

Nawrotowe udary mózgu

Przemysław Nowacki, Agata Porębska

Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

STRESZCZENIE

Udar mózgu jest trzecią pod względem częstości przyczyną zgonu, a w populacji osób po 60. roku życia — najważniejszą przyczyną niepełnosprawności. Udar niedokrwienny, jako najczęstszy rodzaj udaru mózgu, jest odpowiedzialny za największą liczbę zgonów i przypadków kalectwa. Mimo coraz powszechniejszej profilaktyki wtórnej udaru mózgu, nawrót tej choroby jest nadal największym zagrożeniem dla życia. Ryzyko nawrotu wynosi 1,7–4% w ciągu 30 dni po pierwszym epizodzie, 6–12% w ciągu pierwszego roku i 19–42% w ciągu kolejnych 5 lat po pierwszym udarze. Czynniki prognostyczne dla udaru nawrotowego zależą od czasu po pierwszym udarze. Można wyróżnić czynniki ryzyka wczesnego nawrotu (do 30 dni) i nawrotu późnego (po 30 dniach od wyjściowego udaru). Najważniejszym czynnikiem prognostycznym wczesnego nawrotu jest prawdopodobnie etiologiczny podtyp wyjściowego udaru niedokrwiennego. Największe ryzyko wczesnego nawrotu wiąże się z udarem o etiologii zakrzepowo-zatorowej w przebiegu miażdżycy dużych naczyń, najmniejsze — z udarem zatokowym. Najważniejszym, niemodyfikowalnym czynnikiem ryzyka późnego nawrotu zawału mózgu jest prawdopodobnie zaawansowany wiek chorego. Nie ma natomiast pełnej zgodności, dotyczącej wpływu modyfikowalnych czynników na ryzyko nawrotu udaru. Wymienia się wśród nich przede wszystkim: nadciśnienie tętnicze, choroby serca, w tym — migotanie przedsionków, cukrzycę typu 2, zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej, palenie tytoniu, alkoholizm, a także wypadanie płatków zastawki mitralnej, miażdżycę aorty, drożny otwór owalny. W ostatnich latach gromadzone są liczne dowody istnienia związku między późnym nawrotem

udaru niedokrwiennego mózgu a czynnikami biochemicznymi, molekularnymi, infekcyjnymi, a także zaburzeniami genetycznymi. Znajomość czynników prognostycznych nawrotowego udaru mózgu ma istotne znaczenie, ponieważ pozwala zidentyfikować pacjentów zagrożonych wysokim ryzykiem nawrotów i ewentualnie zmienić stosowaną rutynowo profilaktykę wtórna.

Słowa kluczowe: udar mózgu, nawroty, patogenezę, czynniki ryzyka

W dobie wzrastającego zagrożenia AIDS, katastrof komunikacyjnych i nowych groźnych infekcji udar mózgu pozostaje trzecią pod względem częstości przyczyną śmierci, a w populacji osób po 60. roku życia — najczęstszą przyczyną niepełnosprawności wymagającej długoterminowej opieki. Według *American Heart Association* (AHA), w 2000 roku w Stanach Zjednoczonych wystąpiło 500 tysięcy nowych przypadków pierwszego udaru, 200 tysięcy przypadków nawrotu udaru, a 4,7 mln osób po udarze było niepełnosprawnych i wymagało opieki [1]. W Europie, w ciągu roku ponad milion osób doznaje udaru mózgu, spośród których prawie 30% umiera. Wielu chorym nie udaje się odzyskać pełnej sprawności ruchowej, słownej i intelektualnej. Wśród wszystkich kategorii udaru mózgu, udar niedokrwienny — z racji swej powszechności — zajmuje pierwsze miejsce w tej dramatycznej statystyce.

