubocznych (zwiększone ryzyko zapalenia płuc) i interakcjach z innymi lekami (np. obniżenie efektu działania leków przeciwplatektykowych).

Inne zagadnienia

Inne zagadnienia, które zostaną omówione podczas wykładu, to zaburzenia ze strony układu moczowego, zakrzepica żylna kończyn dolnych i miednicy oraz związana z tym zatorowość płucna.

Zalecana literatura uzupełniająca

1. Kumar S., Selim M.H., Kaplan L.R. Medical complications after stroke. *Lancet Neurology* 2010; 9: 105–118.
2. Postępowanie w udarze niedokrwiennym mózgu i przemijającym napadzie niedokrwiennym mózgu. Wytyczne European Stroke Organization 2008. Medycyna Praktyczna. Wydanie specjalne 1/2009.

Migotanie przedsionków a profilaktyka udaru

Adam Kobayashi

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Migotanie przedsionków (MP) jest najczęstszą arytmia, stwierdzaną u ponad jednej trzeciej wszystkich pacjentów hospitalizowanych z powodu zaburzeń rytmu serca. Jego częstość rośnie wraz z wiekiem, osiągając prawie 10% w populacji powyżej 80. rż. Podobnie rośnie ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Migotanie przedsionków występuje u 15–21% pacjentów z udarem niedokrwiennym i jest niezależną przyczyną ryzyka jego wystąpienia. Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego w przebiegu MP nie jest jednakowe u wszystkich pacjentów. Zaleca się stosowanie skali CHADS₂ do stratyfikacji ryzyka [1]. W skali tej przyznaje się po 1 punkcie za niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze, wiek $\geq$ 75 lat, a także 2 punkty za przebyty udar niedokrwienny lub TIA.

Migotanie przedsionków związane jest też z gorszym rokowaniem po udarze. Wynika to z faktu, że pacjenci ci są starsi, częściej mają inne choroby serca oraz już wcześniej przebyli udar. Dwukrotnie wyższa śmiertelność u chorych z MP wynika ze współistniejących chorób serca. Migotanie przedsionków jest mimo to niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu po udarze, bez względu na współistniejące choroby serca. Wiąże się też z cięższym przebiegiem samego udaru — większym deficytem neurologicznym i niesprawnością.

Udarowi mózgu można skutecznie zapobiegać. Najważniejsza jest identyfikacja czynników ryzyka, ich elimina-

cja oraz jak najszybsze rozpoczęcie leczenia w przypadku udaru, z wdrożeniem profilaktyki wtórnej.

Profilaktyka pierwotna udaru u pacjentów z MP obejmuje leczenie przeciwzakrzepowe i antyarytmiczne. W metaanalizie obejmującej 3 badania kliniczne okazało się, że aspiryna stosowana w profilaktyce pierwotnej nie powoduje znamiennej redukcji ryzyka udaru, zawału serca i zgonu z przyczyn naczyniowych (o 25%). Skuteczność doustnych antykoagulantów jest znacznie większa. Należy zaznaczyć, że najważniejsze jest uzyskanie odpowiednich wartości wskaźnika INR, a nie zastosowany lek. Pomimo że większość badań oceniało skuteczność warfaryny, to działanie acenokumarolu jest podobne. Ze względu na to, że jest on dłużej dostępny w Polsce, jest także częściej stosowany. W porównaniu z placebo doustne antykoagulanty redukują ryzyko udaru o dwie trzecie. W porównaniu z aspiryną zmniejszają o połowę ryzyko udaru niedokrwiennego, a także zatorowości obwodowej. Dodanie kłopotogrelu do aspiryny nie poprawia skuteczności terapii przeciwplatekowej. Bezpośrednie inhibitory trombiny są nowymi lekami przeciwzakrzepowymi. Mają porównywalną skuteczność z antagonistami witaminy K, a jednocześnie są wygodniejsze w stosowaniu (brak konieczności monitorowania wskaźnika INR). Pierwszym lekiem z tej grupy badanym u pacjentów z MP był ksimelagatran. Mimo porównywalnej z warfaryną skuteczności okazało się, że powoduje toksyczne uszkodzenie wątroby i dlatego został wycofany. W ubiegłym roku ukazały się wyniki badania z dabigatranem. Porównano z warfaryną skuteczność i bezpieczeństwo 2 dawek tego leku (110 i 150 mg) [2]. W mniejszej dawce ma on porównywalną skuteczność z doustnymi antykoagulantami, powodując o 20% mniej powikłań krwotocznych. W większej zaś powoduje redukcję ryzyka udaru lub zatorowości obwodowej o 34%. Lek wykazał zadowalający profil bezpieczeństwa. Stosowanie leków antyarytmicznych u pacjentów z MP nie ma żadnej przewagi nad stosowaniem doustnych antykoagulantów, a może się wiązać z wyższym ryzykiem powikłań polekowych.

