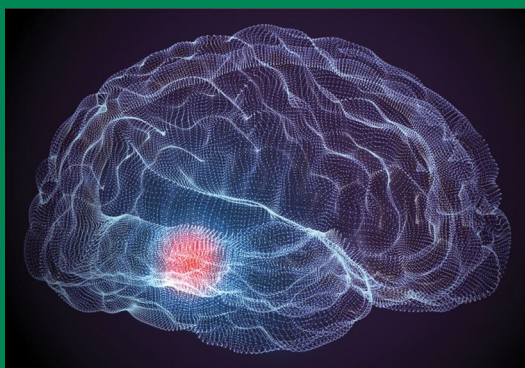




Polski Przegląd Neurologiczny

CZASOPISMO EDUKACYJNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEUROLOGICZNEGO



Suplement A

Tom 15

Rok 2019

Wytyczne postępowania w udarze mózgu

Beata Błażejewska-Hyżorek, Anna Członkowska, Anna Czernuszenko, Antoni Ferens, Dariusz Gąsecki, Rafał Kaczorowski, Bartosz Karaszewski, Michał Karliński, Radosław Kaźmierski, Bożena Kłysz, Adam Kobayashi, Grzegorz Kozera, Wojciech Kozubski, Maciej Krawczyk, Arleta Kuczyńska, Iwona Kurkowska-Jastrzębska, Andrzej Kwolek, Piotr Luchowski, Maciej Niewada, Przemysław Nowacki, Walenty Nyka, Grzegorz Opala, Józef Opara, Wojciech Poncyljusz, Konrad Rejdak, Jacek Roźniecki, Danuta Ryglewicz, Iwona Sarzyńska-Długosz, Joanna Seniów, Marta Skowrońska, Piotr Sobolewski, Jacek Staszewski, Anna Szczepańska-Szerej, Andrzej Szczudlik, Małgorzata Wiszniewska

Polski Przegląd Neurologiczny



CZASOPISMO EDUKACYJNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEUROLOGICZNEGO

www.neuroedu.pl

OFICJALNE PORTALE INTERNETOWE PTN

www.ptneuro.pl

Redaktor Naczelny:

Prof. Ryszard Podemski

Sekretarz redakcji:

Prof. Sławomir Budrewicz

Redaktorzy Działów:

Prof. Ryszard Podemski

Artykuły redakcyjne i inne przeglądowe

Kazuistyka neurologiczna

Otwarte forum neurologiczne

Listy do redakcji

Prof. Urszula Fiszer

Algorytmy diagnostyczne; procedury i standardy

Test edukacyjny

Prof. Przemysław Nowacki

Rzadkie schorzenia neurologiczne

Trudności diagnostyczne i kontrowersje w neurologii

Przegląd piśmiennictwa

Prof. Jarosław Ślawek

Rekomendacje i zalecenia ekspertów

Farmakoterapia chorób układu nerwowego

Kolegium Redakcyjne:

Prof. Maria Barcikowska (Warszawa)

Prof. Anna Członkowska (Warszawa)

Prof. Teofan Domżał (Warszawa)

Prof. Barbara Emeryk-Szajewska (Warszawa)

Prof. Andrzej Friedman (Warszawa)

Prof. Jan Kochanowski (Warszawa)

Prof. Barbara Książkiewicz (Bydgoszcz)

Prof. Jerzy Kulczycki (Warszawa)

Prof. Zdzisław Maciejek (Bydgoszcz)

Prof. Roman Mazur (Bydgoszcz)

Prof. Przemysław Nowacki (Szczecin)

Prof. Walenty Michał Nyka (Gdańsk)

Prof. Grzegorz Opala (Katowice)

Prof. Józef Opara (Repty)

Prof. Krystyna Pierzchała (Zabrze)

Prof. Danuta Ryglewicz (Warszawa)

Prof. Krzysztof Selmaj (Łódź)

Prof. Adam Stępień (Warszawa)

Prof. Andrzej Szczudlik (Kraków)

Prof. Zbigniew Stelmasiak (Lublin)

Prof. Tomasz Trojanowski (Lublin)

Prof. Jerzy Walecki (Warszawa)

Redaktor prowadzący: Katarzyna Marczak (Gdańsk)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Polski Przegląd Neurologiczny — czasopismo edukacyjne

(ISSN 1734-5251) wydawane cztery razy w roku przez
VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k., ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel.: +48 58 320 94 94, faks: +48 58 320 94 60

e-mail: redakcja@viamedica.pl, wersja elektroniczna czasopisma

znajduje się na stronie: www.ppn.viamedica.pl

Informacje dla autorów: „Polski Przegląd Neurologiczny — czasopismo edukacyjne” jest pismem, w którym są publikowane artykuły zamówione przez Redakcję oraz doniesienia kazuistyczne. Informacje dla autorów dotyczące nadsyłania manuskryptów znajdują się na stronie: www.ppn.viamedica.pl. W przypadku zainteresowania współpracą lub pytań związanych z czasopiśmem prosimy o kontakt:

ppn@viamedica.pl

Adres Redakcji: Katedra i Klinika Neurologii UM we Wrocławiu

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

tel.: +48 71 734 31 00, faks: +48 71 734 31 09

e-mail: rpodemski@uskk.wroc.pl

Prenumerata elektroniczna: Cena dla odbiorców indywidualnych z Polski wynosi 90 zł za prenumeratę elektroniczną, 120 zł za prenumeratę papierową oraz 180 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Cena dla instytucji z Polski wynosi 180 zł za prenumeratę elektroniczną, 240 zł za prenumeratę papierową oraz 360 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru

w cenie 25 zł za wersję elektroniczną i 35 zł za wersję papierową dla odbiorców indywidualnych z Polski oraz 50 zł za wersję elektroniczną i 70 zł za wersję papierową dla instytucji z Polski — tel.: 58 320 94 53

e-mail: prenumerata@viamedica.pl Wpłaty, z czytelnym adresem, należy

przesyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k., Bank BGŻ BNP Paribas S.A.

24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.ppn.viamedica.pl

Reklamy: należy się kontaktować z VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

Dział Sprzedaży Korporacyjnej, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel.: +48 58 326 78 22, dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma, zarówno tekstu, jak i grafiki, nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/ppn/about/legalNote>

Czasopismo jest indeksowane w bazach Google Scholar, Index Copernicus (ICV 57,94 pkt.), Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (10 pkt.), Polskiej Bibliografii Lekarskiej, Ulrich's Periodicals Directory oraz WorldCat.

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego: 10 pkt.

Za prenumeratę czasopisma „POLSKI PRZEGŁĄD NEUROLOGICZNY” przysługuje 5 pkt. edukacyjnych*

(*na podstawie rozporządzenia ministra zdrowia z 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów; Dz.U. nr 231, poz. 2326 z 22 października 2004 r.)



Copyright © 2019 Via Medica

www.journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny



18-0258.013.001

WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W UDARZE MÓZGU

Autorzy

dr n. med. Beata Błażejewska-Hyżorek

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

dr n. med. Anna Czernuszenko

Rehaklinik Bellikon, Szwajcaria

prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska — główny redaktor

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

dr n. med. Antoni Ferens

Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

dr hab. n. med. Dariusz Gąsecki

Klinika Neurologii Dorosłych, Gdański Uniwersytet Medyczny i Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

dr Rafał Kaczorowski

Klinika Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udaru Mózgu, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

prof. dr hab. n. med. Bartosz Karaszewski

Klinika Neurologii Dorosłych, Gdański Uniwersytet Medyczny i Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

dr n. med. Michał Karliński — redaktor działu poświęconego leczeniu ostrego udaru mózgu

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski

Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n. med. Bożena Kłysz

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

dr hab. n. med. Adam Kobayashi, prof. UTH

redaktor działu poświęconego leczeniu ostrego udaru mózgu

Wydział Nauk o Zdrowiu i Kultury Fizycznej, Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu
Pracownia Zabiegów i Badań Naczyniowych, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

dr hab. n. med. Grzegorz Kozera

Klinika Neurologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr hab. n. med. Maciej Krawczyk

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

dr n. med. Arleta Kuczyńska

dr hab. n. med. Iwona Kurkowska-Jastrzębska, prof. nadzw.

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Maciej Niewada

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1b, 02-097 Warszawa

tel. 22 11 66 160, faks 22 11 66 202

e-mail: maciej.niewada@gmail.com

Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (supl. A): A1-A156, DOI: 10.5603/PPN.2019.0001

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2019 Via Medica

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kwolek

Katedra Rehabilitacji, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski

dr n. med Piotr Luchowski

Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

dr hab. n. med. Maciej Niewada

redaktor działu poświęconego profilaktyce udaru mózgu i główny redaktor

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Przemysław Nowacki

Katedra i Klinika Neurologii, Pomorski Uniwersytet w Szczecinie

prof. dr hab. n. med. Walenty Nyka

Klinika Neurologii Dorosłych, Katedra Neurologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opala

Specjalistyczna Praktyka Lekarska, Katowice

prof. dr hab. n. med. Józef Opara

Górnośląskie Centrum Rehabilitacji „Repty” im. Gen. Jerzego Ziętka w Tarnowskich Górach; Akademia Wychowania Fizycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Wojciech Poncyłjusz

Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej; Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak

Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

dr hab. n. med. Jacek Roźniecki, prof. nadzw.

Klinika Neurologii, Udarów Mózgu i Neurorehabilitacji, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz

I Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

dr hab. n. med. Iwona Sarzyńska-Długosz — redaktor działu poświęconego rehabilitacji

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Joanna Seniów

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

dr n. med. Marta Skowrońska

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

dr hab. n. med. Piotr Sobolewski, prof. UJK

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Sandomierski Ośrodek Neurologii

dr n. med. Jacek Staszewski

redaktor działu poświęconego organizacji leczenia udaru mózgu

Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

dr hab. n. med. Anna Szczepańska-Szerej

Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

prof. dr hab. n. med. Andrzej Szczudlik

Podhalańska Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa, Nowy Targ

dr hab. n. med. Małgorzata Wiszniewska, prof. nadzw. PWSZ

Oddział Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udarów Mózgu, Szpital Specjalistyczny im. Stanisława Staszica w Pile
Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Stanisława Staszica w Pile, Instytut Ochrony Zdrowia

Polski Przegląd Neurologiczny



CZASOPISMO EDUKACYJNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEUROLOGICZNEGO

www.journals.viamedica.pl/polski_przeglاد_neurologiczny

suplement A, tom 15, rok 2019

www.neuroedu.pl

OFICJALNE PORTALE INTERNETOWE PTN

www.ptneuro.pl

Spis treści

REKOMENDACJE I ZALECENIA EKSPERTÓW

Wstęp	A1
Wykaz użytych skrótów i akronimów	A3
Organizacja leczenia udaru mózgu	A5
Postępowanie w ostrej fazie udaru mózgu	A29
Profilaktyka wtórna udaru mózgu	A93
Rehabilitacja po udarze mózgu	A124

Szanowni Państwo!

Z przyjemnością prezentujemy kolejną, piątą edycję wytycznych postępowania w udarze mózgu, opracowaną przez Grupę Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Tym razem została ona przygotowana wspólnie z przedstawicielami Sekcji Neurorehabilitacji Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Udaru Mózgu, Polskiego Towarzystwa Radiologicznego oraz Grupy Zadaniowej Chorób Naczyniowych Polskiej Akademii Nauk.

Wszystkim osobom biorącym udział w procesie powstawania wytycznych chcemy podziękować za poświęcony czas i zaangażowanie. Praca ta wymagała nie tylko wiedzy i doświadczenia klinicznego oraz znajomości i interpretacji najnowszych doniesień naukowych, ale także przede wszystkim współpracy, tolerancji i otwarcia na zmiany. W trakcie spotkań, konferencji, głosowań internetowych udało nam się wypracować wspólne, często wymagające kompromisów stanowisko, które mamy nadzieję znajdzie Państwa uznanie, podobnie jak poprzednie edycje „wytycznych”. W obecnym wydaniu zastosowaliśmy nowy sposób prezentowania danych i formułowania rekomendacji, zgodny z podejściem GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), zalecanym przez wiele towarzystw naukowych, w tym Europejską Akademię Neurologii (EAN, *European Academy of Neurology*) [1] i Europejską Organizację Udaru Mózgu (ESO, *European Stroke Organization*) [2], i traktujące osobno ocenę jakości dowodów naukowych oraz siłę rekomendacji. W ten sposób odbiorca ma pełny obraz dowodów naukowych i ich wykorzystania w formułowaniu zaleceń możliwie najbardziej pragmatycznych i podyktowanych doświadczeniem klinicznym.

Oczywiście nie sposób opracować w pełni aktualne wytyczne ze względu na wciąż pojawiające się nowe doniesienia i wyniki badań klinicznych. Nie jest przesadą stwierdzenie, że nastąpił duży postęp w diagnostyce i leczeniu chorób naczyniowych mózgu. Z pewnością nadchodzące lata przyniosą nowe obserwacje i dane, które przyczynią się do poprawy efektów terapeutycznych. Niniejszy dokument będzie więc wymagał konfrontacji z nowymi doniesieniami oraz ostrożnej i uważnej interpretacji.

Należy podkreślić, że wytyczne stanowią pewien zbiór zaleceń, które wymagają zawsze lokalnej implementacji i pragmatycznej interpretacji. Nie mogą być traktowane literalnie i bezkrytycznie, szczególnie na potrzeby organizacji i finansowania opieki medycznej. Cieszymy się, że poprzednie edycje wytycznych znalazły uznanie Narodowego Funduszu Zdrowia, którego zaangażowanie w promowanie właściwej opieki nad chorymi z udarem mózgu z pewnością poprawiło jakość świadczeń. Niemniej jednak naszą intencją nie jest tworzenie modelu opieki ani szczegółowych zapisów stanowiących podstawę organizacyjno-finansową funkcjonowania oddziałów udarowych lub innych podmiotów zaangażowanych w opiekę nad pacjentami z chorobami naczyniowymi mózgu.

Polska jest jednym z nielicznych krajów europejskich, które formułują cyklicznie własne zalecenia, oparte na międzynarodowych standardach, uwzględniające jednak lokalną specyfikę i uwarunkowania. Nie są dostępne w pełni aktualne, kompleksowe i „paneuropejskie” wytyczne dotyczące leczenia chorób naczyniowych mózgu, mamy więc nadzieję, że niniejsze opracowanie nie tylko wypełni pewną lukę, lecz także przyczyni się do poprawy zdrowia naszych chorych.

Beatus, qui prodest, quibus potest.

Redaktorzy całości opracowania
prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska
 II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii
 i Neurologii w Warszawie
dr hab. n. med. Maciej Niewada
 Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej
 i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Tabela 1. Poziom dowodu naukowego (zmodyfikowano na podstawie [1, 2])

Jakość dowodu	Definicja	Przykłady
Wysoka	Kiedy uznajemy, że oceniony w badaniach efekt interwencji jest bliski rzeczywistemu	Badania kliniczne z randomizacją, bez poważnych ograniczeń; dobrze zaplanowane badania obserwacyjne z bardzo dużymi efektami (lub innymi czynnikami wpływającymi na duże prawdopodobieństwo wiarygodności)
Średnia	Średnie przekonanie co do prawdziwości uzyskanego efektu: prawdopodobnie oceniony efekt interwencji jest bliski rzeczywistemu, lecz istnieje możliwość, że może się znacznie różnić	Badania kliniczne z randomizacją, z poważnymi ograniczeniami; dobrze zaplanowane badania obserwacyjne z dużymi efektami
Niska	Ograniczone przekonanie co do efektu: oceniony efekt interwencji może się znacznie różnić od rzeczywistego	Badania kliniczne z randomizacją, z bardzo poważnymi ograniczeniami; badania obserwacyjne umiarkowanej jakości lub bez poważnych ograniczeń
Bardzo niska	Nie można mieć przekonania co do ocenionego efektu interwencji: możliwe, że oceniony efekt jest znacząco różny od rzeczywistego	Badania kliniczne z randomizacją, z bardzo poważnymi ograniczeniami i niejednorodnymi wynikami; badania obserwacyjne z poważnymi ograniczeniami (np. serie lub opisy przypadków)

Tabela 2. Siła zaleceń (zmodyfikowano na podstawie [1, 2])

Poziom zalecenia	Definicja
silny na korzyść interwencji	Korzyści z interwencji przewyższają niekorzystny efekt
słaby na korzyść interwencji	Korzyści z interwencji prawdopodobnie przewyższają niekorzystny efekt, lecz istnieje co do tego znacząca niepewność
słaby przeciwko interwencji	Niekorzystne efekty interwencji prawdopodobnie przewyższają korzyści, lecz istnieje co do tego znacząca niepewność
silny przeciwko interwencji	Niekorzystne efekty interwencji przewyższają korzyści

PIŚMIENNICTWO

1. Leone MA, Keindl M, Schapira AH, et al. Practical recommendations for the process of proposing, planning and writing a neurological management guideline by EAN task forces. Eur J Neurol. 2015; 22(12): 1505–1510, doi: [10.1111/ene.12818](https://doi.org/10.1111/ene.12818), indexed in Pubmed: [26268048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26268048/).
2. Ntaios G, Bornstein NM, Caso V, et al. European Stroke Organisation. The European Stroke Organisation Guidelines: a standard operating procedure. Int J Stroke. 2015; 10 Suppl A100: 128–135, doi: [10.1111/ijss.12583](https://doi.org/10.1111/ijss.12583), indexed in Pubmed: [26146766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26146766/).