Spośród następstw chorób naczyniowych, u pacjentów po przebytych udarach aż 75% stanowią nawrotowe udary mózgu [2]. Oznacza to, że mimo znacznej już wiedzy i coraz powszechniej stosowanych strategii profilaktyki wtórnej, nawrót

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Przemysław Nowacki
Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
tel.: (0 91) 425 32 52
faks: (0 91) 425 32 60
Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 1, 8-14
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

udar niedokrwiennego pozostaje największym zagrożeniem dla chorych po udarze mózgu. Jest on główną przyczyną ciężkiej niesprawności spowodowanej deficytem neurologicznym, prawdopodobnie odpowiada również za największą liczbę zgonów [3]. Śmiertelność w przebiegu udaru nawrotowego jest niemal podwojona w porównaniu ze śmiertelnością dotyczącą pierwszego w życiu epizodu udarowego [4]. Spośród chorych, którzy doznali kolejnego udaru mózgu, ponad połowa narażona jest na ryzyko zgonu [5].

W kwestii wydawałoby się tak prostej, jak ocena ryzyka nawrotu udaru mózgu, panują znaczne rozbieżności. W dużych, prospektywnych badaniach wykazano wprawdzie, że ryzyko nawrotu udaru wynosi 1,7–4% w ciągu 30 dni po pierwszym epizodzie udarowym, 6–12% w ciągu pierwszego roku i 5–8% na rok przez następne 2–5 lat, jednak już skumulowane ryzyko ponownego udaru w ciągu 5 lat podaje się w szerokich granicach. W jednym z ostatnich badań z 2004 roku wynosiło ono 6–42% [6]. W brytyjskim badaniu, opisanym w 2003 roku, obejmującym populację, w której na pierwszy w życiu udar zapadło 1626 osób, w ciągu 5 lat obserwacji skumulowane ryzyko pierwszego nawrotu udaru niedokrwiennego wyniosło 16,6% [7]. W badaniu szwedzkim, po rocznej obserwacji 377 pacjentów z pierwszym w życiu epizodem udarowym, ponowny udar mózgu stwierdzono u 9% badanych [8]. W innym badaniu, obejmującym 14-letni okres prospektywnej obserwacji 339 pacjentów z rozpoznaniem krwawienia śródmózgowego, udaru niedokrwiennego o etiologii sercowo-zatorowej, udaru zatokowego i udaru o etiologii zakrzepowej, zanotowano skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia ponownego udaru podczas rocznej, 5- i 10-letniej obserwacji odpowiednio: 13,5%, 38,7%, 53,9% [9]. Przyczyną rozbieżności tych wyników są, być może, różnice socjodemograficzne badanych populacji, różnice w definiowaniu nawrotowego udaru oraz stosowaniu profilaktyki wtórnej, której skuteczność, mimo ustalenia precyzyjnych zaleceń, pozostawia nadal wiele do życzenia. Jak wynika z opracowania *Copenhagen Stroke Study*, 23% chorych po udarze mózgu przechodziło powtórny udar niedokrwienny mimo stosowanej u nich profilaktyki wtórnej. Jednak tylko 12% badanych z migotaniem przedsionków otrzymywało doustne leki przeciwzakrzepowe [4].

Mimo że problemowi nawrotowości udaru niedokrwiennego mózgu poświęcono wiele badań, nie ma dotychczas całkowitej zgody, dotyczącej

Tabela 1. Czynniki ryzyka nawrotowych udarów mózgu [wg 6]

- Zaawansowany wiek
- Płeć męska, płeć żeńska
- Znaczne nasilenie objawów klinicznych pierwszego udaru
- Przemijający napad niedokrwienny (TIA) w wywiadzie
- Nadciśnienie tętnicze, wysokie wyjściowe ciśnienie tętnicze podczas pierwszego udaru
- Niskie ciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe < 120 mm Hg) podczas pierwszego udaru
- Palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu po przebytym udarze
- Cukrzyca
- Choroba niedokrwienna serca
- Nieprawidłowy wynik wyjściowego badania CT podczas pierwszego udaru
- Ołężenie po udarze

TIA — *transient ischaemic attack*; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa

czynników wskazujących na ryzyko nawrotu, a wyniki różnych prac często są rozbieżne. Otwarte pozostaje pytanie, dlaczego nawrót udaru zdarza się tylko u niektórych pacjentów z przebytym wcześniej udarem niedokrwiennym mózgu, często także u prawidłowo leczonych i sumiennie stosujących się do wymogów profilaktyki wtórnej. Niniejsze opracowanie jest próbą podsumowania aktualnego stanu wiedzy na ten temat.