Leczenie ostrej fazy udaru u pacjentów z MP jest takie samo jak u innych pacjentów. Nagminnie jednak u chorych z MP stosowane są heparyny. Wyniki badań nie uzasadniają jednak takiego postępowania.

Leczenie przeciwzakrzepowe w profilaktyce wtórnej udaru niewiele się różni od profilaktyki pierwotnej. Zasadnicza odmienność dotyczy braku danych o zastosowaniu bezpośrednich inhibitorów trombiny w tej grupie chorych. Aspiryna redukuje ryzyko względne nawrotu o 21%. Doustne antykoagulanty aż o dwie trzecie zmniejszają ryzyko nawrotu udaru i o 45% łączne ryzyko wszystkich powikłań naczyniowych w porównaniu z placebo. W porównaniu z aspiryną ich zastosowanie wiązało się z redukcją ryzyka względnego wszystkich incydentów naczyniowych o jedną trzecią i o połowę samego powtórnego udaru.

Brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących czasu wprowadzenia doustnych antykoagulantów w leczeniu po niedokrwieniu mózgu w przebiegu MP. Uważa się, że powinno odbyć się to możliwie jak najszybciej w zależności od stanu pacjenta, ukrwotocznienia ogniska udarowego

i możliwości monitorowania wskaźnika INR. U pacjentów po niewielkich udarach lub TIA można leczenie doustnymi antykoagulantami zaczynać praktycznie od razu.

Jednak nie wszyscy pacjenci z MP wymagają antagonistów witaminy K. Według wytycznych jest to bezwzględnie konieczne przy rocznym ryzyku wystąpienia udaru wyższym niż 4%, czyli według skali CHADS₂ ≥ 2 pkt., i braku przeciwwskazań. Mimo to stosowanie doustnych antykoagulantów jest wciąż zbyt rzadkie. Jedynie 15–44% pacjentów je otrzymuje. Do najważniejszych czynników wpływających na rzadkie ich stosowanie zalicza się: starszy wiek chorego, niesprawność, wysokie ryzyko krwawienia i przebyty udar krwotoczny, obawy lekarzy przed krwotokami, a także słaba dostępność do odpowiednich specjalistów i możliwości oznaczania wskaźnika INR. W świetle obecnej wiedzy wiek nie powinien stanowić tak istotnego ograniczenia, jakim jest w rzeczywistości. Doustne antykoagulanty u osób powyżej 75. rż., w porównaniu z aspiryną znacząco redukują ryzyko ciężkiego udaru z powikłaniami krwotocznymi [3]. W przypadku pacjentów niesprawnych, mających trudności z dotarciem na pobranie krwi, obecnie dostępne są aparaty, dzięki którym możliwa jest domowa kontrola wskaźnika INR. Należy pamiętać, że liczba powikłań krwotocznych po doustnych antykoagulantach i aspirynie jest zbliżona i nie jest wiele wyższa niż w grupach placebo, co zaprzecza powszechnym opiniom o zagrożeniach terapii przeciwzakrzepowej. Przy odpowiedniej kontroli i stosowaniu się do zaleceń lekarskich ryzyko jest minimalne. Obiecującą alternatywą u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia antagonistami witaminy K, może być w przyszłości stosowanie dabigatranu lub innych bezpośrednich inhibitorów trombiny.