Wykaz użytych skrótów i akronimów

ABCD2 (*Age, Blood pressure, Clinic, Duration, Diabetes*) — wiek, ciśnienie tętnicze, objawy kliniczne, czas trwania objawów
ADC (*apparent diffusion coefficient*) — rzeczywisty współczynnik dyfuzji
ADP (*adenosine diphosphate*) — adenosynodifosforan
ADRS — *Aphasic Depression Rating Scale*
AFO (*ankle-foot orthosis*) — orteza stawu skokowego/korygująca na kostkę i stopę
AHA (*American Heart Association*) — Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne
aPTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
ARAT — *Action Research Arm Test*
ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy
ASA (*American Stroke Association*) — Amerykańskie Towarzystwo Udarowe
ASPECTS — *Alberta Stroke Programme Early Computed Tomography Score*
ASTER — *Contact Aspiration vs Stent Retriever for Successful Revascularization*
BI (*Barthel index*) — wskaźnik Barthel
CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) — mózgowa autosomalna dominująca arteriopatía z zawałami podkorowymi i zwyrodnieniem istoty białej
CAS (*carotid angioplasty and stenting*) — przezskórna angioplastyka tętnicy szyjnej z założeniem stentu
CAST — *Chinese Stroke Trial*
CBF (*cerebral blood-flow*) — mózgowy przepływ krwi
CEA (*carotid endarterectomy*) — endarterektomia
CHANCE — *Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*
ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI (*confidence interval*) — przedział ufności
CILUM — Centrum Interwencyjnego Leczenia Udaru Mózgu
CPR — Centrum Powiadamiania Ratunkowego
CVT (*cerebral venous thrombosis*) — zakrzepica żylna mózgu
DALY (*disability adjusted life-years*) — lata życia w pełnej sprawności skorygowane o niesprawność
DAS (*disability assessment scale*) — skala oceny niepełnosprawności
DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze
DTCT (*door-to-CT*) — czas od dotarcia do szpitala do wykonania TK
DTN (*door-to-needle*) — czas od dotarcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia rt-PA

dTT (*diluted thrombin time*) — czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu
DVT (*deep vein thrombosis*) — zapalenie żył głębokich
DWI (*diffusion-weighted imaging*) — obrazowanie dyfuzyjne
EBM (*evidence-based medicine*) — medycyna oparta na dowodach naukowych
ECASS-4 — *European Cooperative Acute Stroke Study-4*
ECT (*ecarin clotting time*) — ekarynowy czas krzepnięcia
EHRA (*European Heart Rhythm Association*) — Europejskie Towarzystwo Rytmu Serca
EKG — elektrokardiogram
EMA (*European Medicines Agency*) — Europejska Agencja Leków
EPHITET — *Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial*
ESC (*European Society of Cardiology*) — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESCAPE — *Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times*
ESD (*early supported discharge*) — wczesny wypis ze wsparciem środowiskowym
ESO (*European Stroke Organization*) — Europejska Organizacja Udarowa
EXCOA-CVT — *EXtending oral antiCOAgulation treatment after acute Cerebral Vein Thrombosis*
EXTEND IA — *Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits — Intra-Arterial*
FAST — *Face Arm Speech Test*
FDA (*Food and Drug Administration*) — Agencja ds. Żywności i Leków
FDCT — *flat-detector CT*
FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) — sekwencja inwersji i powrotu
GCS (*Glasgow Coma Scale*) — Skala Glasgow
GRE — *gradient-recalled echo*
GUSS (*Gugging Swallowing Screen*) — przesiewowy test połykania
GWTG — *Get With The Guidelines*
HADS — *Hospital Anxiety and Depression Scale*
ICF (*International Classification of Functioning Disability and Health*) — Międzynarodowa Klasyfikacja Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia
ICH — *Intracerebral Hemorrhage*
INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany
ISCVT — *International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis*

IST — *International Stroke Trial*
 KUM — system koordynowanej opieki nad pacjentem z udarem mózgu
 LAO (*large artery occlusion*) — zamknięcie dużej tętnicy wewnątrzczaszkowej
 LMWH (*low-molecular-weight heparins*) — heparyny drobnocząsteczkowe
 MELAS (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) — miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów podobnych do udarów
 MMSE (*Mini-Mental State Examination*) — Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego
 MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny
 MR CLEAN — *Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands*
 mRS (*modified Rankin Scale*) — zmodyfikowana skala Rankina
 MTT (*mean transit time*) — średni czas przejścia
 NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia
 NICE — *National Institute For Clinical Excellence*
 NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) — Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia
 NINDS — *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*
 NNT (*number needed to treat*) — liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu lub uzyskać jeden korzystny punkt końcowy
 NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) — doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K
 OAC (*oral anticoagulants*) — doustne antykoagulanty
 OB — odczyn Biernackiego
 OKLUM — ośrodek kompleksowego leczenia udaru mózgu
 OR (*odds ratio*) — iloraz szans
 ONS (*oral nutritional supplements*) — doustne preparaty odżywcze
 OR (*odds ratio*) — iloraz szans
 OU — oddział/poddział udarowy
 OUN — ośrodkowy układ nerwowy
 PE (*pulmonary embolism*) — zatorowość płucna
 PEG (*percutaneous endoscopic gastrostomy*) — przezskórna gastrostomia endoskopowa
 PISTE — *Pragmatic Ischaemic Thrombectomy Evaluation*
 PLED (*periodic lateralized epileptiform discharges*) — zlateralizowane wyładowania padaczkopodobne
 PRECIOUS — *Prevention of Complications to Improve Outcome in elderly patients with acute Stroke*
 PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy
 PWI (*perfusion-weighted imaging*) — obrazowanie perfuzyjne
 RACE — *Rapid Arterial Occlusion Evaluation*
 REVASCAT — *Randomized Trial of Revascularization With the Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion*
 RR (*relative risk*) — ryzyko względne
 RTG — rentgenogram
 rt-PA (*recombinant tissue plasminogen activator*) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu
 S.A.-SIP 30 — *Stroke-Adapted 30-Item Version of the Sickness Impact Profile*
 SADQ-H — *Stroke Aphasia Depression Scale Hospital version*
 SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze
 SchN PTN — Sekcja Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
 SF-36 — *Short Form Health Survey*
 SITS — *Self Implementation of Thrombolysis in Stroke*
 SODS — *Signs of Depression Scale*
 SOR — szpitalny oddział ratunkowy
 SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*) — inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
 SWI (*susceptibility weighted imaging*) — badanie podatności magnetycznej
 SWIFT PRIME — *Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment Trial*
 TAD (*tricyclic antidepressants*) — trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
 TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) — przezskórna elektryczna stymulacja nerwów
 THERAPY — *Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbra System's Safety and Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke*
 TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijające niedokrwienie mózgu
 TICI — *Thrombolysis in Cerebral Infarction*
 TK — tomografia komputerowa
 Tmax — maksymalne stężenie
 TO-ACT — *Thrombolysis or Anticoagulation for Cerebral Venous Thrombosis*
 TOF (*time of flight*) — czas przepływu
 TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy, tyreotropina
 TT (*thrombin time*) — czas trombinowy
 UFH (*unfractionated heparin*) — heparyna niefrakcjonowana
 UM — udar mózgu
 USG — ultrasonografia
 VEM (*very early mobilization*) — bardzo wczesne uruchamianie
 VKA (*vitamin K antagonist*) — antagonist witaminy K
 WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia
 ZOL — zakład opiekuńczo-leczniczy
 ZRM — zespół ratownictwa medycznego

Organizacja leczenia udaru mózgu

Wprowadzenie

Udar mózgu (UM) jest istotnym problemem społecznym, ponieważ niezmiennie pozostaje pierwszą z głównych przyczyn chorobowości i długotrwałej niesprawności oraz drugim pod względem częstości powodem zgonów [1–3]. Na świecie na udar zapada około 17 milionów osób rocznie. W Polsce liczba ta wynosi około 90 tys. osób, śmiertelność dziewięćdziesięciodniową spowodowaną udarem niedokrwiennym ocenia się na 22%, a krwotokiem śródmózgowym — na 48% [4]. Udar mózgu jest również drugą pod względem częstości przyczyną ośpienia oraz najczęstszą przyczyną padaczki u osób w podeszłym wieku i istotną przyczyną depresji [5, 6]. W skali globalnej co około sześć sekund dochodzi do zgonu z powodu udaru oraz jedna osoba na sześć dozna UM w ciągu swojego życia [7, 8]. Obserwowany jest obecnie istotny wzrost zachorowań na UM u osób młodych i w średnim wieku, około 31% incydentów udarowych występuje u osób poniżej 65. roku życia [2, 3].

Ze względu na istotne konsekwencje społeczne spowodowane chorobami naczyń mózgowych, konieczne jest wprowadzenie ogólnych strategii zmierzających do redukcji ryzyka wystąpienia udaru. Aby osiągnąć ten cel, należy eliminować powszechnie uznane czynniki ryzyka wystąpienia udaru w populacji osób zdrowych (m.in. palenie tytoniu, brak regularnej aktywności fizycznej, niewłaściwą dietę, nadużywanie alkoholu) oraz rozpoznawać i skutecznie leczyć choroby zwiększające to ryzyko (m.in. nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz zespół metaboliczny, zaburzenia rytmu serca, patologie układu krzepnięcia, depresję i stres psychospołeczny) [9]. W celu zmniejszenia stopnia niepełnosprawności oraz śmiertelności po udarze, niezbędne jest szybkie wdrożenie intensywnego i efektywnego leczenia chorych we wczesnej fazie UM oraz wprowadzenie rehabilitacji poudarowej. Ryzyko wystąpienia kolejnych epizodów udarowych należy zmniejszać poprzez stosowanie skutecznych metod profilaktyki wtórnej.

Kompleksowe podejście do profilaktyki i leczenia UM pozwala znacząco zredukować medyczne i społeczne konsekwencje tej choroby. Jak wskazuje przykład krajów o wysokim poziomie opieki medycznej, takie postępowanie pozwala zmniejszyć zapadalność na UM o niemal 40%, a śmiertelność — o 1/3, dzięki czemu w Stanach Zjednoczonych UM stanowi obecnie dopiero piątą przyczynę zgonów [10].

Działania zmierzające do ograniczenia społecznych skutków udaru muszą być wieloetapowe, a zintegrowany system polityki zdrowotnej oraz pomocy i opieki nad chorym po UM powinien obejmować:

- edukację oraz kształtowanie świadomości społecznej na temat objawów UM, jego konsekwencji oraz profilaktyki pierwotnej (kontrola modyfikowalnych czynników ryzyka oraz promocja zachowań prozdrowotnych);
- zintegrowane i efektywne działania przedszpitalne i postępowanie wczesnoszpitalne;
- leczenie udaru w okresie ostrym w dedykowanych chorym z UM oddziałach/pododdziałach udarowych (OU) oraz w centrach interwencyjnego leczenia udaru mózgu (CILUM);
- skuteczną profilaktykę wtórną;
- rehabilitację, edukację pacjenta i jego rodziny oraz aktywizację zawodową;
- regularną kontrolę jakości pozwalającą na poprawę funkcjonowania całego systemu i jego poszczególnych elementów [11, 12].

Dobrze zorganizowane systemy opieki udarowej funkcjonują w części państw europejskich oraz w wybranych regionach Azji i Ameryki Północnej [11, 13]. W Unii Europejskiej obserwuje się znaczące różnice w organizacji pomocy i opieki medycznej nad chorymi z UM [14, 15]. Ogólne zasady oraz cele postępowania w udarze zostały określone w Deklaracji Helsińborgskiej Europejskich Strategii Udarowych w 2006 roku [16]. Szczegółowe wytyczne dotyczące opieki nad chorymi z UM są cyklicznie opracowywane przez specjalnie powołany zespół ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) i Amerykańskiego

Towarzystwa Udarowego (ASA, *American Stroke Association*), [17] oraz przez Europejską Organizację Udarową (ESO, *European Stroke Organization*) [12], *Karolinska Stroke Update* [18]. W oparciu o te dokumenty oraz o wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego formułowane są rekomendacje będące podstawami funkcjonującego w Polsce systemu, który koordynuje i ułatwia dostęp chorym z UM do wszystkich możliwych procedur związanych z prewencją, leczeniem i rehabilitacją.

Podejście do leczenia UM uległo zasadniczej zmianie. Utworzenie dedykowanych OU zapewniających kompleksowe leczenie i szybką diagnostykę, istotnie wpłynęło na redukcję wczesnej śmiertelności poudarowej oraz zmniejszenie częstości występowania powikłań udaru. Stosowane dotychczas określenie „czas to mózg”, nakazujące traktowanie udaru jako stanu nagłego, coraz częściej bywa zastępowane przez twierdzenie „strata czasu to strata mózgu” (*time lost is brain lost*). Hasło to wynika z faktu, że każdy zyskany kwadrans do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego to w skali społecznej w przybliżeniu ekwiwalent jednego dodatkowego miesiąca samodzielnego życia chorego, niższe o 5% ryzyko zgonu i większa o około 4% szansa na samodzielne poruszanie się [19–21]. Czas od początku udaru do rozpoczęcia leczenia reperfuzyjnego jest również najistotniejszym pojedynczym, modyfikowalnym czynnikiem ryzyka wpływającym na rokowanie. Wspomniane hasło podkreśla nie tylko fakt, że UM jest stanem nagłym, ale także, że właściwa organizacja opieki udarowej musi być traktowana w sposób priorytetowy. Głównym celem działań w organizacji systemowej opieki udarowej jest unikanie opóźnień w podjęciu leczenia oraz kompleksowa organizacja opieki. Taki system powinien każdemu choremu z UM zapewnić dostęp do odpowiedniej pomocy medycznej natychmiast po wystąpieniu pierwszych objawów udaru, a osobom zagrożonym UM — do odpowiedniej profilaktyki pierwotnej [17].

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) z 1970 r. UM to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 h (o ile wcześniej nie doprowadzą do zgonu) i spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi. Rozwój wiedzy o udarze i wprowadzenie nowoczesnych metod diagnostycznych spowodowało, że AHA/ASA zaproponowało

w 2013 r. nową definicję UM. Zgodnie z nią rozpoznanie niedokrwiennej UM powinno nastąpić w przypadku wystąpienia ostrych objawów ogniskowego uszkodzenia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki i spełnieniu co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- wykazanie w badaniu neuroobrazowym lub patologicznym świeżego ogniska niedokrwienia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki;
- utrzymywanie się objawów klinicznych ogniskowego uszkodzenia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki przez co najmniej 24 h lub prowadzące do zgonu (po wykluczeniu innych przyczyn);
- ustąpienie objawów ogniskowego uszkodzenia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki w wyniku zastosowanego leczenia reperfuzyjnego (w takim przypadku nie jest konieczne utrzymywanie się objawów klinicznych przez okres 24 h ani wykazanie cech świeżego niedokrwienia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki w badaniu neuroobrazowym).

Przemijające niedokrwienie mózgu (TIA, *transient ischemic attack*) definiuje się jako przemijający epizod zaburzeń neurologicznych spowodowany ogniskowym niedokrwieniem mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki bez powstania ostrego zawału. Objawy TIA trwają zazwyczaj kilka lub kilkanaście minut, zwykle krócej niż godzinę. 24-godzinna granica czasowa różnicująca dotychczas objawy kliniczne dokonanego udaru od TIA staje się mniej istotna niż wyniki badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN), ponieważ w świetle obecnie dostępnych danych utrzymywanie się objawów zespołu neurologicznego o podłożu niedokrwinnym już nawet powyżej 60 min może być związane z obecnością ognisk niedokrwiniowych w obrazie rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*). Dlatego AHA/ASA dopuszczają również, aby w ciągu pierwszej doby od wystąpienia nagłych objawów ogniskowego uszkodzenia OUN o naczyniowym podłożu alternatywnie stosować termin „ostry zespół mózgowo-naczyniowy”, uwzględniający zarówno wczesne objawy TIA, jak i ostatecznie dokonany UM. Wprowadzone zostało także pojęcie tak zwanych niemych ognisk niedokrwiniowych (*silent cerebral infarction*) i krwotocznych (*silent cerebral hemorrhage*), stanowiących jedynie radiologiczny i morfotyczny wykładnik zaburzeń krążenia mózgowego, które nie skutkują uchwytnym deficytem ogniskowym w badaniu neurologicznym [22]. Jako **wczesną fazę (okres ostry) udaru mózgu** przyjmuje

REKOMENDACJA 1. Wytyczne dotyczące ogólnych zasad organizacji opieki nad chorymi z udarem mózgu (UM)

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Wszystkie działania zmierzające do zapobiegania i leczenia oraz rehabilitacji chorych z UM powinny być zintegrowane w ramach szczegółowo zaplanowanego systemu pomocy i opieki medycznej w UM, przynajmniej na poziomie lokalnym i regionalnym	Średnia	Silny
Chorzy z podejrzeniem UM powinni być traktowani jako wymagający pilnej i specjalistycznej pomocy medycznej	Wysoka	Silny
We wczesnej fazie UM konieczne jest współdziałanie służb medycznych w ramach „łańcucha przeżycia”	Średnia	Silny

się arbitralnie okres między wystąpieniem objawów a zakończeniem 7. doby choroby. Po upływie tego czasu następuje **późna faza** choroby.

Najlepszy efekt leczenia UM można osiągnąć w czasie pierwszych godzin od wystąpienia objawów, w związku z czym konieczne jest szybkie podjęcie działań zgodnych z obowiązującymi zaleceniami, na które składają się kolejno:

- szybkie rozpoznanie objawów sugerujących wystąpienie UM i odpowiednia reakcja na nie, zarówno przez samych chorych, jak i osoby znajdujące się w ich otoczeniu, lekarzy i inne osoby z kręgu służb medycznych, które jako pierwsze zetkną się z chorym;
- natychmiastowe wezwanie odpowiednich służb ratownictwa medycznego;
- priorytetowy transport chorego do wcześniej powiadomionego szpitala, mającego odpowiednie wyposażenie i przygotowanego do leczenia chorych z UM;
- szybkie i prawidłowe postawienie ostatecznego rozpoznania udaru, wdrożenie postępowania ogólnomedycznego oraz leczenia celowanego udaru w OU/CILUM.

Powyższe działania prowadzone na poszczególnych etapach opieki przed- i wczesnoszpitalnej u chorych z UM określane są mianem „łańcucha przeżycia w udarze mózgu” [1]. Ich efektywne przeprowadzenie przyczynia się do skrócenia czasu dotarcia chorego do właściwego szpitala. Według obowiązujących zaleceń nie powinien przekraczać 60 min od wystąpienia objawów („złota godzina udarowa”). Niestety w polskich warunkach w przybliżeniu tylko co 3. chory z UM jest hospitalizowany w OU w ciągu pierwszej godziny od wezwania pomocy i w konsekwencji tylko średnio 10–12% pacjentów z udarem niedokrwiennym otrzymuje leczenie trombolityczne [1, 2]. Dlatego nadrzędnym celem łańcucha przeżycia jest realizacja tak zwanej zasady „3 ×

W” mówiącej o tym, że właściwy chory (chory z objawami UM) powinien trafić do właściwego szpitala (z OU) we właściwym czasie (jak najkrótszym, umożliwiającym zarówno wdrożenie terapii trombolitycznej, jak i właściwego postępowania ogólnomedycznego). Jako „właściwy” rozumie się szpital, który w swoich strukturach posiada OU i jest w stanie zapewnić choremu najszybsze wdrożenie leczenia rekanalizacyjnego. Preferowanym modelem wyboru właściwego szpitala jest analiza map obszarów geograficznych przygotowanych z myślą o każdym OU, uwzględniających nie tylko odległości do nich, ale także sytuację demograficzno-epidemiologiczną oraz infrastrukturę drogową regionu. Pacjenci z podejrzeniem UM przywiezieni do szpitali posiadających OU nie mogą być przekazywani do innych szpitali z wyjątkiem sytuacji, w których wymagana jest interwencja terapeutyczna niedostępna w wyjściowej placówce lub w przypadku awarii sprzętu diagnostycznego (np. braku możliwości wykonania badania neuroobrazowego), przy czym duża częstość tych ostatnich może podważać zasadność funkcjonowania OU w danym szpitalu.