Czynniki związane z podwyższonym ryzykiem nawrotu udaru przedstawiono w tabeli 1. Czynniki prognostyczne nawrotowego udaru mózgu zależą od czasu, który upłynął po pierwszym udarze. Można je zatem podzielić na czynniki ryzyka wczesnego nawrotu — do 30 dni i nawrotu późnego — po 30 dniach od wyjściowego udaru.

Najważniejszym czynnikiem prognostycznym wczesnego nawrotu wydaje się etiologiczny podtyp udaru niedokrwiennego. Największe ryzyko wczesnego nawrotu udaru dotyczy chorych z zawałem mózgu o etiologii zakrzepowej lub zatorowej w przebiegu miażdżycy dużych naczyń, zwłaszcza ze zwężeniem tętnic szyjnych lub innych tętnic obwodowych, wynoszącym powyżej 50% światła naczynia. Spośród tych pacjentów 18% doznaje powtórnego udaru w ciągu 30 dni [3]. Najmniejsze ryzyko wczesnego nawrotu obserwuje się u pacjentów z udarem zatokowym. W amerykańskim badaniu (NOMASS, *Northern Manhattan Stroke Study*), pacjenci z miażdżycą dużych naczyń byli obciążeni 7-krotnie większym ryzykiem wczesnego

nawrotu udaru niż choroby z udarami niedokrwiennymi o innej etiologii [10].

Poza podtypem udaru, najbardziej znaczącymi czynnikami związanymi z wczesnym nawrotem choroby są: nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, nadużywanie alkoholu i hipercholesterolemia [10]. Wyniki międzynarodowego badania (IST, *The International Stroke Trial*) wskazują na związek, zarówno podwyższonych, jak i niskich wartości ciśnienia tętniczego z nawrotem udaru niedokrwiennego w ciągu 14 dni od wystąpienia wyjściowego udaru. Na każde 10 mm Hg wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego przypadają wzrost o 4,2% odsetka nawrotu udaru w ciągu pierwszych 2 tygodni. Niskie wartości ciśnienia tętniczego, z ciśnieniem skurczowym poniżej 120 mm Hg, również predysponowały do wczesnego nawrotu. Związki obu tych czynników były niezależne od wieku, przebiegu klinicznego udaru, stopnia zaburzeń przytomności oraz współwystępowania migotania przedsionków [11].

Znacznie większe trudności wiążą się z próbą ustalenia czynników istotnie i jednoznacznie wpływających na wystąpienie późnego nawrotu udaru niedokrwiennego. Wśród niemodyfikowalnych czynników ryzyka późnego nawrotu udaru najważniejsze znaczenie ma zaawansowany wiek chorego [8]. W odniesieniu do płci — w większości prac wskazuje się na podobny odsetek nawrotów u kobiet i mężczyzn. Nie wykazano także istotnych różnic między grupami etnicznymi. Podobnie jak w przypadku czynników ryzyka wczesnego nawrotu udaru mózgu, istotne znaczenie dla ryzyka późnego nawrotu ma prawdopodobnie etiologiczny podtyp udaru. W jednym z polskich badań przez rok obserwowano 209 pacjentów po pierwszym w życiu udarze niedokrwiennym mózgu. W 11,4% przypadków wystąpił nawrót udaru. W 16% przypadków nawrotu przyjęto etiologię zakrzepową, w 12,5% — sercowo-zatorową; u 4,4% pacjentów z nawrotem wystąpił udar zatokowy [12].