Piśmiennictwo

1. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. i wsp. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–2870.
2. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
3. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K. i wsp. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.

Udar mózgu u kobiet

Małgorzata Wiszniewska

Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym
Szpitala Specjalistycznego im. Stanisława Staszica w Pile

Udar mózgu (UM) jest pierwszą przyczyną inwalidztwa u osób dorosłych. Co trzecia kobieta umiera z powodu choroby niedokrwiennej serca, a co szósta — z powodu UM. Częstość występowania zawału serca i mózgu jest mniejsza u kobiet w porównaniu z grupą mężczyzn, ale tylko do okresu menopauzy. U starszych kobiet ryzyko udaru jest większe niż u mężczyzn (1:5 v. 1:6). Badanie przeprowadzone w USA w latach 1999–2004 wykazało, że kobiety w wieku menopauzalnym (45–54 lat) miały 2-krotnie częściej UM w porównaniu do mężczyzn w tym samym wieku. W tym czasie pojawiają się u kobiet czyn-

niki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub już istniejące przyczyniają się do wystąpienia schorzeń naczyniowych. Czynniki ryzyka mogą być nierozpoznane, nieadekwatnie leczone lub nieleczone.

Czynniki ryzyka

Nadciśnienie tętnicze

Jest to najważniejszy czynnik ryzyka udaru, występuje u 50–70% chorych. Leczenie nadciśnienia zmniejsza ryzyko udaru mózgu o około 40% u obu płci w podobny sposób. W *International Stroke Trial* (IST) obejmującym 17 370 pacjentów z udarem niedokrwinnym (UNM) okazało się, że kobiety miały znacząco wyższe ciśnienie skurczowe przy przyjęciu w porównaniu z mężczyznami (162,2 mm Hg v. 158,2 mm Hg; $p < 0,01$). Jednocześnie u kobiet istotnie częściej zanotowano większy odsetek zgonów w ciągu 14 dni i 6 miesięcy po udarze ($p < 0,001$). Do leczenia stosuje się wszystkie grupy leków, które dobiera się indywidualnie.

Palenie papierosów

Istnieje zależność pomiędzy liczbą wypalanych papierosów a ryzykiem wystąpienia udaru. U kobiet palących ryzyko udaru wzrasta dwukrotnie, podczas gdy u mężczyzn 1,5 razy. Zaprzestanie palenia u osób palących mniej niż 20 papierosów dziennie obniża ryzyko udaru do poziomu osób nigdy nie palących w ciągu 2–5 lat.

Zwężenie tętnic szyjnych

Z paleniem papierosów ściśle jest związane miażdżycowe zwężenie tętnic szyjnych. W jego leczeniu stosuje się endarterektomię. Powikłania w czasie endarterektomii są 10 razy, a po zabiegu 2,4 razy częstsze u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Jeżeli zwężenie przekracza 60% światła naczynia u mężczyzn, ryzyko udaru po endarterektomii w ciągu 5 lat zmniejsza się o 66%, podczas gdy u kobiet tylko o 17%. Uważa się, że do endarterektomii należy kwalifikować jedynie kobiety ze znacznymi zwężeniami (ponad 70%) ze względu na mniejsze korzyści płynące z leczenia tą metodą. W przypadku stentowania tętnic szyjnych nie wykazano, aby było ono bardziej niebezpieczne u kobiet w porównaniu z mężczyznami. W badaniu *Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial* (CREST), w którym przebadano 1564 pacjentów (37% stanowiły kobiety) po stentowaniu tętnicy szyjnej, wykazano, że 30 dni po stentowaniu wskaźnik udarów i zgonów był podobny u kobiet i mężczyzn i wynosił odpowiednio 4,5% oraz 4,2% (różnica nieistotna statystycznie).