Aby zachowanie ciągłości łańcucha przeżycia było możliwe, konieczne jest, żeby wszyscy członkowie personelu medycznego udzielający pomocy chorym z UM mieli odpowiednie przygotowanie oraz byli systematycznie doszkalani w tym zakresie, a osoby odpowiedzialne za organizację opieki dążyły do eliminacji barier organizacyjnych i proceduralnych ograniczających efektywne leczenie UM.

Kształtowanie świadomości oraz edukacja społeczna

Pierwszym warunkiem szybkiego i — co za tym idzie — rokującego skutecznego postępowania w UM jest świadomość chorego i jego otoczenia (rodziny lub innych osób towarzyszących

choremu w momencie zachorowania, że występujące dolegliwości mogą być objawami udaru i wymagają szybkiego reagowania. Wiele badań wskazuje, że tylko 33–50% chorych rozpoznaje własne objawy jako UM [16]. Znajomość objawów udaru jest niewystarczająca, zwłaszcza wśród osób w podeszłym wieku, które są najbardziej narażone na wystąpienie UM. Pacjent rzadko sam poszukuje pomocy lekarza, a pomoc jest zwykle wzywana dopiero przez członka rodziny [23–25]. Dlatego wszystkie akcje informacyjne oraz edukacyjne powinny być kierowane zarówno do osób obciążonych dużym ryzykiem zachorowania na udar, jak i do osób z ich otoczenia [13]. Działania edukacyjne należy wdrażać już wśród dzieci i młodzieży w związku z lepszym przyswajaniem wiedzy na wczesnym etapie edukacji [26].

Przeprowadzane badania interwencyjne, w których mierzono wpływ edukacji na redukcję opóźnień w okresie przedszpitalnym i na stosowanie trombolizy, wykazano, że częstość leczenia trombolitycznego po szkoleniu zwiększyła się, ale tylko do szóstego miesiąca od zakończenia programu [27]. Powyższe wyniki wskazują, że — aby utrzymać świadomość dotyczącą UM — akcje edukacyjne należy cyklicznie powtarzać, a edukacja społeczeństwa powinna być stale podtrzymywana [16].

Jakkolwiek wiele osób rozumie, że udar jest stanem nagłym, wymagającym natychmiastowej pomocy medycznej, to w rzeczywistości mniej niż 50% wzywa zespół ratownictwa medycznego (ZRM), najczęściej najpierw szukając pomocy u członków rodziny lub u lekarza rodzinnego [28–30]. W warunkach polskich blisko 65% chorych z UM zwleka z wezwaniem pomocy medycznej i czyni to nie prędzej niż po upływie godziny od wystąpienia objawów [31]. Powodem takiej sytuacji jest niedostateczna znajomość objawów UM. Jak wykazały badania ankietowe, mniej niż 50% dorosłych Polaków potrafi je prawidłowo zidentyfikować [32]. Nierozpoznanie objawów UM, zgłoszenie się w pierwszej kolejności do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej zamiast wezwania ZRM lub przewiezienie chorego własnym transportem do szpitala, co może powodować ominięcie priorytetowej selekcji w izbie przyjęć/szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR), znacznie wydłużają czas do podjęcia odpowiedniego leczenia i pogarszają rokowanie [33, 34]. Bezpośredni transfer przez ZRM zwiększa szansę na dotarcie do szpitala w ciągu 3 h od zachorowania (iloraz szans [OR, *odds ratio*]

2,0; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,9–2,08), wczesne wykonanie badania tomografii komputerowej (TK) (czas od dotarcia do szpitala do wykonania TK [DTCT, *door-to-CT*] ≤ 25 min, OR 1,89; 95%CI 1,78–2) i rozpoczęcie leczenia trombolitycznego ([DTN, *door-to-needle*] ≤ 60 min, OR 1,44; 95%CI 1,28–1,63). Dlatego tak ważna jest znajomość sposobu powiadomienia służb ratownictwa medycznego i zapamiętanie numerów alarmowych.

Kampanie społeczne, ukierunkowane na poprawę rozpoznawalności objawów udaru i związanych z nim zagrożeń oraz zasad postępowania, powinny być oparte na specjalnie przygotowanych protokołach i technikach socjotechnicznych, ułatwiających rozpoznanie i zapamiętanie objawów udaru, na przykład korzystając z zalecanej przez AHA/ASA skali o akronimie FAST (*face drooping* — asymetria twarzy, *arm weakness* — osłabienie kończyny górnej, *speech difficulty* — zaburzenia mowy, *time to call* — telefon ratunkowy [*Face Arm Speech Test*]) [35, 36].

Każdy lekarz lub inna osoba posiadająca zawodowe przygotowanie do udzielania pomocy w nagłych stanach zagrożenia życia i zdrowia powinna znać objawy UM, podstawowego postępowania medycznego oraz pilnie wezwać ZRM, aby zapewnić przewiezienie chorego z podejrzeniem udaru do najbliższego szpitala z OU. By to umożliwić, należy objąć szkoleniem dyspozytorów pogotowia, ratowników medycznych, lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i innych specjalności oraz personel oddziałów ratunkowych, co zwiększy świadomość, że udar jest stanem nagłym, ułatwi jego rozpoznanie i przyspieszy transport chorego do odpowiedniego szpitala [37, 38]. W przypadku pracowników systemu ratownictwa medycznego w procesie szkolenia należy stosować protokoły gromadzenia i przekazywania informacji przygotowane specjalnie pod kątem chorych z podejrzeniem UM, które ułatwiają rozpoznanie na etapie przedszpitalnym. Rekomendowana jest skala FAST, która jest prosta i podobnie jak Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS, *National Institute of Health Stroke Scale*) charakteryzuje się wysoką czułością (85%), a także zadowalającą swoistością (68%) dla rozpoznania udaru, oraz protokół SAMPLE uwzględniający objawy, uczulenia, stosowane leki, przebyte choroby, ostatni spożywany posiłek, ewentualne przyczyny zachorowania (od ang. *signs, allergies, medicines, past medical history, last oral intake, events leading up to the injury and/or illness*) [39, 40].

REKOMENDACJA 2. Edukacja oraz kształtowanie świadomości społecznej dotyczącej objawów i zasad udzielania pierwszej pomocy w udarze mózgu (UM)

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Należy prowadzić systematyczne programy edukacyjne na poziomie populacji w celu zwiększenia świadomości społecznej dotyczącej objawów UM oraz zasad jego profilaktyki	Niska	Silny
Osoby dorosłe powinny umieć rozpoznać objawy UM, znać sposób szybkiego informowania ratunkowych służb medycznych i natychmiast zwrócić się do nich o pomoc w przypadku podejrzenia wystąpienia udaru	Średnia	Silny
Należy prowadzić programy edukacyjne wśród pracowników ochrony zdrowia (dyspozytorów i ratowników medycznych, lekarzy wszystkich specjalności, ze szczególnym uwzględnieniem lekarzy medycyny ratunkowej i lekarzy rodzinnych) w celu zwiększenia świadomości dotyczącej UM	Średnia	Silny
Działania edukacyjne mające na celu poprawę rozpoznawalności objawów UM należy prowadzić z wykorzystaniem specjalnie przygotowanych protokołów i technik socjotechnicznych	Niska	Silny

Kształtowanie społecznej świadomości oraz edukacja na temat czynników ryzyka wystąpienia udaru odgrywają ważną rolę w walce z UM. Aktualnie w polskich warunkach wiedza o podstawowych czynnikach ryzyka UM jest względnie dobra — 91% osób wymienia nadciśnienie jako czynnik ryzyka udaru, 60% podaje hipercholesterolemię, a 65% — palenie tytoniu. Jednak wciąż niewystarczająca jest świadomość, że cukrzyca czy zaburzenia rytmu serca zwiększają ryzyko wystąpienia UM [34]. Wiedza ta była istotnie gorsza w 2000 roku, kiedy jako czynniki ryzyka udaru tylko 28% respondentów podawało nadciśnienie tętnicze, a 6% — palenie tytoniu [41]. Obserwowana poprawa ogólnej świadomości nastąpiła dzięki prowadzonym programom edukacyjnym, które powinny być kontynuowane, w szczególności w populacjach chorych obciążonych modyfikowalnymi czynnikami ryzyka.

Działania przedszpitalne

Większość opóźnień wpływających na rozpoczęcie leczenia udaru powstaje na etapie przedszpitalnym. Wyniki projektu QUICK (2016 r.), w którym brało udział 15 polskich ośrodków, wykazują, że średnie opóźnienia od wystąpienia objawów UM do przybycia na SOR i czas od zachorowania do wezwania ZRM wyniosły odpowiednio 100 i 39 min, jednak ze znaczną zmiennością tych opóźnień (odpowiednio zakres między < 30 min a > 100 h oraz 1 min a 19 h). Dobrze zorganizowany system działań przedszpitalnych ma kluczowy wpływ na maksymalną redukcję tych opóźnień i szybkie podejmowanie właściwych decyzji. Aby pacjent z UM mógł w krótkim czasie dotrzeć do jednostki medycznej oferującej odpowiedni spo-

sób leczenia, jest potrzebna współpraca wszystkich służb ratownictwa medycznego z zespołami lekarzy SOR i OU. Wystąpienie objawów udaru powinno być sygnałem do natychmiastowego kontaktu chorego lub osoby obecnej przy zachorowaniu z centrum powiadamiania ratunkowego (CPR) obsługującego zgłoszenia kierowane z numerów alarmowych. Dyspozytorzy pogotowia muszą umieć rozpoznać objawy sugerujące UM na podstawie wypowiedzi osób zgłaszających zachorowanie. W tym celu powinni posługiwać się sprawdzonym algorytmem pytań z wykorzystaniem omówionej w poprzednim rozdziale skali FAST [42]. Równocześnie trzeba ustalić czas zachorowania lub moment, kiedy chory po raz ostatni był widziany bez objawów udaru. Należy poinformować osobę zgłaszającą zachorowanie, że podczas przyjazdu ZPR pacjentowi powinny towarzyszyć osoby, które mogą dokładnie opisać początek zachorowania, podać wywiad dotyczący przyjmowanych leków oraz przebytych i towarzyszących chorób. Dyspozytor powinien również ustalić, czy występują wczesne powikłania udaru, takie jak zaburzenia przytomności, napady padaczkowe, wymioty czy niewydolność krążenia, i natychmiast zadysponować odpowiednio przygotowany zespół ratowniczy. Czas dotarcia pacjenta do OU należy maksymalnie skrócić. Podejrzenie UM powinno być wskazaniem do bezzwłocznego skierowania ZRM do miejsca pobytu chorego i wiązać się z transportem priorytetowym [13, 43]. Wystąpienie TIA wiąże się z wysokim ryzykiem kolejnego incydentu naczyniowego OUN (12–20% w ciągu 90 dni), dlatego chorzy z objawami TIA, podobnie jak chorzy z UM, wymagają diagnostyki i rozpoczęcia leczenia w trybie pilnym [44].

Właściwe postępowanie z chorym z UM zaczyna się już na etapie przedszpitalnym. Członkowie zespołów ratownictwa medycznego (lekarz lub ratownik) są odpowiedzialni za zebranie wywiadu od pacjenta lub jego rodziny, udzielenie pierwszej pomocy medycznej, wstępną selekcję pacjentów do rodzaju postępowania terapeutycznego oraz kontakt telefoniczny z dyżurnym lekarzem neurologiem właściwego OU lub dyspozytorem. Czynności te powinny być wykonane bez zbędnej zwłoki, a czas od momentu przyjazdu ZRM do chorego do rozpoczęcia transportu do OU powinien być jak najkrótszy i w większości przypadków nie przekraczać 15 min [45].

Pierwszymi działaniami zespołu ratowniczego powinny być: ocena podstawowych funkcji życiowych (tętno, oddech, ciśnienie tętnicze), pomiar stężenia glukozy we krwi włóśniczkowej oraz, jeśli stan chorego tego wymaga, udzielenie pierwszej pomocy medycznej. Pacjentowi należy założyć wkłucie do żyły obwodowej. Postępowanie ogólne (m.in. leczenie hipoglikemii i hipoksemii) winno być zgodne z zasadami postępowania w fazie przedszpitalnej leczenia udaru [46]. Do obowiązków kierownika zespołu ratownictwa medycznego, który transportuje pacjenta z podejrzeniem UM do OU, obligatoryjnie należy wypełnienie ujednoliconej dla całego kraju Karty Medycznych Czynności Ratunkowych. Powinny być w niej zamieszczone informacje dotyczące: czasu wystąpienia objawów udaru lub momentu, kiedy pacjent był widziany po raz ostatni sprawny, ogólnej oceny stanu internistycznego i neurologicznego, przyjmowanych leków (w szczególności antykoagulantów z godziną przyjęcia ostatniej dawki i leków przeciwpadaczkowych), przebytych i współistniejących chorób/urazów oraz telefonicznych danych kontaktowych do rodziny lub opiekuna. Brak uzyskania tych danych na etapie przedszpitalnym znacząco utrudnia, a nieraz uniemożliwia właściwą kwalifikację do leczenia reperfuzyjnego. Wstępna ocena występowania objawów ogniskowego uszkodzenia mózgu powinna być przeprowadzona na podstawie skali FAST (*Face Arm Speech Test*).

Efekt kliniczny trombektomii mechanicznej, podobnie jak leczenia trombolitycznego, ściśle zależy od czasu jej rozpoczęcia. W celu uniknięcia opóźnienia rozpoczęcia trombektomii należy opracować narzędzia umożliwiające szybką i wiarygodną identyfikację pacjentów z objawami wskazującymi na zamknięcie dużej tętnicy wewnątrzczaszkowej (LAO, *large artery occlusion*) jeszcze na etapie przedszpitalnym. Aktualnie jedyną sprawdzoną klasyfikacją oceniającą prawdopodobieństwo LAO,

której czułość i specyficzność są szacowane na około 76%, jest skala RACE (*Rapid Arterial Occlusion Evaluation*) [47]. Jest ona skróconą wersją NIHSS obejmującą ocenę niedowładu mięśni twarzy, kończyn i objawów korowych i w sposób ilościowy określającą pośrednio stopień ciężkości udaru. Może być przydatnym narzędziem przesiewowym do identyfikacji pacjentów z LAO. Szacuje się, że na podstawie samej oceny klinicznej około 50% pacjentów z podejrzeniem LAO nie kwalifikuje się do leczenia wewnątrznacyniowego (25% to krwotoki mózgowe, pozostałe 25% to chorzy bez cech zamknięcia dużego naczynia mózgowego) [48, 49]. W celu ograniczenia liczby błędnych rozpoznań prowadzi się próby modyfikacji tej skali. Obecnie jednak brak jest dostatecznych danych pozwalających na rekomendowanie skal klinicznych umożliwiających identyfikowanie potencjalnych kandydatów do trombektomii mechanicznej na etapie przedszpitalnym [50]. Mimo to zaleca się prowadzenie szkoleń członków zespołów ratowniczych przez lekarzy z CILUM w zakresie aktualnych możliwości diagnostyki i leczenia wewnątrznacyniowego UM oraz opracowanie lokalnych algorytmów postępowania.

Dyspozytorzy oraz ZRM powinni posiadać telefony do oddziałów udarowych w swoim rejonie operacyjnym. Dyżurny lekarz neurolog właściwego OU, do którego jest przewożony pacjent, powinien być telefonicznie poinformowany przez ZRM lub dyspozytora o wieku, stanie klinicznym i objawach chorego, czasie zachorowania oraz o szacunkowym czasie przyjazdu (prenotyfikacja). Optymalnie informacje te powinny być przekazywane dyżurnemu bezpośrednio przez ZRM, ponieważ ułatwia to uzyskanie najbardziej precyzyjnego wywiadu chorobowego dostępnego na etapie przedszpitalnym. Prenotyfikacja umożliwia prerejestrację danych chorego w systemie komputerowym szpitala docelowego. Te procedury znacząco skracają czas postępowania wczesnoszpitalnego z pacjentem z UM, dając możliwość przygotowania się na przyjęcie chorego (tzw. alert udarowy) oraz zorganizowania przez lekarza OU priorytetowego dostępu do rejestracji szpitalnej, zlecenia badań laboratoryjnych i obrazowych mózgu, a także wglądu do dostępnej elektronicznie szpitalnej i ambulatoryjnej dokumentacji medycznej.

Bezpośrednie przekazanie chorego do izby przyjęć / na SOR przez ZRM jest najszybszą metodą kierowania chorego z UM [51]. Zaleca się, aby pacjent będący w oknie leczenia przy czynowego UM (trombolizy/trombektomii), mógł

być transportowany przez ZRM na noszach transportowych ambulansu bezpośrednio do pracowni TK, MR lub pracowni leczenia endowaskularnego [52].

Każdy chory z podejrzeniem UM w fazie ostrej powinien trafić jak najszybciej do szpitala z OU. Zaletami takiego postępowania są: wczesne określenie typu UM (niedokrwienno czy krwotoczny), możliwość wczesnego leczenia trombolitycznego, kwalifikacja do leczenia wewnątrznacyniowego na podstawie badania obrazowego naczyń mózgowia (w warunkach polskich najczęściej na podstawie angiografii TK) oraz rozpoczęcie profilaktyki wtórnej. Jeśli pacjent zostanie zakwalifikowany do zabiegu wewnątrznacyniowego powinien być w trybie pilnym (bez wykonywania dalszych czasochłonnych badań neuroobrazowych i oczekiwania na efekt terapeutyczny leczenia trombolitycznego) przetransportowany do najbliższego CILUM. Transport chorego do CILUM winien nastąpić po wstępnej telefonicznej lub optymalnie telemedycznej kwalifikacji przez lekarza neurologa z CILUM, najlepiej jeszcze w trakcie wlewu rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*).