Nie ma natomiast pełnej zgodności na temat modyfikowalnych czynników ryzyka późnego nawrotu udaru. Dotyczy to nawet wpływu nadciśnienia tętniczego, choć większość badań wskazuje na znaczący wzrost ryzyka nawrotu udaru u chorych z nadciśnieniem. W szwedzkim badaniu obejmującym 14-letni okres obserwacji pacjentów po udarze stwierdzono, że podwyższone wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, obok zaawansowanego wieku, rozległości i etiologii poprzedniego udaru, są jednakowo ważnymi czynnikami ryzyka wystąpienia powtórnego udaru niedokrwiennego

mózgu [9]. W innym badaniu nielezione nadciśnienie w wywiadzie przed pierwszym udarem okazało się niezależnym czynnikiem ryzyka powtórnego udaru mózgu [12]. Istotnych argumentów dostarczają badania nad zastosowaniem leków obniżających ciśnienie tętnicze w profilaktyce wtórnej udaru, wykazujące znamienne zmniejszenie ryzyka nawrotu u osób uzyskujących normalizację wartości ciśnienia tętniczego [13]. Wydaje się, że wpływ nadciśnienia na ryzyko późnego nawrotu udaru zależy od podtypu wyjściowego zawału mózgu, jednak wykazanie ścisłych zależności wymaga dalszych badań.

Inne, najczęściej wymieniane modyfikowalne czynniki ryzyka predysponujące do późnego nawrotu udaru niedokrwiennego mózgu, to: choroby serca, w tym — migotanie przedsionków, cukrzyca typu 2, palenie tytoniu i alkoholizm [6]. Należy jednak zaznaczyć, że pojawiają się też doniesienia, które nie wskazują na pewne czynniki ryzyka późnego nawrotu udaru. W cytowanym wcześniej badaniu brytyjskim cukrzyca i migotanie przedsionków występowały u podobnego odsetka pacjentów z nawrotem udaru niedokrwiennego i osób, u których w czasie obserwacji udar nawrotowy nie wystąpił. W ciągu roku od pierwszego udaru 9,1% nawrotów wiązało się z obecnością cukrzycy, a 4,9% — z migotaniem przedsionków. Większość przypadków nawrotu udaru w tym badaniu pozostało jednak niewyjaśnionych, biorąc pod uwagę konwencjonalne czynniki ryzyka takie, jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy migotanie przedsionków [7]. W innym badaniu, obejmującym około 200 chorych na cukrzycę typu 2, nie udowodniono istnienia zależności między stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), będącej wyznacznikiem wyrównania cukrzycy, a ryzykiem nawrotowego udaru mózgu [14]. W kolejnym badaniu, przeprowadzonym na podstawie analizy wieloczynnikowej, nawroty udaru były częściej związane z przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA, *transient ischaemic attack*) w wywiadzie, migotaniem przedsionków, płcią męską i nadciśnieniem tętniczym, ale nie wiązały się z dziennym spożyciem alkoholu, paleniem tytoniu, cukrzycą, chorobą niedokrwienną serca, stężeniem cholesterolu ani wartościami hematokrytu [4].

Istotne znaczenie dla ryzyka późnego nawrotu udaru mózgu przypisuje się zwięźeniu światła tętnic szyjnych. Warte przytoczenia są wyniki polskiego badania z udziałem 297 pacjentów po przebytym udarze niedokrwiennym mózgu. Spośród badanych, u 34,7% stwierdzono zwięźenie tętnicy

szyjnej, z czego u około połowy wykazano znamienne zwężenie (> 75%) lub zamknięcie tętnicy szyjnej. Spośród badanych 13,5%, w ciągu rocznej obserwacji, zapadło na kolejny udar mózgu; w grupie bez zwężenia odsetek ten był niższy i wyniósł 7% [5].

Sugeruje się znaczenie wypadania płątka zastawki mitralnej, miażdżycy aorty (obecność blaszki miażdżycowej w łuku aorty o grubości ≥ 4 mm) i drożnego otworu owalnego w powstawaniu ryzyka późnego nawrotu udaru. Autorzy prac podkreślają jednak, że ostateczna ocena wpływu wymienionych czynników na ryzyko późnego nawrotu zawału mózgu wymaga dalszych badań.