Migotanie przedsionków

Kobiety częściej doznają udaru z powodu migotania przedsionków. W badaniu Copenhagen study prowadzonym przez 5 lat wykazano, że w grupie z migotaniem przedsionków ryzyko udaru u kobiet było 4,6 razy większe w porównaniu do mężczyzn. Migotanie przedsionków zwiększa ryzyko zgonu wśród kobiet z UM, będąc niezależnym, złym prognostycznym czynnikiem niepożądanego zakończenia udaru u kobiet. Doustne antykoagulanty redukują ryzyko udaru o 60%, niezależnie od płci.

Kolejnymi czynnikami ryzyka, na które należałoby zwrócić uwagę, są: otyłość, migrena i doustne środki antykoncepcyjne.

Nadwaga i otyłość są niezależnymi czynnikami ryzyka udaru wśród kobiet i wpływ ich jest bardziej istotny niż u mężczyzn. Do ich redukcji konieczne są: właściwe odżywianie, regularny wysiłek fizyczny. Z otyłością ściśle wiąże się zespół metaboliczny, który u kobiet powoduje 11-krotny wzrost występowania chorób miażdżycowych (zawał serca, UM), u mężczyzn — 4-krotny wzrost, a u kobiet przyspiesza także zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych.

Migrena częściej występuje u kobiet. Zwiększa 2-krotnie względne ryzyko udaru o etiologii zakrzepowej, zwłaszcza w przypadku migreny z aurą, przy współistnieniu innych czynników ryzyka, takich jak np. palenie papierosów.

Doustne środki antykoncepcyjne zwiększają zapadalność na udar, nawet bez dodatkowych czynników ryzyka, jeśli zawierają więcej niż 50 µg estrogenów. Jeśli kobiety nie mają innych czynników ryzyka, hormonalne środki antykoncepcyjne z zawartością poniżej 50 µg estrogenów nie powodują poważnego zagrożenia udarem mózgu.

Ciąża i połóg

Trzydzieści pięć procent udarów w okresie rozrodczym jest związanych z ciążą i porodem. Zawały mózgu najczęściej występują w trzecim trymestrze ciąży. Stanami, które mogą wywoływać UM, są: kardiomiopatia ciążowa, waskulopatia połogowa, stan nadkrzepliwości będący przyczyną udarów żylnych, a także rzadsze przyczyny, jak nabłoniak kosmówkowy i zator płynem owodniowym.

Innym specyficznym tylko dla kobiet stanem mogącym być przyczyną udaru jest **zespół hiperstymulacji jajników**, który jest najpoważniejszym powikłaniem podczas leczenia farmakologicznego niepłodności.

Leczenie i profilaktyka udaru

Leczenie ostrego UNM jest takie samo u kobiet i u mężczyzn. W niektórych badaniach kobiety rzadziej otrzymywały leczenie trombolityczne rt-PA, jednak częściej odnosiły korzyści z tego leczenia. Wiele badań epidemiologicznych wykazuje, że przebieg udaru u kobiet jest cięższy, w większym odsetku występuje niepełnosprawność po udarze i częściej rozwija się u nich depresja. Profilaktyka UNM jest taka sama u kobiet, jak i mężczyzn, z tym że w prewencji pierwotnej mała dawka aspiryny (100 mg co drugi dzień) zmniejszała zapadalność na UM wśród kobiet zwłaszcza po 65. rż. W wielu badaniach wykazano, że kobiety rzadziej stosują w prewencji udaru nie tylko aspirynę, ale również doustne antykoagulanty w przypadku migotania przedsionków, jak również wykazują mniejszą aktywność fizyczną.

Należałoby więc położyć nacisk na edukację, aby zwiększyć liczbę kobiet z ostrym UNM, które trafiają na oddział udarowy przed upływem 3 godzin od wystąpienia objawów i można u nich zastosować leczenie trombolityczne. Należy także poprawić profilaktykę udaru wśród kobiet, zwłaszcza w okresie przedmenopauzalnym.

Piśmiennictwo

1. Delgado M.G., Michel P., Naves M. i wsp. Early profiles of clinical evolution after intravenous thrombolysis in an unselected stroke population. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 282–285.

2. ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 25: 457–507.
3. Friberg J., Scharling H., Gadsboll N. i wsp. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 889–894.
4. Howard V.J., Voeks J.H., Lutsep H.L. i wsp. Does sex matter? Thirty-day stroke and death rates after carotid artery stenting in women versus men. *Stroke* 2009; 40: 1140–1147.
5. Niewada M., Kobayashi A., Sandercock P., Członkowska A. i wsp. Influence of gender on baseline features and clinical outcome among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology* 2006; 24: 123–128.
6. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. i wsp. Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107–116.

Trombofilia a profilaktyka udaru

Arleta Kuczyńska-Zardzewiały

Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Trombofilia, czyli nadkrzepliwość lub zespół zwiększonej krzepliwości, oznacza wrodzone (uwarunkowane genetycznie) lub nabyte zaburzenie mechanizmów hemostazy, które usposabia do występowania zakrzepów.

W zależności od rodzaju trombofilii zakrzepy mogą powstawać w naczyniach żylnych (mutacja genu protrombiny), a rzadziej w tętniczych (zespół antyfosfolipidowy, mutacja czynnika V Leiden) lub w żylnych i bardzo rzadko tętniczych (niedobór białka C, S i antytrombiny III).

Choroba ujawnia się najczęściej u osób młodych, przed 45. rż. Czynniki ryzyka wystąpienia zakrzepów u chorych z trombofilią są: ciąża i okres połogu, przyjmowanie leków antykoncepcyjnych, hormonalna terapia zastępcza (HTZ), unieruchomienie, uraz, zabieg operacyjny oraz palenie papierosów.

Najczęściej występującą postacią trombofilii nabytej jest zespół antyfosfolipidowy (APS). W zespole tym dochodzi do produkcji przeciwciał przeciwko białkom związanym z ujemnie naładowanymi fosfolipidami, głównie zawartymi w śródbłonku naczyń, płytkach krwi i w układzie krzepnięcia. Przyczyna produkowania przez organizm chorego autoprzeciwciał nie jest poznana. Wpływ na ich powstawanie mogą mieć przebyte infekcje bakteryjne i wirusowe lub uszkodzenie śródbłonka naczyń w przebiegu nadciśnienia i cukrzycy. Aby rozpoznać APS spełnione powinno być jedno z kryteriów klinicznych: wystąpienie zakrzepicy żyłnej, zakrzepicy tętniczej lub określone powikłanie położnicze (obumarcie płodu, wielokrotne poronienia) i jeden z objawów laboratoryjnych: obecność antykoagulantu toczenia (LA), przeciwciał antykardiolipinowych klasy IgG lub IgM w odpowiednio wysokim mianie, lub przeciwciał przeciwko β2-glikoproteinie I. Mechanizm prozakrzepowy przeciwciał antyfosfolipidowych polega na zmniejszeniu syntezy prostacykliny, zwiększeniu aktywności płytek krwi, zmniejszeniu aktywności białka C, S, antytrombiny III i układu trombolitycznego. W przebiegu APS może wystąpić niedokrwienność udaru mózgu, TIA, przemijająca ślepotą, zakrzepica żył mózgu, zespół Sneddon.

Do trombofilii wrodzonych należą (w kolejności według częstości występowania):

1. Mutacja czynnika V typu Leiden — czyli genetycznie uwarunkowana zamiana jednego z aminokwasów w cząsteczce czynnika V, powodująca powstanie nieprawidłowego czynnika V o innych właściwościach koagulacyjnych, który nie ulega proteolizie pod wpływem aktywowanego białka C, czyli jest odporny na aktywowanie białko C. Zmieniony czynnik V w odróżnieniu od prawidłowego nazwano czynnikiem V Leiden. Mutacja ta występuje dość często, w naszej populacji w około 5%, ale jest względnie słabym czynnikiem prozakrzepowym. Do zakrzepów w tej chorobie dochodzi najczęściej przy wystąpieniu czynników ryzyka choroby zakrzepowej wymienionych powyżej.
2. Mutacja genu protrombiny G20210A — występująca u 1,8% populacji polskiej, polega na zamianie jednego aminokwasu w cząsteczce protrombiny, co powoduje zwiększenie jej aktywności, a często i poziomu we krwi. Mutacja protrombiny jest bardzo łagodnym czynnikiem prozakrzepowym, chociaż niektórzy autorzy podkreślają jej rolę w powstawaniu zakrzepicy żył mózgowych.
3. Niedobór białka C, S i antytrombiny III jest trombofiliją występującą bardzo rzadko, każda w około 0,3% populacji polskiej, czyli razem w około 0,9% populacji (znacznie rzadziej niż wymienione wcześniej), ale o silnych właściwościach prozakrzepowych. Podejrzenie trombofilii powinno być rozważane szczególnie u chorych:

- z zakrzepicą żylną przed 40.–50. rż.;
- z zakrzepicą tętniczą poniżej 45. rż., bez obecności czynników ryzyka;
- z nieprovokowaną (bez czynników ryzyka) zakrzepicą w każdym wieku;
- z nawracającą zakrzepicą;
- z zakrzepicą w nietypowym miejscu, np. w żyłach mózgu, wątroby lub żyły wrotnej;
- z zakrzepicą w przebiegu ciąży, porodu, przyjmowania leków antykoncepcyjnych lub HTZ.

Nie ma jednego testu wykrywającego trombofiliją. W przypadku chorego z udarem mózgu lub zakrzepicą żył mózgowych i podejrzeniem trombofilii diagnostykę należy rozpocząć od poszukiwania zespołów najczęściej występujących, czyli APS, czynnika V Leiden, mutacji genu protrombiny.

W ostrej fazie choroby możemy oznaczyć badaniem genetycznym (PCR) obecność czynnika V Leiden i mutacji protrombiny lub metodą ELISA poziom przeciwciał antykardiolipinowych. Pomiar poziomu białka C, S, antytrombiny III i antykoagulantów tocznia powinno się oznaczać w czasie, gdy chory nie przyjmuje antykoagulantów lub co najmniej 10 dni po przebytych incydencie zakrzepowym.

Nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia i profilaktyki chorych z udarem mózgu w przebiegu trombofilii, ponieważ nie przeprowadzono badań na dużych grupach chorych z tym schorzeniem.

Chorzy w ostrej fazie udaru najczęściej leczeni są zgodnie z ogólnymi wytycznymi leczenia udarów, tym bardziej, że postawienie rozpoznania trombofilii wymaga czasu. Chorzy z zakrzepicą żył mózgowych najczęściej są leczeni heparyną.

Określając czas leczenia profilaktycznego antykoagulantami po przebytych incydencie zakrzepowym, który przeważnie wynosi 3–6 miesięcy, 12 miesięcy lub gdy stosowanie leków ma charakter przewlekły, należy uwzględnić dwa elementy:

- czy do incydentu zakrzepowego doszło w przebiegu trombofilii o dużym działaniu prozakrzepowym (APS, niedobór białka C, S, antytrombiny III) czy o słabszym działaniu prozakrzepowym;
- czy zachorowaniu towarzyszyło współistnienie czynnika ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, czy był to incydent samoistny (wtedy leczenie powinno trwać co najmniej 6 miesięcy).

Przewlekłe leczenie antykoagulantami powinno być rozważane u chorych z zakrzepicą w przebiegu APS, współistnieniem dwóch postaci trombofilii i przy nawrotach zakrzepicy.

Chorym z trombofiliją należy zalecić unikanie czynników ryzyka zakrzepicy, takich jak: przyjmowanie leków antykoncepcyjnych, HTZ oraz palenie papierosów.

Piśmiennictwo

1. Pierangeli S.S., Chen P.P., González E.B. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr. Opin. Hematol.* 2006; 13: 366–375.
2. Łopaciuk S. Zakrzepcy i zatory. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
3. Macik B.G., Rand J.H., Konkle B.A. Thrombophilia: What's a Practitioner to Do? *Hematology* 2001; 322–338.
4. Miyakis S. i wsp. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 295–306.