Dane z Katalonii wskazują jednak, że w porównaniu do transportu bezpośredniego, przewiezienie chorego z lokalnego OU do CILUM może wydłużyć czas do rozpoczęcia trombektomii nawet do 2 h [53, 54]. Szerokie wprowadzenie mechanicznej trombektomii może w przyszłości wiązać się z koniecznością wdrożenia zasad umożliwiających rozpoznawanie kandydatów do tego typu leczenia jeszcze w fazie przedszpitalnej (przedszpitalny triaż do leczenia wewnątrznacyniowego). Optymalny model postępowania nie został jednak dotychczas dostatecznie określony i wymaga dalszej obserwacji klinicznej. Oba prezentowane schematy postępowania, to jest transport każdego pacjenta z podejrzeniem UM do najbliższego OU (*drip-and-ship strategy*), a w przypadku podejrzenia LAO lub przy obecności przeciwwskazań do trombolizy — transport bezpośredni do CILUM z pominięciem najbliższego OU (*mothership strategy*), mają swoje zalety i wady. Wybór pomiędzy nimi znacząco zależy od czasu zachorowania chorego, odległości do CILUM, dostępności zespołu wykonującego trombektomię. Dlatego istnieje konieczność przeprowadzenia badań porównujących efektywność obu strategii oraz dalszej walidacji skal ocenających LAO [55]. Z tego względu na bieżącym etapie nie rekomenduje się rutynowego, bezpośredniego

transportu do CILUM z pominięciem najbliższego OU, jakkolwiek takie postępowanie może być rozważone w indywidualnych przypadkach i na podstawie ustalonych lokalnie algorytmów postępowania.

Transport Lotniczym Pogotowiem Ratunkowym może skrócić czas od skierowania do przybycia do szpitala i poprawia dostęp do leczenia trombolitycznego/wewnątrznacyniowego na terenach górskich, odległych i wiejskich [56]. W polskich warunkach dotychczas nie oceniano wpływu takiego rodzaju transportu na czas dotarcia do szpitala chorych z UM. Badanie obserwacyjne prowadzone w Austrii wykazało, że transport lotniczy jest stosowany u około 4% chorych z podejrzeniem udaru i skraca czas dotarcia chorego do szpitala w porównaniu z transportem drogowym o około 30 min, trzykrotnie zwiększając szanse otrzymania leczenia trombolitycznego [57]. W szczególnych sytuacjach, analizując indywidualny przypadek chorego z podejrzeniem UM, zwłaszcza kwalifikowanego do ewentualnego leczenia reperfuzyjnego, można rozważyć transport Lotniczym Pogotowiem Ratunkowym, o ile szacowany czas transportu lotniczego do OU z miejsca zdarzenia jest krótszy od czasu transportu naziemnego.

Mobilna karetka udarowa, posiadająca aparat TK z opcją nacyniową oraz system telemedyczny, została wprowadzona w ograniczonym zakresie w niektórych krajach Europy oraz w Stanach Zjednoczonych. Jej zastosowanie pozwoliło zmniejszyć opóźnienie do rozpoczęcia leczenia średnio o 25 min w porównaniu do procedury standardowej. Jednocześnie wykazano korzystny profil bezpieczeństwa takiego postępowania. Wykorzystanie mobilnej karetki udarowej skutkuje wcześniejszym podaniem leku trombolitycznego, ale także — na podstawie wyników angio-TK — umożliwia efektywną przedszpitalną selekcję pacjentów do leczenia wewnątrznacyniowego. Jej praktyczne zastosowanie ograniczają obecnie wysokie koszty [58, 59].

Telemedycyna, z zastosowaniem oprogramowania umożliwiającego przesłanie danych telemedycznych i/lub prowadzenie wideokonferencji, jest sprawdzoną i rzetelną metodą ułatwiającą wdrożenie leczenia trombolitycznego. Takie systemy skutecznie funkcjonują od lat między innymi w Bawarii (STENO) i Saksonii (SOS-NET). Wykazano, że zastosowanie tej formy diagnozowania ogranicza koszty transportu pacjenta, optymalizuje wykorzystanie wysokokwalifikowanego personelu medycznego i zapewnia natychmiastowe podjęcie najbardziej efektywnych

REKOMENDACJA 3. Organizacja opieki przedszpitalnej w udarze mózgu (UM)

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Wystąpienie objawów UM powinno być sygnałem do natychmiastowego kontaktu chorego lub osoby obecnej przy zachorowaniu z CPR	Średnia	Silny
Przyjmując zgłoszenie podejrzenia wystąpienia UM, dyspozytor CPR powinien przeprowadzić krótki, ukierunkowany wywiad i wydać priorytetowe dyspozycje dla załóg ZRM	Średnia	Silny
Kierownik ZRM, który transportuje i kieruje pacjenta z podejrzeniem UM na oddział udarowy, powinien obligatoryjnie wypełnić ujednoliconą Kartę Medycznych Czynności Ratunkowych, zawierającą między innymi godzinę wystąpienia objawów UM, skróconą skalę oceniającą stan neurologiczny (np. wg skali FAST), przyjmowane przez chorego leki (szczególnie antykoagulanty) oraz kontakt telefoniczny do rodziny	Średnia	Silny
Czas od momentu przyjazdu ZRM do chorego do rozpoczęcia transportu na OU powinien być jak najkrótszy	Wysoka	Silny
ZRM bezpośrednio lub za pośrednictwem CPR powinien powiadomić dyżurnego lekarza neurologa właściwego OU o planowanym transporcie chorego z podejrzeniem UM (prenotyfikacja)	Wysoka	Silny
Zaleca się, aby wszyscy pracownicy CPR oraz ZRM zostali przeszkoleni z rozpoznawania objawów UM, postępowania z chorym z udarem, aktualnych możliwości leczenia wewnątrznaczyniowego UM oraz ze stosowania wybranych skal neurologicznych	Średnia	Silny
Chorzy z objawami UM lub TIA powinni być niezwłocznie przetransportowani do najbliższego szpitala z OU, z pominięciem granic administracyjnych	Wysoka	Silny
Transport Lotniczym Pogotowiem Ratunkowym z obszarów odległych może być rozważony w celu poprawy dostępu do leczenia UM	Niska	Słaby
Zaleca się użycie telemedycyny, szczególnie w celu właściwej kwalifikacji do leczenia interwencyjnego UM	Średnia	Silny
Chorzy z TIA, podobnie jak chorzy z UM w fazie ostrej, wymagają pilnej diagnostyki i wprowadzenia leczenia profilaktycznego	Wysoka	Silny

CPR — centrum powiadamiania ratunkowego; ZRM — zespół ratownictwa medycznego; FAST — Face Arm Speech Test; OU — oddział udarowy; TIA (*transient ischaemic attack*) — przejściowe niedokrwienie mózgu

działań terapeutycznych zwłaszcza w ośrodkach nieposiadających OU. W analizie skuteczności sieci telemedycznej TEMPIS oraz *NeuroNet* w Niemczech wykazano, że wykorzystanie między innymi tych technik prowadzi do istotnej redukcji (OR 0,62; 95%CI 0,52–0,74) ryzyka zgonu, niesprawności i konieczności przewlekłej opieki stacjonarnej po trzech miesiącach w porównaniu do rutynowej opieki oraz zwiększa o 5% odsetek chorych z udarem niedokrwinnym otrzymujących leczenie trombolityczne [60]. Systemy telemedyczne mogą mieć szczególne znaczenie w kontekście leczenia endowaskularnego, umożliwiając chociażby prawidłową interpretację wyników badań radiologicznych przez zespół CILUM. Jednakże ze względu na stosunkowo niewielkie doświadczenie w rutynowym zastosowaniu tych technik w ostrym udarze niedokrwinnym nie ma odpowiednio dużej ilości danych empirycznych określających ich skuteczność [61, 62].

Postępowanie wczesnoszpitalne

Postępowanie wczesnoszpitalne jest kolejnym istotnym etapem opieki udarowej. Należy do-

żyć wszelkich starań, aby maksymalnie ograniczyć możliwość wystąpienia opóźnień w postępowaniu diagnostycznym i podjęciu właściwego leczenia. Brak wypracowanych standardów wewnątrzzpitalnych skutkuje niedostatecznym podejściem do udaru jako stanu naglącego, opóźnioną oceną lekarską, niewydolnym transportem wewnątrzzpitalnym, opóźnieniem w wykonaniu badań obrazowych i w konsekwencji niskim wskaźnikiem wykonywanych procedur leczenia trombolitycznego [47, 63].

Opracowane algorytmy postępowania wewnątrzzpitalnego z pacjentem z UM umożliwiają bardziej efektywną organizację opieki oraz zmniejszają opóźnienia czasu DTCT i czasu DTN [64]. Wykazano, że w ośrodkach posiadających opracowane i obowiązujące pisemne protokoły leczenia chorych z UM odsetek pacjentów poddanych leczeniu trombolitycznemu jest większy, a przedziały uzyskiwanych czasów opóźnień DTCT i DTN są krótsze [65, 66].

Czas DTN jest jednym ze wskaźników standardów jakości opieki wewnątrzzpitalnej w ostrej fazie udaru w konkretnym ośrodku. Istnieje wiele czynników wpływających na to opóźnienie:

- czynniki zależne od chorego (np. nieznaną czas zachorowania, brak wywiadu chorobowego, brak triażu w SOR, jeśli chory sam zgłosi się na izbę przyjęć, omijając system priorytetowej selekcji);
 - czynniki logistyczne (nieprawidłowy triaż, braki personelu, w tym bezpośredniego zabezpieczenia neurologicznego SOR);
 - czynniki wewnątrzszpitalne (duże obciążenie chorymi z ostrym udarem prowadzące do niewydolności ścieżki diagnostycznej na SOR, brak doświadczenia w leczeniu trombolitycznym);
 - czynniki zależne od lekarza (niepewność, czy chory kwalifikuje się do leczenia trombolitycznego, naturalna tendencja do opóźnienia leczenia, do której dochodzi, kiedy nie ma standardowych procedur postępowania w udarze i nie monitoruje się w sposób obligatoryjny wskaźników opóźnień) [67].
- Dane z polskich ośrodków o różnym poziomie referencyjności biorących udział w projekcie QUI-CK (2016 r.) wykazały, że mediana DTN wyniosła 76 min (zakres międzykwartylowy 58–100 min), 30% chorych otrzymała leczenie trombolityczne przed upływem 60 min; istotnymi elementami wpływającymi na opóźnienie leczenia były: czas DTCT (mediana [zakres międzykwartylowy] 17 [7-25] min), dostarczenie próbek krwi do laboratorium (11 [7-15] min), czas oczekiwania na opracowanie badań laboratoryjnych (25 [15-40] min) oraz konsultację neurologiczną na SOR (3 [2-9] min).
- Należy dołożyć wszelkich starań, aby czas DTN nie przekraczał 60 min. Udowodniono, że poprzez bardzo sprawną organizację i pominięcie niektórych procedur można go ograniczyć do mniej niż 30 min i takie wyniki uzyskiwane są coraz częściej w polskich szpitalach [68]. Cel można osiągnąć poprzez wprowadzenie zmian na kilku etapach postępowania wewnątrzszpitalnego:
- dyżurny lekarz OU powinien być zawiadomiony przez ZRM lub dyspozytora o transporcie pacjenta z podejrzeniem UM (prenotyfikacja) i być dostępny na oddziale ratunkowym/izbie przyjęć w chwili przywiezienia pacjenta w celu pilnego ustalenia wskazań/przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego. Należy dołożyć wszelkich starań, aby ustalić czas zachorowania chorego i zakładać, że chory kierowany z podejrzeniem udaru o wyjściowo nieustalonym czasie trwania może być kandydatem do leczenia trombolitycznego/wewnątrznaczyniowego w przypadku ostatecznego ustalenia czasu trwania objawów;
 - pacjenci z podejrzeniem UM powinni mieć zapewniony priorytetowy dostęp do badań obrazowych mózgu. Skrócenie czasu do obrazowania istotnie wpływa na skrócenie opóźnienia DTN. Dyżurny lekarz neurolog może zdecydować o bezpośrednim transporcie chorego przez ZRM do pracowni TK/MR lub naczyniowej. Czas DTCT powinien być monitorowany i u większości chorych kwalifikowanych do leczenia trombolitycznego i/lub mechanicznej trombektomii nie powinien przekraczać 20 min;
 - równolegle należy pobrać próbki krwi w celu wykonania badań biochemicznych, układu krzepnięcia i morfologii krwi oraz sprawdzić drożność dostępu dożylnego. Wykonanie elektrokardiografii na SOR jest wskazane u chorych z UM, ale u pacjentów kwalifikowanych do leczenia trombolitycznego nie powinno opóźniać rozpoczęcia leczenia;
 - decyzję o rozpoczęciu leczenia trombolitycznego należy podjąć na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, wyniku badania TK lub MR, poziomu glikemii i ciśnienia tętniczego krwi. U większości pacjentów jedynym badaniem laboratoryjnym niezbędnym do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego jest oznaczenie stężenia glukozy. Jeśli pacjent przyjmuje leki antykoagulacyjne lub wykazuje cechy jawnej skazy krwotocznej, nie należy rozpoczynać leczenia trombolitycznego przed uzyskaniem wyniku układu krzepnięcia [69]. U pacjentów stosujących leczenie antagonistami witaminy K należy oznaczyć międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) metodą przyłóżkową (*point-of-care*), która powinna być dostępna w ramach SOR lub OU. Korzystanie z tej metody umożliwia zmniejszenie opóźnień o około 30 min w porównaniu z opracowaniem badania w laboratorium szpitalnym [70];
 - jeśli chory kwalifikuje się do leczenia trombolitycznego, należy je rozpocząć już w pracowni neuroobrazowej lub jeszcze w trakcie pobytu na SOR [71];
 - ze względu na niskie ryzyko nefropatii pokontrastowej u chorych nieobciążonych wywiadem w kierunku przewlekłej choroby nerek i kwalifikowanych do leczenia endowaskularnego badanie naczyniowe może być wykonane przed uzyskaniem wyniku stężenia kreatyniny [17]. Szybka ścieżka diagnostyczna powinna być przeprowadzona u większości chorych i nie większa odsetka błędnych rozpoznań [72]. Żadna

REKOMENDACJA 4. Organizacja opieki i postępowania wczesnoszpitalnego w udarze mózgu (UM)

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Każdy szpital, w którym jest OU, powinien mieć opracowane wewnętrzne algorytmy postępowania z chorymi we wczesnej fazie UM	Wysoka	Silny
Chorzy z UM powinni być niezwłocznie poddani ocenie przez dyżurnego lekarza neurologa na SOR/w izbie przyjęć. Brak wstępnej oceny lekarza internisty/lekarza SOR nie powinien opóźniać postępowania neurologicznego	Wysoka	Silny
U osoby z podejrzeniem UM należy priorytetowo wykonać badanie obrazowe mózgu oraz badania biochemiczne, układu krzepnięcia i morfologię	Wysoka	Silny
Badaniem podstawowym, wystarczającym w większości przypadków do kwalifikacji do leczenia trombolitycznego, jest badanie TK, które powinno być wykonane u większości chorych optymalnie w ciągu 20 min od przyjazdu do szpitala	Wysoka	Silny
W przypadku podejrzenia LAO należy niezwłocznie wykonać badanie angio-TK lub angio-MR w celu dalszej kwalifikacji do leczenia wewnątrznaczyniowego, jednak nie mogą one opóźniać rozpoczęcia leczenia trombolitycznego	Wysoka	Silny
U większości chorych oznaczenie glikemii jest jedynym badaniem laboratoryjnym, które musi poprzedzać rozpoczęcie leczenia trombolitycznego	Średnia	Silny
Chorzy kwalifikowani do leczenia trombolitycznego i/lub endowaskularnego powinni otrzymać leczenie jak najszybciej i bez zbędnej zwłoki	Wysoka	Silny
U wszystkich chorych należy monitorować wewnętrzne czasy opóźnień w celu optymalizacji postępowania. U $\geq 50\%$ chorych leczonych trombolitycznie czas DTN powinien wynieść < 60 min, optymalnie ≤ 45 min	Wysoka	Silny
U pacjentów, u których stwierdzono wskazania do leczenia wewnątrznaczyniowego, trzeba rozważyć jak najszybsze przeniesienie do najbliższego CILUM. Należy wprowadzić standardy postępowania usprawniające system komunikacji międzyszpitalnej i system transportu międzyszpitalnego	Średnia	Silny
Istnieje konieczność cyklicznego prowadzenia wewnętrznych szkoleń personelu oraz stałego monitorowania czasów opóźnień	Wysoka	Silny

DTN (door-to-needle) — czas od dotarcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu; LAO (large artery occlusion) — zamknięcie dużej tętnicy wewnątrzczaszkowej; OU — oddział udarowy; SOR — szpitalny oddział ratunkowy; TK — tomografia komputerowa

pojedyncza interwencja nie będzie jednak skutkować optymalną redukcją opóźnień, ponieważ do takiej może prowadzić usprawnianie całego modelu postępowania przedszpitalnego i wewnątrzszpitalnego z chorymi z UM.

Również w przypadku pacjenta niespełniającego kryteriów do leczenia trombolitycznego czas pobytu na SOR powinien być jak najkrótszy, optymalnie nie przekraczać 60 min. Każdy szpital, w którym jest OU, musi zapewnić ciągły, całodobowy (24 h/d. przez 7 dni w tyg.) dostęp do pilnego badania angio-TK, wykonanego optymalnie w ciągu nie więcej niż 30 min od przyjazdu do szpitala u chorych z podejrzeniem LAO, w celu dalszej kwalifikacji do leczenia trombolitycznego. Po rozpoczęciu leczenia trombolitycznego lekarz dyżurny OU powinien rozważyć przeniesienie pacjenta do współpracującego CILUM w przypadku potwierdzenia LAO. Istnieje pilna konieczność opracowania lokalnych standardów przekazywania chorych i transportu międzyszpitalnego z OU do CILUM, które zapewnią dobrą współpracę i nie będą powodowały zbędnej zwłoki.

Ważnym elementem postępowania z chorym z UM jest właściwa ocena stanu neurologicznego z wykorzystaniem jednolitych skal określających objawy udaru i umożliwiających monitorowanie zachodzących zmian w kolejnych badaniach. System punktacji powinien odpowiednio wartościować najważniejsze objawy udaru, a jej konstrukcja i kryteria powinny zapewniać wysoką wartość diagnostyczną. Preferowana jest skala NIHSS, która pozwala ocenić nasilenie głównych objawów udaru. Wynik w tej skali istotnie koreluje z objętością ogniska udarowego w obrazie MR oraz posiada dużą wartość prognostyczną w zakresie śmiertelności wczesnej i odległej. Skala NIHSS jest najbardziej czuła w ocenie zmian stanu klinicznego w ostrym okresie UM, a u chorych kwalifikowanych do leczenia interwencyjnego umożliwia stratyfikację ryzyka wystąpienia powikłań [73].