W ostatnich latach gromadzone są liczne dowody na związek między późnym nawrotem udaru niedokrwiennego mózgu a czynnikami biochemicznymi i molekularnymi. Wymieniono je w tabeli 2. Spośród wszystkich przedstawionych czynników najlepiej udokumentowano związek podwyższonego stężenia osoczowej homocysteiny z występowaniem niedokrwiennego udaru mózgu, także nawrotowego. Hiperhomocysteinemię, wynikającą z genetycznie uwarunkowanego defektu metabolizmu homocysteiny lub wpływu czynników środowiskowych, uważa się za istotny czynnik nasilający aterosclerogenezę. Wykazano, że homocysteina wywiera mitogeny wpływ na mięśniówkę gładką naczyń oraz działa cytotoksycznie na śródbłonek naczyń, wywołując efekt trombofilny. W badaniu licznej grupy pacjentów z udarem mózgu stwierdzono znamienne wyższe stężenia homocysteiny w osoczu osób, które podczas prospektywnej obserwacji doznały udaru nawrotowego, w porównaniu z osobami bez nawrotu [15].

Tabela 2. Czynniki biochemiczne i molekularne, uznawane za czynniki ryzyka późnego nawrotu udaru niedokrwiennego mózgu

- Hipercholesterolemia
- Podwyższone stężenie CRP
- Podwyższone stężenie fibrynogenu
- Hiperhomocysteinemia
- Niedobór białka C i wolnego białka S
- Podwyższona wartość hematokrytu
- Podwyższona leukocytoza
- Nieprawidłowy stosunek albumin do globulin w surowicy krwi
- Obecność przeciwciał antykardiolipinowych
- Obecność antykoagulantu toczniowego
- Mikroalbuminuria
- Obniżone stężenie magnezu w surowicy

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne

Słonność do nawrotów udaru niedokrwiennego mózgu może się wiązać również z występowaniem przewlekłej infekcji określonymi szczepami *Helicobacter pylori* [16].

W ostatnim czasie podjęto intensywne prace nad badaniem wpływu czynników genetycznych na ryzyko wystąpienia udaru mózgu, także nawrotowego. Wpływ zaburzeń genetycznych może się okazać jednym z ważniejszych czynników związanych z występowaniem nawrotowych udarów mózgu [17]. Uwarunkowane genetycznie choroby, w przebiegu których dochodzi do udarów niedokrwiennych mózgu, zwykle o charakterze nawracającym, występują rzadko; najważniejsze z nich wymieniono w tabeli 3. Przyczyną nawrotowych udarów niedokrwiennych mózgu mogą być określone zmiany genetyczne, na które nakładają się znane czynniki ryzyka chorób naczyniowych mózgu. Wśród nich najlepiej udokumentowane są polimorfizmy genów, wymienione w tabeli 4 [18]. Współwystępujące czynniki genetyczne mogą w szczególny sposób potęgować swoje niekorzystne działanie i zwiększać ryzyko udaru, niezależnie od towarzyszących, „klasycznych” czynników ryzyka [19]. Udział czynników genetycznych w patogenezie udarów mózgu potwierdza znamienne częstsze udary u osób, których rodzice lub rodzeństwo doznało udaru mózgu.

Nadal badana jest rola genów kodujących funkcję układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS), jako czynnika predysponującego do występowania udaru niedokrwiennego mózgu, w tym nawrotowego. Obecność allelu C1166/AT1 wśród genów kodujących RAAS jest prawdopodobnie takim czynnikiem, a siła związku między allelem AT1 a udarem wzrasta istotnie u osób z nadciśnieniem tętniczym [20].

W zapoczątkowaniu i rozwoju chorób naczyniowych może uczestniczyć genetycznie uwarunkowana nadmierna gotowość prozapalna, wynikająca z polimorfizmu pojedynczych nukleotydów genów kodujących cząsteczki zapalne. Stwierdzono, że określone genotypy dla białek zapalnych: białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*), czynnika hamującego migrację (MIF, *migration inhibition factor*), występują znacząco częściej u osób z udarem mózgu w wywiadzie. Prawdopodobieństwo nawrotu udaru wyraźnie wzrasta wraz z liczbą genów „wysokiego ryzyka” dla czynników zapalnych w genotypie [21].