Oddział/pododdział udarowy

Udar mózgu lub TIA są stanami nagłego zagrożenia życia. O skuteczności leczenia decyduje czas

do udzielenia specjalistycznej pomocy medycznej. Najlepszą jakość opieki nad chorym zapewnia **system koordynowanej opieki** nad pacjentem z UM, obejmujący:

- pilny transport do najbliższego szpitala z OU;
- we wczesnej fazie UM — szybką i efektywną diagnostykę obrazową, jak najszybsze rozpoczęcie leczenia swoistego udaru niedokrwiennego zgodnie z kryteriami klinicznymi, dostęp do leczenia neurochirurgicznego w określonych przypadkach krwotoków wewnątrzczaszkowych i w złośliwym obrzęku mózgu w przebiegu rozległego udaru niedokrwiennego oraz ciągle multimodalne monitorowanie czynności życiowych i stanu pacjenta;
- w fazie wczesnej i późnej UM — uzupełnienie diagnostyki i kontynuowanie leczenia udaru, przeciwdziałanie wystąpieniu powikłań oraz rozpoczęcie efektywnej prewencji wtórnej udaru ze szczególnym uwzględnieniem zapewnienia dostępu do interwencyjnego leczenia objawowego zwężenia tętnic szyjnych;
- wdrożenie kompleksowej rehabilitacji na każdym etapie leczenia;
- zapewnienie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej po zakończeniu leczenia szpitalnego.

Każdy z tych elementów opieki jest równoważny i niezbędny do osiągnięcia najlepszych możliwych wyników leczenia chorych z udarem niedokrwiennym (niezależnie od otrzymanego leczenia reperfuzyjnego) i krwotocznym [74].

Trzonem zintegrowanego systemu pomocy i opieki medycznej jest oddział/pododdział udarowy [17]. Jest nim wyodrębniona część szpitala, w której sprawowana jest opieka wyłącznie lub niemal wyłącznie nad chorymi z UM przez specjalistyczny personel medyczny. Oddział/pododdział udarowy musi być integralnie i funkcjonalnie połączony z oddziałem neurologii lub stanowić jego część. Zadaniem OU jest **kompleksowa opieka medyczna** realizowana przez wysoko wykwalifikowany multidyscyplinarny zespół (zespół udarowy): lekarzy specjalistów w zakresie neurologii i chorób wewnętrznych (lub kardiologii, lub geriatrii), intensywniej terapii, psychologa, logopedy, fizjoterapeutów oraz kwalifikowany zespół pielęgniarstwa, z wykorzystaniem specjalistycznego sprzętu i aparatury medycznej. Podstawowymi elementami nowoczesnego leczenia udaru niedokrwiennego mózgu są: szybka diagnoza, jak najszybsze wdrożenie leczenia swoistego, zapewnienie dostępu do terapii endowaskularnej i dekompresyjnej hemikraniektomii, wczesna

rehabilitacja oraz farmakologiczna prewencja wtórna udaru i edukacja prozdrowotna [75].

Przegląd systematyczny *Cochrane Collaboration* potwierdził istotne zmniejszenie ryzyka zgonów (o 19%), zgonów lub konieczności opieki instytucjonalnej (o 22%), zgonów lub niezdolności do samodzielnego funkcjonowania (o 21%) po roku od wystąpienia UM wśród chorych leczonych na OU w porównaniu do pacjentów leczonych na oddziałach internistycznych niezależnie od wieku, płci, nasilenia deficytu neurologicznego oraz typu udaru [76].

Ustalono pięć kluczowych czynników sukcesu dla osiągnięcia właściwej organizacji opieki w ramach OU:

- dostęp do lekarza specjalisty z doświadczeniem w leczeniu chorób naczyniowych OUN;
- multidyscyplinarne spotkania zespołu udarowego w celu zaplanowania dalszej zindywidualizowanej opieki medycznej;
- dostęp do informacji dotyczących UM dla pacjentów i ich rodzin;
- sformalizowana współpraca z lokalnymi organizacjami pacjentów i/lub opiekunów;
- zapewnienie bezpłatnych szkoleń dla personelu OU [77].

Podstawą funkcjonowania OU jest właściwe zabezpieczenie oddziału 24 h/dobę przez 7 dni w tygodniu przez profesjonalną, doświadczoną kadrę medyczną właściwą dla liczby hospitalizowanych pacjentów oraz profilu oddziału. Wskaźniki zatrudnienia oraz zabezpieczenie potrzeb kadrowych w OU powinny podlegać ocenie przy uwzględnieniu uzyskiwanych parametrów jakości opieki. Konieczność zapewnienia pilnej całodobowej oceny neurologicznej, diagnostyki i terapii w ramach postępowania wczesnoszpitalnego oraz równoczesnego stałego nadzoru medycznego OU wymaga właściwego zabezpieczenia kadrowego, dobrej organizacji pracy oraz ustawicznego kształcenia personelu na każdym szczeblu postępowania. Zgodnie z rekomendacjami *National Institute For Clinical Excellence* (NICE) leczenie trombolityczne powinno być prowadzone przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu chorób naczyniowych OUN, mających stały dostęp do neuroobrazowania oraz monitorowania ewentualnych powikłań terapii, i przy udziale doświadczonego personelu pielęgniarstwa [78]. Biorąc pod uwagę, że UM jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia i że aktualne standardy postępowania w ostrej fazie udaru wymagają monitorowania stanu chorego oraz intensywnego

nej opieki medycznej, OU powinny zapewniać 24-godzinny nadzór medyczny z możliwością konsultacji przez specjalistę z zakresu anestezjologii lub anestezjologii i reanimacji lub anestezjologii i intensywnej terapii. Należy monitorować chorych przyjmowanych z ostrym UM do czasu stabilizacji stanu neurologicznego lub ogólnego, to jest przez co najmniej 24 h. Istotnym elementem wpływającym na uzyskiwane efekty leczenia, jak i częstość stosowania trombolizy, jest właściwe doświadczenie ośrodka udarowego, przez co rozumie się dużą liczbę hospitalizacji chorych z ostrym udarem, dostatecznie dużą liczbę wykonywanych procedur leczenia trombolitycznego i doświadczenie w leczeniu lub w kwalifikacji do leczenia endowaskularnego [79]. Na podstawie badań obserwacyjnych wykazano, że optymalną jakość opieki wypracowuje się przy hospitalizacji około 500 chorych z UM rocznie, a najlepsze wyniki leczenia trombolitycznego, w tym najkrótsze czasy opóźnień, mają ośrodki wykonujące co najmniej 50 takich procedur rocznie [80, 81]. W analizie ośrodków kanadyjskich stwierdzono, że śmiertelność krótkoterminowa po udarze jest istotnie niższa na oddziałach leczących powyżej 200 chorych rocznie (6%) w porównaniu z OU przyjmującymi 100–199 (7,3%) lub mniej niż 50 chorych (9,5%) [82]. Ważny element leczenia stanowi prewencja powikłań udaru. W celu zapobiegania zachłystowemu zapaleniu płuc każdy chory z OU powinien być poddany ocenie dysfagii przez przeszkolony personel medyczny (lekarza, pielęgniarkę lub logopedę) już w pierwszej dobie od przyjęcia. Do czasu wykonania testu obowiązuje zasada *nil per os* i chory nie powinien być karmiony. Niezmiernie ważną rolę w procesie leczenia w każdej fazie choroby odgrywa opieka pielęgnacyjna i psychologiczna oraz kompleksowa rehabilitacja, a na etapie planowania wypisu możliwość konsultacji dietetycznej oraz uzyskania pomocy ze strony pracownika socjalnego. Oddziały udarowe muszą zatrudniać odpowiednio liczebny personel pielęgniarski z wysokimi kwalifikacjami zawodowymi oraz potwierdzonym formalnie dobrym przygotowaniem w zakresie opieki nad chorymi z UM. Umożliwia to prowadzenie właściwej obserwacji, leczenia, pielęgnacji i żywienia chorych, wprowadzania wczesnej mobilizacji ruchowej oraz zminimalizowanie ryzyka wystąpienia powikłań udaru. Wszyscy chorzy z UM, niezależnie od wieku i deficytu neurologicznego, powinni mieć zapewniony dostęp do rehabilitacji oraz opieki psychologicznej w trakcie hospitali-

zacji na OU. Istotne, aby postępowanie w UM było holistyczne; niezbędna jest stała współpraca z doświadczonymi lekarzami rehabilitacji, fizjoterapeutami, logopedą i neuropsychologiem. Ważny sposób optymalnego postępowania medycznego stanowi właściwa komunikacja pomiędzy członkami zespołu udarowego oraz cykliczne (co najmniej raz w tygodniu) omawianie stanu chorych i sposobu postępowania. Istnieje potrzeba ciągłego podnoszenia kwalifikacji przez lekarzy specjalistów i średni personel medyczny w ramach kształcenia ustawicznego, aby postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentów z UM było zgodne z obowiązującymi standardami opartymi na danych naukowych. Istotny element wpływający na jakość opieki stanowią cykliczne spotkania z personelem SOR i ZRM oraz szkolenia i program edukacyjny dla pozostałych służb zaangażowanych w opiekę nad chorymi z udarem.

Kraje europejskie charakteryzują się podobnymi scentralizowanymi i koordynowanymi modelami opieki medycznej nad pacjentami z UM w ramach lokalnych (podstawowych) i regionalnych (wysokospecjalistycznych) OU. Systemy te różnią się jednak długością czasu, w którym chory pozostaje pod opieką oddziału lub zespołu udarowego. Jednym z tych modeli, najczęściej spotykanym w Austrii i Niemczech, jest certyfikowany oddział udarowy dla chorych w fazie ostrej udaru (*hyperacute stroke unit*). Oddziały takie hospitalizują wyłącznie chorych z ostrym udarem mózgu i posiadają zwykle 4–14 łóżek intensywnego nadzoru. Na jedno takie miejsce przypada około 100 leczonych chorych rocznie, średni czas hospitalizacji wynosi około 3 dni, po których chory jest przekazywany na inny specjalistyczny oddział szpitala lub oddział rehabilitacyjny. Sale dla chorych z UM niewymagających monitorowania liczą zwykle dwukrotność łóżek dla pacjentów potrzebujących intensywnej opieki, ale ich dostateczna liczba zależy od zdolności oddziału do dalszego przekazania chorych do oddziałów rehabilitacji lub opieki długoterminowej. Aby uzyskać akredytację, regionalne podstawowe OU przyjmują minimum 250 chorych z udarem rocznie, a oddziały referencyjne — minimum 450 chorych. W krajach skandynawskich dominuje model OU zajmujących się chorymi w fazie ostrej udaru oraz prowadzących dalszą rehabilitację (*acute rehabilitation units*). W innych krajach istnieją specjalnie zaplanowane oddziały rehabilitacji neurologicznej przyjmujące chorych po upływie 1–2 tygodni od zachorowania i prowa-

dzące leczenie oraz rehabilitację przez następnych kilka tygodni, w zależności od indywidualnych potrzeb chorych.

W celach akredytacji oraz monitorowania jakości opieki nad chorymi z udarem w większości krajów Europy Zachodniej istnieje obowiązek wprowadzania danych medycznych do regionalnych rejestrów udarowych. Dane te są regularnie zbiorczo analizowane na poziomach lokalnym oraz krajowym. Prowadzone są także programy audytorskie (np. Sentinel Stroke National Audit Programme w Wielkiej Brytanii) w celu monitorowania i porównania stanu opieki między ośrodkami, udzielające także wsparcia w planowaniu i wdrażaniu zmian organizacyjnych umożliwiających poprawę jakości i dostępności do świadczeń medycznych. Zgodnie z rekomendacjami ESO, większość z powyższych modeli opiera się o stałą współpracę między lokalnymi podstawowymi OU (ESO stroke units), do których najpierw trafia chory z podejrzeniem udaru, następnie w razie konieczności transportowany do regionalnego referencyjnego centrum udarowego (ESO stroke center) w ramach systemu klasterowego ośrodków (hub-and-spoke). Funkcjonalność tego systemu została potwierdzona w praktyce wielu krajów [71].

W Polsce liczba szpitali, które w swych strukturach organizacyjnych posiadają OU, w ostatnich latach utrzymuje się na zbliżonym poziomie (169 w 2009 r. i 174 w 2015 r.). Większość chorych we wczesnej fazie udaru jest hospitalizowana w OU, około 15% świadczeń z zakresu leczenia chorych z udarem jest udzielanych w szpitalach nieposiadających w swoich strukturach OU (głównie internistycznych), które nie są zobowiązane do spełnienia restrykcyjnych norm nakładanych na OU [5]. Chociaż leczenie trombolityczne stosuje się coraz częściej w skali kraju, dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z lat 2015 i 2016 wskazują na utrzymującą się na stałym poziomie znaczną zmienność w dostępności do tego leczenia między 8,7 w województwie podlaskim a 29,7/100 tys. populacji w województwie świętokrzyskim (średnia dla kraju 19,9/100 tys.). Odzwierciedla to różnice w dostępie do OU, organizacji opieki medycznej na etapie przedszpitalnym i wczesnoszpitalnym oraz w doświadczeniu poszczególnych OU [83]. Zagrożeniem dla funkcjonowania systemu opieki koordynowanej jest pogłębiający się deficyt kadr medycznych uniemożliwiający stałe zabezpieczenie neurologiczne pracy na SOR i OU.

Biorąc pod uwagę wyniki badań epidemiologicznych, zakłada się, że w populacji ogólnej jednego miliona osób rocznie około 2200 chorych będzie miało udar, w tym 25% (550 chorych) będzie kwalifikowało się do leczenia reperfuzyjnego — z tego około 20% (110 chorych) może być docelowo kandydatami do trombektomii. Zważywszy na dynamiczny rozwój metod endowaskularnych i wydłużanie okna terapeutycznego, należy jednak spodziewać się stopniowego wzrostu odsetka chorych leczonych interwencyjnie. W celu zapewnienia opieki koordynowanej, zgodnie z rekomendacją ESO, konieczna jest organizacja geograficznie, demograficznie i logistycznie powiązanych ze sobą lokalnych sieci udarowych zapewniających efektywną dostępność do świadczeń medycznych. Sieć udarowa powinna mieć charakter sformalizowany, oparty na zawartych umowach o współpracy między **podstawowymi oddziałami/pododdziałami udarowymi a referencyjnym, wysokospecjalistycznym ośrodkiem kompleksowego leczenia udaru mózgu (OKLUM) z CILUM**.

Rozmieszczenie oddziałów na terenie wszystkich województw powinno umożliwiać transport pacjenta z podejrzeniem udaru do najbliższego szpitala z OU w czasie nieprzekraczającym 60 min, stąd odległość między sąsiednimi oddziałami powinna wynosić nie więcej niż 60–80 km. W razie konieczności należy rozważyć użycie transportu lotniczego z pominięciem szpitali, które nie oferują opieki nad pacjentami w ostrej fazie udaru. Transfer do najbliższego OU (po konsultacji z dyżurnym lekarzem neurologiem) chorego z UM będącego kandydatem do leczenia reperfuzyjnego trzeba rozważyć również w przypadku hospitalizacji chorego z UM w szpitalu nieposiadającym w swojej strukturze OU.

Podstawowy oddział/pododdział udarowy

Podstawowy oddział/pododdział udarowy pełniący 24-godzinny przez 7 dni w tygodniu ostry dyżur medyczny jest ośrodkiem wystarczającym do zapewnienia prawidłowego rozpoznania i leczenia większości chorych z UM w danym rejonie funkcjonowania. Do OU w razie wskazań mogą trafiać również chorzy we wczesnej fazie UM z oddziałów nieneurologicznych, o ile udar stanowi podstawowy problem medyczny i stan chorego umożliwia jego transport, a hospitalizacja w OU wpłynie korzystnie na rokowanie chorego [84]. Główne zadania podstawowego OU przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Zadania podstawowego oddziału/pododdziału udarowego

Diagnostyka i leczenie udaru niedokrwiennego i krwotocznego wg aktualnych standardów
Wstępna kwalifikacja chorego do leczenia trombekcją mechaniczną
Przeciwdziałanie oraz leczenie powikłań udaru mózgu
Identyfikacja i leczenie czynników ryzyka udaru mózgu z zaplanowaniem i wdrożeniem indywidualnego programu profilaktyki wtórnej
Opracowanie i wdrożenie indywidualnego kompleksowego programu rehabilitacji

Procedury i zadania szczegółowe podstawowych OU obejmują:

- zapewnienie profesjonalnej opieki multidyscyplinarnego zespołu udarowego z doświadczeniem w leczeniu UM;
 - jak najszybsze rozpoczęcie swoistego leczenia udaru niedokrwiennego mózgu w ostrej fazie trombolizą dożylną lub leczenia antyagregacyjnego; ciągłe multimodalne monitorowanie podstawowych funkcji życiowych i stanu chorego;
 - szybką identyfikację rodzaju udaru, jego etiologii oraz czynników ryzyka;
 - wczesne rozpoczęcie zindywidualizowanej farmakologicznej i nefarmakologicznej prewencji wtórnej UM;
 - ocenę wstępną i monitorowanie w trakcie hospitalizacji objawów neurologicznych i stopnia samodzielności chorego według skal posiadających odpowiednią walidację, między innymi NIHSS i zmodyfikowanej skali Rankina (mRS, *modified Rankin Scale*);
 - wczesne rozpoznanie i terapia dysfagii oraz wdrożenie leczenia żywieniowego;
 - przeciwdziałanie, rozpoznanie i leczenie powikłań udaru, na przykład obrzęku mózgu (farmakologiczne i/lub zabiegowe), napadów padaczkowych, powikłań ogólnomedycznych (zakrzepowo-zatorowych, zapalnych — przede wszystkim układu oddechowego oraz moczowego, odleżyn) oraz niewydolności oddechowej;
 - leczenie nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej, wodno-elektrolitowej i hipertermii w ostrym okresie udaru niedokrwiennego i krwotocznego według zaleceń;
 - ocenę indywidualnych potrzeb pacjenta, zaplanowanie i wdrożenie różnych form rehabilitacji;
 - w przypadku podejrzenia zaburzeń nastroju i zachowania oraz zaburzeń psychotycznych u chorego z UM — skierowanie na konsultację psychiatryczną [85].
- Warunkami niezbędnymi dla istnienia podstawowego oddziału/pododdziału udarowego są:
- odpowiednie doświadczenie i potencjał w leczeniu chorych z UM; rejon funkcjonowania obejmujący minimum 150 tys. osób;
 - stosowanie leczenia trombolitycznego u minimum 7% hospitalizowanych chorych z udarem niedokrwiennym rocznie (≥ 25 chorych rocznie);
 - wyodrębniona strukturalnie i organizacyjnie część oddziału neurologicznego, w skład której wchodzi odpowiednio przystosowane do opieki nad chorymi z udarem sale chorych, w tym:
 - **sala intensywnego nadzoru UM** przeznaczona do krótkiego (średnio 1–3 dni) pobytu chorych w ostrej fazie udaru wymagających wzmożonego nadzoru — minimum cztery łóżka tak zwanej intensywnej opieki medycznej (zabezpieczone aparaturą monitorującą podstawowe funkcje życiowe: EKG, ciśnienie tętnicze metodą nieinwazyjną, wysycenie krwi tętniczej tlenem, temperatura ciała), wyposażona w sprzęt wspomagający w intensywnej terapii (respirator, ssaki medyczne, pompy infuzyjne);
 - **sale niemonitorowane dla chorych z UM**, których stan nie wymaga intensywnej opieki medycznej lub stałej obserwacji ze stanowiska pielęgniarstwa — nie mniej niż 12 łóżek pacjentów do dalszego leczenia ogólnomedycznego i tak zwanej wczesnej rehabilitacji neurologicznej (udarowej);
 - odpowiednio przygotowany, wielospecjalistyczny i ściśle ze sobą współpracujący zespół udarowy, w skład którego wchodzi:
 - lekarze — równoważnik minimum czterech etatów lekarskich, w tym co najmniej dwa etaty specjalisty neurologa (pozostali lekarze w trakcie specjalizacji dopuszczeni do prowadzenia chorych przez kierownika specjalizacji);
 - lekarz specjalista w dziedzinie anestezjologii lub anestezjologii i reanimacji, lub anestezjologii i intensywnej terapii (stała obecność w lokalizacji);