Większość udarów niedokrwiennych mózgu jest zjawiskiem wtórnym do tętnicznych procesów zakrzepowo-zatorowych, zatem leki przeciwkrwotoczne

Tabela 3. Choroby i zespoły chorobowe o podłożu genetycznym, predysponujące do nawrotowych udarów niedokrwiniowych mózgu [18]

Zaburzenie	Mutacja	Sposób dziedziczenia	Cechy kliniczne
Homocystynuria	Mutacja w genie dla β -syntazy cystationiny na chromosomie 21	Autosomalne recesywne	Epizody zakrzepowo-zatorowe przed 30 rż., miażdżyca
CADASIL	Mutacja genu Notch3 na chromosomie 19	Autosomalne dominujące	TIA, nawrotowe udary zatokowe, migrena z aurą, otępienie
MELAS	Punktowe mutacje w DNA mitochondrialnym	Autosomalne dominujące	Epizody udarowe przed 40 rż.
Zespół Ehlersa-Danlosa typu IV	Mutacja w genie dla kolagenu typu III na chromosomie 2	Autosomalne dominujące	Rozwarstwienie tętnic szyjnych lub kręgowych, tętniaki
Dysplazja włóknisto-mięśniowa	Mutacje w genie dla neurofibrominy na chromosomie 17	Autosomalne dominujące	Udar w wyniku zamknięcia dużych naczyń, nadciśnienie tętnicze
Choroba Fabry'ego	Mutacja w genie dla α -galaktozydazy na chromosomie X	Recesywne sprzężone z chromosomem X	Udar niedokrwiniowy, głównie w regionie kręgowo-podstawnym,
Choroba moyamoya	Mutacje w genach na chromosomach 3 i 17	Autosomalne dominujące	Zamknięcie dużych naczyń koła Willisja

CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) — arteriopatja mózgowa dziedziczona autosomalnie dominująco, z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią; TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijający napad niedokrwiniowy; MELAS [*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike (episodes)*] — encefalopatia mitochondrialna, kwasica mleczanowa i epizody udaropodobne

Tabela 4. Polimorfizmy genów związane z podwyższonym ryzykiem nawrotowych udarów niedokrwiniowych mózgu przy współdziałaniu „klasycznych” czynników ryzyka udaru [18]

Polimorfizm genu	„Klasyczny” czynnik ryzyka udaru
Genotyp MTHFR 677TT dla reduktazy tetrametylhydrofolianowej	<ul style="list-style-type: none"> • palenie tytoniu • nadużywanie alkoholu
Allel ACE D/D dla konwertazy angiotensyny	<ul style="list-style-type: none"> • palenie tytoniu • nadużywanie alkoholu
Allel APOE 4 dla apolipoproteiny E	<ul style="list-style-type: none"> • palenie tytoniu, • nadużywanie alkoholu • nadciśnienie tętnicze • cukrzyca
Mutacja czynnika Leiden V	<ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie tętnicze • cukrzyca

i przeciwzakrzepowe są najważniejszym elementem profilaktyki wtórnej udaru, a zaburzenia krzepnięcia pozostają wciąż w centrum zainteresowania badaczy, zajmujących się problemem nawrotów udaru mózgu.

Kwas acetylosalicylowy to podstawowy i powszechnie stosowany środek, stosowany w profilaktyce wtórnej udaru z powodu jego właściwości hamujących płytkową cyklooksygenazę-1 (COX-1, *cyclooxygenase 1*) i powodujących zahamowanie agregacji płytek zależnej od tromboksanu A_2 . Dlatego też na odpowiedzi pacjentów na kwas acetylosalicylowy koncentruje się uwaga wielu badaczy. Stwierdzono, że u 60% osób po udarze na tle miażdżycy przez 3–9 miesięcy utrzymuje się zwiększona tendencja do agregacji płytek, co prawdopodobnie jest związane z przedłużonym stanem zapalnym w wyniku uszkodzenia tkanki nerwowej. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że podobnych zaburzeń nie obserwuje się u chorych po udarze o etiologii sercowo-zatorowej. By osiągnąć pełen efekt hamowania agregacyjnej funkcji płytek, syntezę tromboksanu A_2 trzeba obniżyć o 95%. Taki efekt, w większości przypadków, zapewnia dawka kwasu acetylosalicylowego wynosząca 50–325 mg na dobę. Próby stosowania większych dawek tego leku (do 1300 mg/d.) u pacjentów zagrożonych szczególnie wysokim ryzykiem nawrotu udaru niedokrwiniowego, na przykład z wysokim stopniem zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej, nie przyniosły większych korzyści niż