- specjalista chorób wewnętrznych lub kardiologii, lub geriatry (zalecana co najmniej 1 konsultacja chorego w trakcie hospitalizacji) oraz specjalista rehabilitacji medycznej (stały dostęp do konsultacji z ww.);
- specjaliści rehabilitacji prowadzący wczesną multidyscyplinarną rehabilitację obejmującą rehabilitację mowy, terapię zajęciową i fizjoterapię (fizjoterapeuci: ≥ 1 etat na 4 łóżka; psycholog kliniczny/neuropsycholog: $\geq 0,5$ etatu; logopeda/neurologopeda: ≥ 1 etat);
- specjalnie wyszkolony personel pielęgniarski lub ratownicy medyczni; docelowo w sali intensywnego nadzoru UM jedna pielęgniarka lub ratownik medyczny nadzorująca/y nie więcej niż dwa łóżka; w salach niemonitorowanych jedna pielęgniarka lub ratownik medyczny na cztery łóżka w ciągu każdej zmiany;
- inni pracownicy desygnowani do opieki nad chorymi z UM (np. pracownicy socjalni) oraz medyczny personel pomocniczy (opiekunowie medyczni, asystent medyczny/sekretarka medyczna);
- dostęp do lekarzy konsultantów w dziedzinie: neurochirurgii, kardiologii, chorób wewnętrznych, chirurgii naczyniowej i radiologii;
- zapewnienie wyodrębnionej stałej opieki lekarskiej przez wszystkie dni tygodnia przez specjalistę w dziedzinie neurologii lub lekarza w trakcie specjalizacji dopuszczonego przez ordynatora oddziału w porozumieniu z kierownikiem specjalizacji do samodzielnego prowadzenia chorych;
- kontrola prowadzonych badań i interwencji terapeutycznych:
 - karta obserwacji chorego z zapisem parametrów życiowych: w sali intensywnego nadzoru UM — co 4 h, w salach niemonitorowanych — 2 razy w ciągu doby;
 - codzienna obserwacja lekarska w historii choroby;
- karta działań pielęgniarskich;
- całodobowy i nieograniczony pilny dostęp do badań neuroobrazowych (TK i/lub MR z możliwością wykonania badania naczyniowego) i diagnostyki laboratoryjnej (z możliwością wykonania co najmniej profilu badań biochemicznych, hematologicznych i układu krzepnięcia);
- dostępna pełna diagnostyka udaru (badanie ultrasonograficzne metodą Dopplera tętnic zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych, holterowskie 24-godzinne badania EKG i ciśnienia tętniczego), echokardiografia przezklatkowa

oraz zabezpieczenie wykonania badania przezpręłykowego;

- ustalone pisemne wytyczne leczenia udaru i procedury postępowania na SOR i OU obowiązujące 24 h przez 7 dni w tygodniu, w tym leczenia trombolitycznego;
- ustalone pisemne procedury współpracy z OKLUM z CILUM, w tym zabezpieczenie możliwości pilnego międzyszpitalnego transportu medycznego;
- regularne zebrania zespołu udarowego poświęcone ustaleniu zindywidualizowanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego;
- ustawiczna edukacja i szkolenie zespołu udarowego;
- ustalone zasady stałej edukacji chorych oraz członków ich rodzin lub opiekunów [13, 18].

Podstawowe oddziały/pododdziały udarowe muszą zapewniać całodobowo przez 7 dni w tygodniu dostępność do wykonania pilnego (w ciągu 30 min od przyjazdu chorego do szpitala) nieinwazyjnego obrazowania naczyń wewnątrzczaszkowych (angio-TK i/lub angio-MR) u chorych kwalifikowanych do mechanicznej trombektomii i ewentualnego przeniesienia do OKLUM z CILUM. Jest to niezbędny warunek ograniczenia opóźnienia do przeprowadzenia takiej interwencji [86]. Należy podkreślić, że badanie naczyniowe nie może opóźniać rozpoczęcia leczenia trombolitycznego. Biorąc pod uwagę, że efekty leczenia trombektomią są zależne od czasu, każda z poprzedzających ją procedur musi mieć najwyższy priorytet, tak by leczenie mogło być rozpoczęte jak najwcześniej.

Odsetek skierowań chorych do leczenia trombektomią jest wyznacznikiem jakości postępowania w podstawowym OU. Po wprowadzeniu systemu opieki koordynowanej z obligatoryjną współpracą między podstawowym OU i CILUM oczekuje się, że podstawowy OU powinien kierować nie mniej niż pięciu chorych rocznie do leczenia wewnątrznaczyniowego. Istnieje konieczność opracowania standardów przesyłania pacjentów, tak by zapewnić priorytetowy transport medyczny między szpitalami.

Ośrodek kompleksowego leczenia udaru mózgu z centrum interwencyjnego leczenia udarów mózgu

Oprócz przedstawionych powyżej działań dla podstawowych oddziałów/pododdziałów udarowych OKLUM z CILUM powinien spełniać funkcję ośrodka referencyjnego dla chorych z UM z określonego rejonu terytorialnego i zapewniać w trybie

Tabela 2. Szczegółowe zadania realizowane przez ośrodek kompleksowego leczenia udaru mózgu z centrum interwencyjnego leczenia udarów mózgu (opracowano na podstawie [13, 87, 88])

Leczenie wewnątrznacyniowe 24 h/d. przez 7 dni w tygodniu udaru niedokrwiennego oraz innych chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego (m.in. embolizacja tętniaków, malformacji tętniczo-żylnych, stentowanie tętnic szyjnych)
Opracowanie i nadzorowanie działań dotyczących koordynowanej opieki medycznej chorych z udarem mózgu między oddziałami udarowymi uczestniczącymi w sieci
Wsparcie kliniczne i współdziałanie w sprawach merytorycznych ze szpitalami będącymi w sieci dzięki wykorzystaniu technik telemedycznych
Diagnozowanie i leczenie rzadkich przyczyn udaru mózgu (w przebiegu chorób układowych, zespołów nadkrzepliwości, zapalenia naczyń, zespołów genetycznie uwarunkowanych, wad serca, podejrzenia malformacji naczyniowych itd.)
Wprowadzanie i ewaluacja nowych procedur diagnostycznych i terapeutycznych; udział w badaniach naukowych i klinicznych
Prowadzenie szkoleń dla zespołów udarowych, lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej radiologów i innych specjalistów, dyspozytorów medycznych i zespołów ratownictwa medycznego
Planowanie i realizacja edukacji zawodowej oraz kształtowanie świadomości społecznej dotyczącej udaru mózgu

całodobowym przez 7 dni w tygodniu wysokospecjalistyczną opiekę i diagnostykę w ostrych incydentach mózgowych, obejmujące procedury neuroradiologii interwencyjnej (trombektomię mechaniczną w udarze niedokrwiennym mózgu, embolizację tętniaków naczyń mózgowych, embolizację malformacji naczyniowych mózgu i rdzenia), z możliwością realizacji w lokalizacji procedur neurochirurgicznych, w tym leczenia dekompresyjnego, oraz dostęp do oddziału chirurgii naczyniowej [17, 81]. W praktyce oznacza to konieczność przyjmowania chorych po wstępnej diagnostyce i/lub leczeniu, wymagających wysokospecjalistycznych, często wysokokosztowych, dodatkowych i niedostępnych procedur terapeutycznych i/lub diagnostycznych w warunkach podstawowych OU. Istotne, by tego typu ośrodek prowadził cykliczne szkolenia lekarzy dla potrzeb podstawowych OU, służb ratownictwa medycznego i podstawowej opieki zdrowotnej. Aby sprostać tym wymogom, OKLUM z CILUM powinny mieć odpowiednie zabezpieczenie kadrowe, technologiczne, dysponować odpowiednią liczbą łóżek dla chorych, a także powstawać głównie w szpitalach, w których obok oddziału neurologii funkcjonuje pracownia neuroradiologii/radiologii interwencyjnej oraz oddział neurochirurgii i neurorehabilitacji. Ośrodki kompleksowego leczenia udaru mózgu winny stopniowo przyjąć formę organizacyjną posiadającą odpowiednie oparcie w rozporządzeniu ministra zdrowia i odpowiednich regulacjach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) pozwalających na właściwą wycenę i nielimitowane finansowanie tych zadań. Szczegółowe zadania OKLUM z CILUM przedstawiono w tabeli 2.

Aby umożliwić realizację tych zadań, OKLUM z CILUM powinien dysponować właściwym do-

świadčeniem oraz zapleczem diagnostycznym obejmującym:

- wysokie doświadczenie w leczeniu interwencyjnym udaru niedokrwiennego i krwotocznego mózgu (spełniające szczegółowe kryteria zamieszczone w rozporządzeniu ministra zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych) [89];
- wykonanie u co najmniej 15% chorych z udarem niedokrwiennym (lub u ≥ 50 chorych) rocznie dożylnego leczenia trombolitycznego;
- opracowane pisemne algorytmy i procedury postępowania na SOR i OU obowiązujące 24 h/dobę przez 7 dni w tygodniu, w tym dotyczące leczenia trombolitycznego i mechanicznej trombektomii;
- monitorowanie wskaźników opóźnień u wszystkich chorych leczonych trombolitycznie lub mechaniczną trombektomią (m.in. DTN, DTCT, czas od przyjazdu do szpitala do rozpoczęcia zabiegu trombektomii [DTG, *door-to-groin*]);
- oddział neurologiczny z oddziałem/pododdziałem udarowym dysponującym minimum 20 łózkami, obejmującym:
 - **salę intensywnego nadzoru UM** dla chorych wymagających wzmożonego nadzoru — co najmniej 6 stanowisk (łóżek) dla pacjentów wymagających intensywnej opieki medycznej; zabezpieczoną aparaturą monitorującą podstawowe funkcje życiowe: EKG, ciśnienie tętnicze metodą nieinwazyjną, wysycenie krwi tętniczej tlenem, temperaturę ciała; wyposażoną w sprzęt wspomagający w intensywnej terapii (respirator, ssaki medyczne, pompy infuzyjne);
 - **sale niemonitorowane dla chorych z UM**, których stan nie wymaga intensywnego

nadzoru — minimum 14 stanowisk (łóżek) dla pacjentów do dalszego leczenia ogólnomedycznego i wczesnej rehabilitacji neurologicznej;

- zakład lub pracownię radiologii zabiegowej zabezpieczające CILUM dostępne 24 h/dobę przez 7 dni w tygodniu, zatrudniające przeszkolony i doświadczony personel, w tym pielęgniarkę anestezjologiczną, pielęgniarkę zabiegową i technika elektroradiologa, z możliwością pilnego, całodobowego wykonania arteriografii tętnic domózgowych i wewnątrzczaszkowych oraz leczenia trombektomią mechaniczną;
- oddział neurochirurgii zapewniający całodobowy dyżur przez 7 dni w tygodniu, zabezpieczający między innymi możliwość wykonywania hemikraniektomii i operacyjnego leczenia krwotoku śródmózgowego w trybie ostrego dyżuru;
- dostępność chirurgicznego i/lub endowaskularnego leczenia zwężenia tętnic szyjnych;
- szerokie zaplecze diagnostyczne w lokalizacji w postaci:
 - czynnej 24 h/dobę przez 7 dni w tygodniu pracowni TK ze stałą możliwością wykonania badania naczyniowego oraz perfuzji;
 - czynnej 24 h/dobę przez 7 dni w tygodniu pracowni MR z możliwością wykonania badania naczyniowego, obrazowaniem perfuzji i dyfuzji;
 - możliwości wykonania echokardiografii przezprzetykowej oraz innych badań jak dla podstawowych OU;
- odpowiednio przygotowany, wielospecjalistyczny zespół udarowy posiadający szczególne kwalifikacje zawodowe i naukowe, w skład którego wchodzi:
 - lekarze specjaliści neurologów mający doświadczenie w leczeniu chorych z UM (≥ 3 lata pracy na OU) — równoważnik 4 etatów (pozostali lekarze w trakcie specjalizacji dopuszczeni do prowadzenia chorych przez kierownika specjalizacji), zabezpieczenie dyżuru medycznego przez minimum dwóch lekarzy dyżurnych OKLUM/CILUM;
 - specjalnie wyszkolony personel pielęgniarski i/lub ratownicy medyczni — w sali intensywnego nadzoru pacjentów z UM docelowo jedna pielęgniarka lub ratownik medyczny nadzorująca/y nie więcej niż dwa łóżka; w salach niemonitorowanych jedna pielęgniarka/jeden ratownik medyczny na cztery łóżka w ciągu każdej zmiany, oraz

minimum dwóch opiekunów medycznych;

- logopeda — 1 etat, psycholog kliniczny lub neuropsycholog — równoważnik co najmniej 1 etatu, fizjoterapeuta — co najmniej 1 etat na 4 łóżka;

- w lokalizacji:
 - specjalista radiolog z co najmniej 3-letnim doświadczeniem w pracy w pracowni TK i MR — równoważnik co najmniej 3 etatów;
 - lekarze specjaliści mający odpowiednie udokumentowane doświadczenie w wykonywaniu procedur neuroradiologii zabiegowej (radiolodzy, neurologi lub neurochirurdzy) spełniający kryteria wyszczególnione w rozporządzeniu ministra zdrowia — równoważnik co najmniej trzech etatów [90];
 - stała obecność lekarza specjalisty w dziedzinie anestezjologii lub anestezjologii i reanimacji, lub anestezjologii i intensywnej terapii zabezpieczającego wykonanie zabiegu trombektomii;
- ustaloną sieć usług rehabilitacyjnych w celu zapewnienia ciągłości opieki, w tym współpracę z lokalnym i/lub zewnętrznym ośrodkiem rehabilitacyjnym oraz z zakładem opiekuńczo-leczniczym [13, 82];
- pozostałe wymogi jak w podstawowych OU.

Interwencje wewnątrznaczyniowe mogą być wykonywane wyłącznie w doświadczonym OU z szybkim dostępem do angiografii naczyń mózgowych, personelem wykwalifikowanym w dziedzinie takich zabiegów oraz posiadającym algorytmy postępowania z chorymi we wczesnej fazie udaru. Kwalifikacja do leczenia interwencyjnego UM, przygotowanie do leczenia oraz dalsza opieka nad chorym powinny być multidyscyplinarne i odbywać się pod nadzorem lekarza specjalisty neurologa doświadczonego w leczeniu UM. Niezbędne kwalifikacje do wykonania leczenia wewnątrznaczyniowego udaru niedokrwiennego mózgu powinny obejmować znajomość patofizjologii, przebiegu i diagnostyki chorób naczyniowych mózgu oraz doświadczenie niezbędne do bezpiecznego i szybkiego wykonania wewnątrznaczyniowych zabiegów rewaskularyzacyjnych zgodnie z właściwymi przepisami specjalizacyjnymi.

Dane dotyczące efektów leczenia reperfuzyjnego i czasów opóźnień powinny być gromadzone, a następnie cyklicznie poddawane wewnętrznej analizie w celu monitorowania efektywności terapii w danym ośrodku. Aby sprostać nowym możliwościom diagnostyki oraz zmniejszyć dys-

proporcje między ośrodkami w terapii chorych z UM, konieczne jest ustawiczne kształcenie dyplomowe personelu, obejmujące zagadnienia chorób naczyniowych OUN, neurologii interwencyjnej oraz intensywnej terapii neurologicznej [90].

Oddział udarowy powinien uczestniczyć w organizacji szkoleń dla służb medycznych oraz kampanii informacyjnych dla lokalnej społeczności o wczesnych objawach UM i postępowaniu w przypadku jego podejrzenia. Najlepiej, by działania te były prowadzone przez wykwalifikowaną kadrę lekarską i pielęgniarską oraz wspierane przez środki masowego przekazu.

Organizacja opieki medycznej w ramach sieci

Ordynator OKLUM lub wyznaczona przez niego osoba powinna pełnić funkcję koordynatora systemu oraz odpowiadać za organizację transportu i współpracę między szpitalami w ramach sieci. Ważne, by uprzednio opracować lokalne standardy przekazywania pacjentów, tak aby uzyskać najmniejsze opóźnienia oraz zachować optymalne okno terapeutyczne dla trombektomii [54]. W ramach amerykańskiego projektu poprawy jakości *Get With The Guidelines* (GWTG) przyjęto, że jednym z wyznaczników stanu opieki jest odsetek chorych z opóźnieniem krótszym niż 60 min od pierwszego obrazowania w podstawowym OU do rozpoczęcia trombektomii (*picture to puncture time*) [66]. Wstępną kwalifikację do przyjęcia w ramach OKLUM z CILUM podejmuje lekarz zespołu udarowego tego ośrodka w porozumieniu z lekarzem kierującym z podstawowego OU. Za kwalifikację indywidualnego pacjenta do transportu oraz za jego wybór odpowiada podstawowy OU, który zapewnia transport sanitarny. Skuteczne działania w tej fazie diagnostyki i leczenia chorego z udarem muszą obejmować zaangażowanie i aktywny udział szpitalnych oddziałów ratunkowych. W celu skrócenia opóźnień leczenie trombolityczne może być wdrożone w czasie pobytu chorego na SOR po wykonaniu badania TK mózgu i kontynuowane w czasie transportu do OKLUM, o ile chory jest w stanie stabilnym, a jego funkcje życiowe są monitorowane [91]. Decyzje dotyczące rozpoczęcia leczenia trombolitycznego i przekazania chorego w trakcie tej terapii do OKLUM powinny wynikać z protokołów postępowania uwzględniających czas dotarcia do danego ośrodka, konieczność kontroli ciśnienia tętniczego i stanu chorego w trakcie transportu i być podejmowane z uwzględnieniem analizy indywidualnego przypadku pacjenta [92].

Najlepiej, by transport chorego w trakcie leczenia trombolitycznego odbywał się karetką ze specjalistycznym zespołem medycznym „S” z zabezpieczeniem lekarza. W wyjątkowych sytuacjach, jeśli taki przewóz byłby niedostępny lub czas oczekiwania na karetkę „S” byłby istotnie wydłużony, można rozważyć przewiezienie chorego karetką typu „P” z zabezpieczeniem ratownika. W razie pogorszenia się stanu klinicznego chorego w trakcie transportu lub niekontrolowanego wzrostu ciśnienia tętniczego ponad 185/110 mm Hg należy zaprzestać podawania rt-PA. Dostępne dane wskazują, że skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania jest porównywalne do kompleksowego leczenia w ramach centrów referencyjnych [57, 93, 94]. W celu usprawnienia komunikacji i procesu kwalifikacji do leczenia reperfuzyjnego należy wprowadzać techniki telemedyczne umożliwiające przesyłanie drogą elektroniczną badań radiologicznych oraz bieżącego obrazu wideo z podstawowych OU lub ze szpitali nieposiadających zaplecza neurologicznego do CILUM. Decyzja dotycząca kwalifikacji do leczenia trombolitycznego na podstawie tylko rozmowy telefonicznej z ekspertem może być podejmowana w wyjątkowych sytuacjach, niemniej ta forma komunikacji jest kwestionowana ze względów praktycznych i formalno-prawnych [95, 96].

Aby system przekazywania chorych w ramach sieci szpitali działał sprawnie, potrzeba pilnie wypracować zasady finansowania świadczeń medycznych wykonanych w ramach lokalnego OU (m.in. dożylnego leczenia trombolitycznego) i/lub SOR (np. neuroobrazowania) oraz transportu międzyszpitalnego, obejmujące chorych, których leczenie kompleksowe jest kontynuowane w OKLUM.

W celu ograniczenia opóźnień wewnątrzszpitalnych i zagwarantowania właściwej jakości procedur diagnostyczno-terapeutycznych istnieje konieczność posiadania pisemnych protokołów postępowania z pacjentami z UM bazujących na aktualnej wiedzy medycznej zgodnej z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*) [97]. Każdy OU musi posiadać zgodne z obowiązującymi zaleceniami, ale dostosowane do własnych możliwości i doświadczeń pisemne protokoły postępowania w zakresie co najmniej monitorowania i stabilizacji funkcji życiowych, standardowych badań diagnostycznych, swoistego leczenia UM (rt-PA, trombektomia mechaniczna, leczenie przeciwzakrzepowe w profilaktyce wtórnej itd.), leczenia

żywieniowego, wczesnej rehabilitacji, procedury kwalifikacji chorych do leczenia chirurgicznego i neurochirurgicznego: zwężenia tętnic domózgowych, tętniaków i malformacji wewnątrzczaszkowych, dekompresyjnej hemikraniektomii, operacyjnego leczenia krwotoku śródmózgowego i ostrego wodogłowia [98].

W celu kontroli efektywności leczenia w ramach sieci lub poszczególnych OU bardzo ważne jest stałe wprowadzanie danych chorych do rejestrów udarowych (np. SITS, RES-Q) w celu monitorowania parametrów jakości, między innymi uzyskiwanych czasów opóźnień i odsetka trombolizowanych chorych. Te działania powinny skutkować ujednoliconym postępowaniem, skróceniem czasu oczekiwania na diagnostykę i dobór właściwej terapii oraz zmniejszeniem różnicowania w jakości udzielanych świadczeń, co będzie podstawą do uzyskania certyfikacji gwarantującej funkcjonowanie ośrodka zgodnie z zasadami EBM [99]. Analizując efekty przestrzegania protokołów postępowania oraz regularnej kontroli parametrów jakości w ramach programu GWTG w Stanach Zjednoczonych, wykazano, że takie działanie prowadzi nie tylko do usprawnienia organizacji opieki, ale także wpływa na skuteczność leczenia chorych z UM z istotną redukcją śmiertelności 30-dniowej (o 2,1%) oraz rocznej (o 4,5%) [100].

Czas hospitalizacji chorego w OU powinien być zindywidualizowany i określony na podstawie oceny stanu klinicznego, ryzyka wystąpienia powikłań udaru i udaru nawrotowego. Po stabilizacji stanu pacjenta, zakończeniu terapii i diagnostyki umożliwiającej ustalenie etiologii oraz optymalnej prewencji wtórnej udaru, dalsza koordynowana opieka polega na kwalifikacji, zaplanowaniu i kontynuowaniu leczenia w ramach stacjonarnego lub dziennego oddziału rehabilitacyjnego. Po wypisie ze szpitala chory powinien pozostawać pod regularną opieką lekarza rodzinnego oraz neurologa z możliwością odbycia wizyty kontrolnej w poradni chorób naczyniowych/poradni neurologicznej 3 miesiące po udarze, a następnie co 12 miesięcy w celu oceny stanu klinicznego oraz oceny realizacji profilaktyki wtórnej. W proces przygotowania do wypisania oraz ustalania trybu dalszej opieki należy zaangażować chorego lub/i jego krewnych. Przebieg wypisu powinien być ujęty w wewnętrznych procedurach postępowania. Wypis ze szpitala do domu lub zakładu opiekuńczego jest momentem dużego obciążenia psychicznego dla pacjenta lub/i jego opiekunów; wielu chorych zgłasza poczucie opuszczenia

lub odczuwa niepokój dotyczący dostępności dalszego leczenia [101]. Chorzy i ich opiekunowie powinni mieć zapewnioną możliwość uzyskania wyczerpującej informacji dotyczącej postępowania poszpitalnego oraz metod zapobiegania UM. Pacjenci, których ciężki stan kliniczny uniemożliwia aktywną rehabilitację lub pobyt w domu, powinni być przeniesieni do zakładów opiekuńczo-leczniczych (ZOL). Istnieje potrzeba stworzenia procedur mających zastosowanie po zakończonym leczeniu i diagnostyce w odniesieniu do samodzielnego chorego. Ich celem jest wsparcie szybkiego wypisu do domu i zapewnienie choremu dostępu do wczesnej kompleksowej rehabilitacji (w liczbie zabiegów dostosowanej do potrzeb chorego, zbliżonej do otrzymywanej w ramach OU) oraz nadzoru neurologicznego i psychologicznego, opieki lekarza rodzinnego i pielęgniarki środowiskowej, a w określonych przypadkach — pomocy ze strony opieki społecznej. Wykazano, że metodyka wczesnego, nadzorowanego wypisu do domu (*early supported discharge*) jest bezpieczna, zmniejsza ryzyko niesamodzielnosci i konieczności przewlekłej opieki stacjonarnej [102].

Udar mózgu stanowi jedną z głównych przyczyn umieralności. Szacuje się, że jeden na siedmiu hospitalizowanych chorych umrze z powodu udaru w szpitalu. Pacjenci w fazie terminalnej powinni mieć zapewniony dostęp do wysokiej jakości opieki końca życia, leczenia paliatywnego ukierunkowanego na leczenie bólu oraz innych dolegliwości somatycznych i psychologicznych. Ponadto należy zapewnić wsparcie socjalne i duchowe oraz zagwarantować możliwość wypisu do domu, hospicjum lub ZOL według życzenia pacjenta. Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Rady Resuscytacji w kwestiach postępowania resuscytacyjnego i aspektów terapii daremnej trzeba uwzględnić między innymi zasady autonomii pacjenta z podkreśleniem prawa do uzyskania informacji i świadomego wyrażania zgody na leczenie [103].

Profilaktyka wtórna

Każdy ośrodek, w którym leczeni są pacjenci z ostrymi UM, powinien podjąć diagnostykę zmierzającą do określenia etiologii choroby i na tej podstawie wprowadzić odpowiednią profilaktykę wtórną. W przypadku braku możliwości wykonania dodatkowych badań na oddziale, w którym leczony jest chory z ostrą fazą udaru, należy skierować pacjenta do ośrodka, w którym diagnostyka taka jest prowadzona (może być

REKOMENDACJA 5. Wytyczne dotyczące organizacji systemu opieki koordynowanej w udarze mózgu (UM)

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Chorzy z UM w fazie ostrej powinni być niezwłocznie hospitalizowani i leczeni na podstawowym lub referencyjnym oddziale/pododdziale udarowym zapewniającym multidyscyplinarną opiekę specjalistyczną obejmującą szybką diagnostykę, leczenie swoiste i ogólne UM, wdrożenie profilaktyki wtórnej, zapobieganie powikłaniom ogólnomedycznym oraz wczesną rehabilitację	Wysoka	Silny
Należy stworzyć regionalne systemy opieki nad pacjentami z udarem, składające się z podstawowych oddziałów/pododdziałów udarowych współpracujących z OKLUM z CILUM, wykorzystujących informatyczne sieci telemedyczne i wykonujących całodobowo zabiegi wewnątrznaczyniowe oraz szeroką diagnostykę UM, do których w razie potrzeby można zorganizować pilny transport międzyszpitalny	Wysoka	Silny
Oddziały/pododdziały udarowe muszą spełniać określone powyżej wymogi zgodne z zaleceniami Europejskiej Organizacji Udarowej i ustaleniami wynikającymi z Deklaracji Helsingborskiej	Wysoka	Silny
Każdy oddział/pododdział udarowy powinien mieć opracowane pisemne protokoły postępowania obejmujące procedury przyjęcia, diagnostyki, monitorowania, leczenia swoistego i ogólnego, rehabilitacji oraz kwalifikacji do leczenia neurochirurgicznego i chirurgicznego u chorych z UM obowiązujące przez 24 h przez 7 dni w tygodniu	Wysoka	Silny
W celu monitorowania i podnoszenia jakości opieki nad chorymi z UM wskazana jest organizacja regularnych spotkań i szkoleń zespołu udarowego oraz innych służb medycznych zaangażowanych w proces diagnostyczno-terapeutyczny, w tym ZRM i SOR	Wysoka	Silny
Oddziały/pododdziały udarowe powinny uczestniczyć w wielośrodkowych rejestrach udarowych, audycie wewnętrznym i zewnętrznym oraz lokalnych lub krajowych programach kontroli jakości	Wysoka	Silny

UM — udar mózgu; OKLUM — ośrodek kompleksowego leczenia udaru mózgu; CILUM — centrum interwencyjnego leczenia udaru mózgu; ZRM — zespół ratownictwa medycznego; SOR — szpitalny oddział ratunkowy

to zrealizowane już po zakończeniu leczenia fazy wczesnej, o ile takie opóźnienie nie będzie związane z istotnym wzrostem ryzyka udaru nawrotowego). Długoterminowe prowadzenie profilaktyki wtórnej po UM powinno być realizowane w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej posiadających możliwość prowadzenia szerzej rozumianych działań zapobiegających incydentom sercowo-naczyniowym we współpracy z poradniami neurologicznymi działającymi przy oddziałach neurologicznych posiadających pododdziały udarowe (preferencyjnie — wyosobnione poradnie chorób mózgowo-naczyniowych) oraz z innymi poradniami specjalistycznymi w zależności od etiologii udaru. Najlepiej, by pacjenci po UM spowodowanych rzadkimi przyczynami, na przykład MELAS (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes*); miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów podobnych do udarów) lub CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*; mózgowa autosomalna dominująca arteriopatia z zawałami podkorowymi i zwyrodnieniem istoty białej), byli prowadzeni długoterminowo

przez wyspecjalizowane ośrodki neurologiczne posiadające odpowiednie do rozpoznania doświadczenie i zaplecze pracowniane.

Uzasadniona wydaje się konieczność stworzenia przy każdym oddziale/pododdziale udarowym poradni chorób mózgowo-naczyniowych zapewniającej okresową weryfikację przebiegu profilaktyki wtórnej i rehabilitacji oraz diagnostykę i leczenie późnych następstw udaru (np. padaczki, zaburzeń poznawczych, depresji). Część poradni chorób mózgowo-naczyniowych powinna specjalizować się w prowadzeniu pacjentów z chorobami z grupy rzadkich przyczyn UM. Szczegóły dotyczące sposobów prowadzenia profilaktyki wtórnej dla poszczególnych etiologii udarów mózgu są zawarte w części „Profilaktyka wtórna udaru mózgu”.

Rehabilitacja

Każdy pacjent po UM powinien mieć dostęp do:

- wczesnej rehabilitacji prowadzonej na OU;
- wczesnej rehabilitacji kontynuowanej po zakończeniu leczenia w OU prowadzonej na oddziałach rehabilitacji neurologicznej;
- rehabilitacji długoterminowej prowadzonej ambulatoryjnie lub w domu.

REKOMENDACJA 6. Kontrola jakości postępowania w udarze mózgu (UM)

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Szpital prowadzący leczenie ostrej fazy UM powinny być poddawane obowiązkowej cyklicznej certyfikacji na podstawie wybranych kryteriów medycznych i logistycznych opracowanych przez zespół powołany przez Konsultanta Krajowego ds. Neurologii. Należy powiązać certyfikację z systemem publicznego finansowania leczenia UM	Średnia	Silny

Rekomendacje zalecają, aby drugi etap rehabilitacji — o ile chory został do niego zakwalifikowany — rozpoczął się jak najwcześniej po zakończeniu leczenia w OU, nie później niż w ciągu 2 tygodni od wypisania z tego oddziału. Każdy etap rehabilitacji powinien rozpocząć się tak szybko, jak to możliwe w kontekście stanu klinicznego pacjenta, i obejmować wszystkie niezbędne komponenty (podejście kompleksowe), na przykład fizjoterapię, rehabilitację mowy, terapię zajęciową czy opiekę psychologiczną realizowane przez odpowiednio przygotowany personel (np. fizjoterapeuci, logopedzi). Początek, rodzaj (składowe) i intensywność rehabilitacji powinny być dostosowane do potrzeb i możliwości pacjenta na podstawie oceny dokonywanej przez lekarza neurologa OU w porozumieniu z lekarzem specjalistą rehabilitacji medycznej lub dyplomowanym rehabilitantem oddziału udarowego lub oddziału rehabilitacji neurologicznej. Pełna dokumentacja procesu rehabilitacji powinna być dostępna dla każdego z członków zespołu terapeutycznego [104]. Elementem rehabilitacji jest edukacja pacjenta i jego opiekunów w zakresie radzenia sobie z ewentualną niepełnosprawnością poudarową w codziennym funkcjonowaniu. Szczegółowe wytyczne dotyczące prowadzenia rehabilitacji są zawarte w części „Rehabilitacja po udarze mózgu”.

Kontrola jakości

Systemowi certyfikacji w Polsce dały początek działania w ramach programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD określające zasady kategoryzacji istniejących pododdziałów udarowych w Polsce [105]. Obecnie wydaje się uzasadniona potrzeba wprowadzenia obowiązkowej cyklicznej certyfikacji szpitali w zakresie jakości leczenia ostrej fazy UM na podstawie wybranych kryteriów medycznych (postępowanie zgodne z zasadami EBM) i logistycznych (szybkość postępowania) [17, 106].

Ważnymi elementami takiej oceny są:

- średni czas od przybycia pacjenta z udarem niedokrwiennym mózgu do szpitala do roz-

poczęcia leczenia reperfuzyjnego (trombolizy i trombektomii);

- odsetek chorych leczonych reperfuzyjnie, w tym leczonych inwazyjnie w OKLUM z CILUM;
- odsetek chorych skierowanych z OU do OKLUM z CILUM i leczonych inwazyjnie;
- stan funkcjonalny pacjentów po określonych okresach leczenia, w tym wczesna śmiertelność wewnątrzszpitalna i stan funkcjonalny po 3 miesiącach;
- odsetek rozpoznawanych w OU rzadkich etiologii UM;
- odsetek chorych, u których wykonane zostało co najmniej uproszczone badanie w kierunku dysfagii w okresie przed pierwszym posiłkiem od przyjęcia (lekarz, logopeda, pielęgniarka), oraz odsetek chorych, u których wykonane zostało pełne badanie w kierunku dysfagii przez logopedę w ciągu 24 h od przyjęcia;
- odsetek pacjentów wpisanych do Ogólnopolskiego Rejestru Udarów Mózgu, przy czym rejestr wymaga poszerzenia o określone parametry, na przykład czas do leczenia trombolitycznego DTN.

Należy powiązać certyfikację z systemem publicznego finansowania leczenia UM. Ewaluacja powinna być prowadzona przez zespoły powoływane doraźnie przez Konsultanta Krajowego ds. Neurologii spoza województwa, w którym zlokalizowany jest oceniany ośrodek. Szczegóły dotyczące zakresu i sposobu ewaluacji szpitali pod kątem leczenia UM z uwzględnieniem specyfiki organizacji ochrony zdrowia w Polsce i bieżących krajowych zasobów kadrowo-technologicznych należy opracowywać w osobnych, podlegających okresowej weryfikacji dokumentach przez zespół powołany przez Konsultanta Krajowego ds. Neurologii. Parametry określające sprawność logistyczną szpitala w zakresie postępowania w przypadku podejrzenia ostrego UM wskazane w innych miejscach niniejszego opracowania są określone na poziomie wartości docelowych i nie muszą być spójne z wartościami określonymi w dokumentach certyfika-

cyjnych, ponieważ te ostatnie będą uwzględniać regionalne możliwości techniczno-infrastrukturalne i mogą wraz z nimi ewoluować.