standardowe dawki leku. U pacjentów z szybką odnową płytek, na przykład u chorych z ciężkimi zmianami miażdżycowymi, u osób z wysokim stężeniem fibrynogenu lub krążących we krwi katecholamin, jednorazowa dawka kwasu acetylosalicylowego podana w ciągu dnia może być niewystarczająca. Tego rodzaju oporność na działanie kwasu acetylosalicylowego jest jednak rzadka. Mimo to, stosunkowo duża liczba pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w profilaktyce wtórnej doznaje nawrotu udaru. Na tej podstawie można wyróżnić chorych dobrze odpowiadających na leczenie kwasem acetylosalicylowym (*responders*) oraz opornych (nieodpowiadających), u których lek ten nie wywołuje spodziewanego efektu (*non-responders*). Liczbę osób, u których nie dochodzi do hamowania aktywności cyklooksyzgenazy w płytkach krwi pod wpływem kwasu acetylosalicylowego, szacuje się na około 12–18%.

Wyniki badań sugerują, że najmniejsze korzyści ze stosowania kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce wtórnej udaru odnoszą pacjenci ze zmienną hiperlipidemią i chorobą niedokrwinną serca. Wykazano ponadto, że skuteczność tego leku zmienia się w czasie i już po 6-miesięcznym okresie stosowania efektywność hamowania agregacji płytek maleje u większości badanych, a zwiększenie dawki tylko czasowo poprawia odpowiedź na leczenie [22]. Prawdopodobnym źródłem oporności na działanie kwasu acetylosalicylowego może być jednoczesne przyjmowanie innych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Regularne stosowanie naproksenu lub ibuprofenu powoduje współzawodniczenie cząsteczek tych środków z cząsteczkami kwasu acetylosalicylowego o miejsce wiązania na płytkowej cyklooksyzgenazie i w ten sposób osłabia nieodwracalny przeciwplatekujący efekt jego działania [23].

W badaniu przeprowadzonym w Szwecji sekwencjonowano gen dla COX-1 u pacjentów, u których powtórny udar niedokrwinienny mózgu wystąpił mimo regularnego przyjmowania kwasu acetylosalicylowego. W poszukiwaniu wariantu genu COX-1, który mógłby być odpowiedzialny za „oporność” COX-1 na działanie kwasu acetylosalicylowego, zidentyfikowano 14 takich wariantów, a efektem badania było stwierdzenie, że „oporność” na ten lek nie jest wynikiem występowania jednego z pospolitych wariantów genu dla płytkowej cyklooksyzgenazy [24]. W świetle przedstawionych wyników badań niewątpliwie wydaje się wniosek, że niekompletna inhibicja cyklooksyzgenazy jest związana z nawrotowością udaru niedokrwienne-

go mózgu o etiologii zakrzepowo-zatorowej, mimo stosowania zalecanej prewencji przeciwplatekowej. Skłania to do stwierdzenia, że być może, w profilaktyce wtórnej udaru należy dostosować dawkę kwasu acetylosalicylowego do indywidualnych, genetycznie uwarunkowanych potrzeb poszczególnych pacjentów po udarze niedokrwiniennym mózgu. Stosunkowo prostym testem określającym te potrzeby mogłoby być badanie aktywności agregacyjnej płytek krwi przed i po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego. Powstaje też konieczność zastosowania innej profilaktyki u chorych, u których nawrotowy udar wystąpił mimo stosowania kwasu acetylosalicylowego.

Po analizie przedstawionych danych nasuwa się wnioski, że — mimo znacznej wiedzy o czynnikach ryzyka pierwszego w życiu udaru mózgu — wiedza o czynnikach predysponujących do wystąpienia powtórnego udaru jest nadal niewystarczająca. Znajomość czynników prognostycznych dla nawrotowego udaru ma istotne znaczenie, ponieważ pozwoliłaby zidentyfikować pacjentów zagrożonych wysokim ryzykiem nawrotowości i ewentualnie modyfikować rutynową profilaktykę wtórną. W obliczu wzrastającej długości życia i zwiększającej się liczby pacjentów po udarze, wyjaśnienie znaczenia czynników rokowniczych nawrotu tej choroby staje się problemem o istotnym znaczeniu społecznym.

PIŚMIENNICTWO

1. American Heart Association: Heart and Stroke Facts Statistics: 1997 Statistical Supplement. American Heart Association, Dallas 1997.
2. Vickrey B.G., Rector T.S., Wicksstrom S.L. i wsp. Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease. *Stroke* 2002; 33: 901–906.
3. Hankey G.J. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 16: 14–19.
4. Jørgensen H.S., Nakayama H., Reith J. i wsp. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1997; 48: 891–895.
5. Ryglewicz D., Rozenfeld A., Barańska-Gieruszczak M. i wsp. Zwiększenie tętnicy szyjnej wewnętrznej u chorych z niedokrwiniennym udarem mózgu. Wyniki rocznej obserwacji prowadzonej w ramach prospektywnych badań epidemiologicznych, Warszawa 1991–1992. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1998; 32: 255–264.
6. Rundek T., Sacco R.L. Outcome following stroke. W: Mohr J.P., Choi D.W., Grotta J.C., Weir B., Wolf A.P. (red.). *Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Elsevier Inc., Philadelphia 2004; 42–45.
7. Hillen T., Coshall C., Tilling K. i wsp. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in South London Stroke Register. *Stroke* 2003; 34: 1457–1463.
8. Appeiros P., Nydevik I., Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke* 2003; 34: 122–126.
9. Eriksson S.E., Olsson J.E. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study. *Cerebrovasc. Dis.* 2001; 12: 171–180.
10. Rundek T., Elkind M.S., Chen X. i wsp. Increased early stroke recurrence among patients with extracranial and intracranial atherosclerosis: The Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1998; 4.
11. Leonardi-Bee J., Bath P.M., Phillips S.J. i wsp. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. IST Collaborative Group. *Stroke* 2002; 33: 1315–1320.

12. Ryglewicz D., Barańska-Gieruszczak M., Członkowska A. i wsp. Stroke recurrence among 30 days survivors of ischemic stroke in a prospective community-based study. *Neurol. Res.* 1997; 19: 377–379.
13. PROGRESS Collaborative Group: Randomized trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
14. Alter M., Lai SM., Friday G. i wsp. Stroke recurrence in diabetics. Does control blood glucose reduce risk? *Stroke* 1997; 28: 1153–1157.
15. Boysen G., Brander T., Christensen H. i wsp. Homocysteine and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2003; 34: 1258–1261.
16. Preusch M.R., Grau A.J., Buggle F. i wsp. Association between cerebral ischemia and cytotoxin-associated gene-A-bearing strains of *Helicobacter pylori*. *Stroke* 2004; 35: 1800–1804.
17. Flossmann E., Schultz U.G., Rothwell P.M. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 212–227.
18. Gromadzka G. Genetyka udaru niedokrwiennego mózgu. *Neurologia i Psychiatria* 2004; 4: 16–29.
19. Szolnoki Z. Evaluation of the interactions of common genetic mutations in stroke. *Methods Mol. Med.* 2005; 104: 241–250.
20. Rubattu S., Di Angelantonio E., Stanzione R. i wsp. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of ischemic stroke: a role of the A1166C/AT1 gene variant. *J. Hypertens.* 2004; 22: 2129–2134.
21. Flex A., Gaetani E., Papaleo P. i wsp. Proinflammatory genetic profiles in subjects with history of ischemic strokes. *Stroke* 2004; 35: 2270–2275.
22. Sappok T., Faulstich A., Stuckert E. i wsp. Compliance with secondary prevention of ischemic stroke: A prospective evaluation. *Stroke* 2001; 32: 1884–1889.
23. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S. i wsp. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1809–1811.
24. Hillarp A., Palmqvist B., Lethagen S., Villoutreix B.O., Mattiasson I. Mutations within the cyclooxygenase-1 gene in aspirin non-responders with recurrence of stroke. *Thromb. Res.* 2003; 112: 275–283.