PIŚMIENNICTWO

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006; 367(9524): 1747–1757, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)68770-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68770-9), indexed in Pubmed: [16731270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16731270/).
- World Health Organization. The Global Burden of Diseases: 2004 update. World Health Organization, Geneva 2008, s1–144.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386(9995): 743–800, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4), indexed in Pubmed: [26063472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26063472/).
- Mapa Potrzeb Zdrowotnych w zakresie leczenia szpitalnego dla Polski. http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/04/17_polska-1.pdf (30.08.2018).
- Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Oxford Vascular Study. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005; 366(9499): 1773–1783, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67702-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67702-1), indexed in Pubmed: [16298214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16298214/).
- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003; 2(2): 89–98, indexed in Pubmed: [12849265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12849265/).
- Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*. 2006; 37(2): 345–350, doi: [10.1161/01.STR.0000199613.38911.b2](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000199613.38911.b2), indexed in Pubmed: [16397184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16397184/).
- World Health Organization. The atlas of heart disease and stroke. World Health Organization, Geneva 2004; s 1–112.
- O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388(10046): 761–775, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2), indexed in Pubmed: [27431356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27431356/).
- Mozaffarian D, Benjamin E, Go A, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*. 2016; 133(4): 447–454, doi: [10.1161/cir.0000000000000366](https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000366).
- Schwamm LH, Pancioli A, Acker JE, et al. American Stroke Association's Task Force on the Development of Stroke Systems. Recommendations for the establishment of stroke systems of care: recommendations from the American Stroke Association's Task Force on the Development of Stroke Systems. *Stroke*. 2005; 36(3): 690–703, doi: [10.1161/01.STR.0000158165.42884.4f](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000158165.42884.4f), indexed in Pubmed: [15689577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15689577/).
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25(5): 457–507, doi: [10.1159/000131083](https://doi.org/10.1159/000131083), indexed in Pubmed: [18477843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477843/).
- Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis)*. 2017; 23(1, Cerebrovascular Disease): 15–39, doi: [10.1212/CON.0000000000000416](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000416), indexed in Pubmed: [28157742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28157742/).
- Asplund K, Hulter Asberg K, Norrving B, et al. Riiks-Stroke Collaboration. Riiks-stroke - a Swedish national quality register for stroke care. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15 Suppl 1: 5–7, doi: [10.1159/000068203](https://doi.org/10.1159/000068203), indexed in Pubmed: [12649604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12649604/).
- Sterzi R, Micieli G, Candelise L, et al. PROSIT Collaborators. Assessment of regional acute stroke unit care in Italy: the PROSIT study. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15 Suppl 1: 16–18, doi: [10.1159/000068210](https://doi.org/10.1159/000068210), indexed in Pubmed: [12649608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12649608/).
- Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 23(2-3): 231–241, doi: [10.1159/000097646](https://doi.org/10.1159/000097646), indexed in Pubmed: [17139166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17139166/).
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. American Heart Association Stroke Council. 2018 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*. 2018; 49(3): e46–e4e110, doi: [10.1161/STR.0000000000000158](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158), indexed in Pubmed: [29367334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367334/).
- Ahmed N, Steiner T, Caso V, et al. ESO-KSU session participants. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *Eur Stroke J*. 2017; 2(2): 95–102, doi: [10.1177/2396987317699144](https://doi.org/10.1177/2396987317699144), indexed in Pubmed: [29900406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900406/).
- Meretoja A, Keshkaran M, Saver JL, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke*. 2014; 45(4): 1053–1058, doi: [10.1161/STROKEAHA.113.002910](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002910), indexed in Pubmed: [24627114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24627114/).
- Saver J, Fonarow G, Smith E, et al. Time to Treatment With Intravenous Tissue Plasminogen Activator and Outcome From Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 2013; 309(23): 2480, doi: [10.1001/jama.2013.6959](https://doi.org/10.1001/jama.2013.6959).
- Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation*. 2011; 123(7): 750–758, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.974675](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.974675), indexed in Pubmed: [21311083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21311083/).
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(7): 2064–2089, doi: [10.1161/STR.0b013e318296aeca](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca), indexed in Pubmed: [23652265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23652265/).
- Mosley I, Nicol M, Donnan G, et al. Stroke symptoms and the decision to call for an ambulance. *Stroke*. 2007; 38(2): 361–366, doi: [10.1161/01.STR.0000254528.17405.cc](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000254528.17405.cc), indexed in Pubmed: [17204685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17204685/).
- Wein TH, Staub L, Felberg R, et al. Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: the T.L.L. Temple Foundation Stroke Project. *Stroke*. 2000; 31(8): 1925–1928, indexed in Pubmed: [10926958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10926958/).
- Rosamond WD, Evenson KR, Schroeder EB, et al. Calling emergency medical services for acute stroke: a study of 9-1-1 tapes. *Prehosp Emerg Care*. 2005; 9(1): 19–23, doi: [10.1080/10903120590891985](https://doi.org/10.1080/10903120590891985), indexed in Pubmed: [16036823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16036823/).
- Williams O, Noble JM. 'Hip-hop' stroke: a stroke educational program for elementary school children living in a high-risk community. *Stroke*. 2008; 39(10): 2809–2816, doi: [10.1161/STROKEAHA.107.513143](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.513143), indexed in Pubmed: [18635851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635851/).
- Morgenstern LB, Bartholomew LK, Grotta JC, et al. Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med*. 2003; 163(18): 2198–2202, doi: [10.1001/archinte.163.18.2198](https://doi.org/10.1001/archinte.163.18.2198), indexed in Pubmed: [14557217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14557217/).
- Porteous G, Corry M, Smith W. Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehospital Emergency Care*. 2009; 3(3): 211–216, doi: [10.1080/10903129908958939](https://doi.org/10.1080/10903129908958939).
- DeLemos CD, Atkinson RP, Croopnick SL, et al. How effective are. *Stroke*. 2003; 34(12): e247–e249, doi: [10.1161/01.STR.0000098901.97350.7D](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000098901.97350.7D), indexed in Pubmed: [14631093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14631093/).
- Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, et al. Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2006; 37(4): 963–966, doi: [10.1161/01.STR.0000206546.76860.6b](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000206546.76860.6b), indexed in Pubmed: [16514096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16514096/).
- Kozera G, Chwojnicki K, Gójska-Grymajlo A, et al. Pomeranian Stroke Register collaborators. Pre-hospital delays and intravenous thrombolysis in urban and rural areas. *Acta Neurol Scand*. 2012; 126(3): 171–177, doi: [10.1111/j.1600-0404.2011.01616.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01616.x), indexed in Pubmed: [22077692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22077692/).
- Wisniewska M, Gluszkiewicz M, Kobayashi A, et al. Knowledge of risk factors and stroke symptoms among nonstroke patients. *Eur Neurol*. 2012; 67(4): 220–225, doi: [10.1159/000335569](https://doi.org/10.1159/000335569), indexed in Pubmed: [22414724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414724/).
- Dereix L, Adeleine P, Nighoghossian N, et al. Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke*. 2002; 33(1): 153–159, indexed in Pubmed: [11779905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11779905/).
- Harraf F, Sharma AK, Brown MM, et al. A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ*. 2002; 325(7354): 17, indexed in Pubmed: [12098723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12098723/).
- Nor AM, McAllister C, Louw SJ, et al. Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke*. 2004; 35(6): 1355–1359, doi: [10.1161/01.STR.0000128529.63156.c5](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000128529.63156.c5), indexed in Pubmed: [15118173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118173/).
- http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/WarningSigns/Stroke-Warning-Signs-and-Symp-toms_UCM_308528_SubHomePage.jsp (30.08.2018).
- Kwan J, Hand P, Sandercock P. Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM*. 2004; 97(5): 273–279, indexed in Pubmed: [15100420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15100420/).

38. Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, et al. Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 13(4): 262–266, doi: [10.1159/000057853](#), indexed in Pubmed: [12011551](#).
39. De Luca A, Giorgi Rossi P, Villa GF, et al. Stroke group Italian Society pre hospital emergency Services. The use of Cincinnati Prehospital Stroke Scale during telephone dispatch interview increases the accuracy in identifying stroke and transient ischemic attack symptoms. *BMC Health Serv Res.* 2013; 13: 513, doi: [10.1186/1472-6963-13-513](#), indexed in Pubmed: [24330761](#).
40. Fothergill RT, Williams J, Edwards MJ, et al. Does use of the recognition of stroke in the emergency room stroke assessment tool enhance stroke recognition by ambulance clinicians? *Stroke.* 2013; 44(11): 3007–3012, doi: [10.1161/STROKEAHA.13.000851](#), indexed in Pubmed: [24072006](#).
41. Wiszniewska M, Swiderski W, Fryze W, et al. [Knowledge of stroke problems among adults in Poland]. *Neurol Neurochir Pol.* 2000; 34(6): 1129–1136, indexed in Pubmed: [11317489](#).
42. Nor AM, McAllister C, Louw SJ, et al. Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke.* 2004; 35(6): 1355–1359, doi: [10.1161/01.STR.0000128529.63156.c5](#), indexed in Pubmed: [15118173](#).
43. Kwan J, Hand P, Sandercock P, et al. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing.* 2004; 33(2): 116–121, doi: [10.1093/ageing/afh064](#), indexed in Pubmed: [14960425](#).
44. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet.* 2007; 370(9596): 1432–1442, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61448-2](#), indexed in Pubmed: [17928046](#).
45. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology. 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(3): 870–947, doi: [10.1161/STR.0b013e318284056a](#), indexed in Pubmed: [23370205](#).
46. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ford GA, et al. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. *Eur J Neurol.* 2018; 25(3): 425–433, doi: [10.1111/ene.13539](#), indexed in Pubmed: [29218822](#).
47. Carrera D, Campbell BCV, Cortés J, et al. Design and validation of a pre-hospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke.* 2014; 45(1): 87–91, doi: [10.1161/STROKEAHA.113.003071](#), indexed in Pubmed: [24281224](#).
48. Heldner MR, Zubler C, Mattie HP, et al. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013; 44(4): 1153–1157, doi: [10.1161/STROKEAHA.111.000604](#), indexed in Pubmed: [23471266](#).
49. Pérez de la Ossa N, Ribó M, Jiménez X, et al. Prehospital Scales to Identify Patients With Large Vessel Occlusion: It Is Time for Action. *Stroke.* 2016; 47(11): 2877–2878, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.014911](#), indexed in Pubmed: [27758947](#).
50. Scheitz JF, Abdul-Rahim AH, MacIsaac RL, et al. SITS Scientific Committee. Clinical Selection Strategies to Identify Ischemic Stroke Patients With Large Anterior Vessel Occlusion: Results From SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Registry). *Stroke.* 2017; 48(2): 290–297, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.014431](#), indexed in Pubmed: [28087804](#).
51. Harbison J, Massey A, Barnett L, et al. Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet.* 1999; 353(9168): 1935, doi: [10.1016/S0140-6736\(99\)00966-6](#), indexed in Pubmed: [10371574](#).
52. Kamal N, Holodinsky JK, Stephenson C, et al. Improving Door-to-Needle Times for Acute Ischemic Stroke: Effect of Rapid Patient Registration, Moving Directly to Computed Tomography, and Giving Alteplase at the Computed Tomography Scanner. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017; 10(1), doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003242](#), indexed in Pubmed: [28096208](#).
53. Goyal M, Jadhav AP, Bonafe A, et al. SWIFT PRIME investigators. Analysis of Workflow and Time to Treatment and the Effects on Outcome in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: Results from the SWIFT PRIME Randomized Controlled Trial. *Radiology.* 2016; 279(3): 888–897, doi: [10.1148/radiol.2016160204](#), indexed in Pubmed: [27092472](#).
54. Weber R, Reimann G, Weimar C, et al. Neurovascular Net Ruhr. Outcome and periprocedural time management in referred versus directly admitted stroke patients treated with thrombectomy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016; 9(2): 79–84, doi: [10.1177/1756285615617081](#), indexed in Pubmed: [27006695](#).
55. Ahmed N, Steiner T, Caso V, et al. ESO-KSU session participants. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *Eur Stroke J.* 2017; 2(2): 95–102, doi: [10.1177/2396987317699144](#), indexed in Pubmed: [29900406](#).
56. Silliman SL, Quinn B, Huggett V, et al. Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke.* 2003; 34(3): 729–733, doi: [10.1161/01.STR.0000056529.29515.B2](#), indexed in Pubmed: [12624299](#).
57. Reiner-Deitemyer V, Teuschl Y, Matz K, et al. Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Helicopter transport of stroke patients and its influence on thrombolysis rates: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke.* 2011; 42(5): 1295–1300, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.604710](#), indexed in Pubmed: [21441156](#).
58. Yamal JM, Rajan SS, Parker SA, et al. Benefits of stroke treatment delivered using a mobile stroke unit trial. *Int J Stroke.* 2018; 13(3): 321–327, doi: [10.1177/1747493017711950](#), indexed in Pubmed: [28612680](#).
59. Rasmussen PA. Stroke management and the impact of mobile stroke treatment units. *Cleve Clin J Med.* 2015; 82(12 Suppl 2): S17–S21, doi: [10.3949/ccjm.82.s2.04](#), indexed in Pubmed: [26694888](#).
60. Theiss S, Günzel F, Storm A, et al. NeuroNet Network. Using routine data for quality assessment in NeuroNet telestroke care. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22(7): 984–990, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.012](#), indexed in Pubmed: [22365711](#).
61. Daubail B, Ricolfi F, Thouart P, et al. Impact of Mechanical Thrombectomy on the Organization of the Management of Acute Ischemic Stroke. *Eur Neurol.* 2016; 75(1–2): 41–47, doi: [10.1159/000443638](#), indexed in Pubmed: [26771184](#).
62. Magdon-Ismael Z, Benesch C, Cushman JT, et al. Upstate New York Stroke Work Groups. Establishing Recommendations for Stroke Systems in the Thrombectomy Era: The Upstate New York Stakeholder Proceedings. *Stroke.* 2017; 48(7): 2003–2006, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.017412](#), indexed in Pubmed: [28495830](#).
63. Szczuchniak W, Kozera G, Sobolewski P, et al. Pomeranian Stroke Registry collaborators. Length of stay in emergency department and cerebral intravenous thrombolysis in community hospitals. *Eur J Emerg Med.* 2017; 24(3): 208–216, doi: [10.1097/MEJ.0000000000000330](#), indexed in Pubmed: [26479737](#).
64. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology.* 2013; 81(12): 1071–1076, doi: [10.1212/WNL.0b013e3182a4a4d2](#), indexed in Pubmed: [23946303](#).
65. Ruff IM, Ali SF, Goldstein JN, et al. Improving door-to-needle times: a single center validation of the target stroke hypothesis. *Stroke.* 2014; 45(2): 504–508, doi: [10.1161/STROKEAHA.113.004073](#), indexed in Pubmed: [24399372](#).
66. Dickson R, Nedelcut A, Nedelcut MM. Stop Stroke: A Brief Report on Door-to-Needle Times and Performance After Implementing an Acute Care Coordination Medical Application and Implications to Emergency Medical Services. *Prehosp Disaster Med.* 2017; 32(3): 343–347, doi: [10.1017/S1049023X17000097](#), indexed in Pubmed: [28219452](#).
67. Van Schaik SM, Scott S, de Lau LML, et al. Short Door-to-Needle Times in Acute Ischemic Stroke and Prospective Identification of Its Delaying Factors. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2015; 5(2): 75–83, doi: [10.1159/000432405](#), indexed in Pubmed: [26265910](#).
68. Kamal N, Sheng S, Xian Y, et al. Delays in Door-to-Needle Times and Their Impact on Treatment Time and Outcomes in Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke.* 2017; 48(4): 946–954, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.015712](#), indexed in Pubmed: [28228574](#).
69. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016; 47(2): 581–641, doi: [10.1161/STR.0000000000000086](#), indexed in Pubmed: [26696642](#).
70. Tai YJ, Yan B. Minimising time to treatment: targeted strategies to minimise time to thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Intern Med J.* 2013; 43(11): 1176–1182, doi: [10.1111/imj.12204](#), indexed in Pubmed: [23734983](#).
71. Kamal N, Holodinsky JK, Stephenson C, et al. Improving Door-to-Needle Times for Acute Ischemic Stroke: Effect of Rapid Patient Registration, Moving Directly to Computed Tomography, and Giving Alteplase at

- the Computed Tomography Scanner. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10(1), doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003242](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003242), indexed in Pubmed: [28096208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096208/).
72. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012; 79(4): 306–313, doi: [10.1212/WNL.0b013e31825d6011](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825d6011), indexed in Pubmed: [22622858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622858/).
73. Lyden P, Lu M, Jackson C, et al. Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: results of a factor analysis. NINDS tPA Stroke Trial Investigators. *Stroke*. 1999; 30(11): 2347–2354, indexed in Pubmed: [10548669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10548669/).
74. Ramsay AIG, Morris S, Hoffman A, et al. Effects of Centralizing Acute Stroke Services on Stroke Care Provision in Two Large Metropolitan Areas in England. *Stroke*. 2015; 46(8): 2244–2251, doi: [10.1161/STROKEAHA.115.009723](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009723), indexed in Pubmed: [26130092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26130092/).
75. Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, et al. ESO Stroke Unit Certification Committee. European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke*. 2013; 44(3): 828–840, doi: [10.1161/STROKEAHA.112.670430](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.670430), indexed in Pubmed: [23362084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23362084/).
76. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9): CD000197, doi: [10.1002/14651858.CD000197.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000197.pub3), indexed in Pubmed: [24026639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24026639/).
77. Sentinel Stroke National Audit Programme (SSNAP). <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/sentinel-stroke-national-audit-programme-ssnap> (30.08.2018).
78. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg68> (30.08.2018).
79. Paul CL, Ryan A, Rose S, et al. How can we improve stroke thrombolysis rates? A review of health system factors and approaches associated with thrombolysis administration rates in acute stroke care. *Implement Sci*. 2016; 11: 51, doi: [10.1186/s13012-016-0414-6](https://doi.org/10.1186/s13012-016-0414-6), indexed in Pubmed: [27059183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27059183/).
80. Bray BD, Ayis S, Campbell J, et al. Associations between the organisation of stroke services, process of care, and mortality in England: prospective cohort study. *BMJ*. 2013; 346: f2827, doi: [10.1136/bmj.f2827](https://doi.org/10.1136/bmj.f2827), indexed in Pubmed: [23667071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23667071/).
81. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, et al. German Stroke Registers Study Group. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA*. 2004; 292(15): 1831–1838, doi: [10.1001/jama.292.15.1831](https://doi.org/10.1001/jama.292.15.1831), indexed in Pubmed: [15494580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15494580/).
82. Saposnik G, Baibergenova A, O'Donnell M, et al. Hospital volume and stroke outcome. Does it matter? *Neurology*. 2007; 69: 1142–1151.
83. Sarzyńska-Długosz I, Skowrońska M, Członkowska A. Organization of acute stroke services in Poland – Polish Stroke Unit Network development. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2013; 47(1): 3–7, doi: [10.5114/ninp.2013.32934](https://doi.org/10.5114/ninp.2013.32934).
84. Langhorne P, de Villiers L, Pandian JD. Applicability of stroke-unit care to low-income and middle-income countries. *Lancet Neurol*. 2012; 11(4): 341–348, doi: [10.1016/S1474-4422\(12\)70024-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70024-8), indexed in Pubmed: [22441195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22441195/).
85. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, et al. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA*. 2000; 283(23): 3102–3109, indexed in Pubmed: [10865305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10865305/).
86. Sun CHJ, Nogueira RG, Glenn BA, et al. *Circulation*. 2013; 127(10): 1139–1148, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000506](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000506), indexed in Pubmed: [23393011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23393011/).
87. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, et al. Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke*. 2005; 36(7): 1597–1616, doi: [10.1161/01.STR.0000170622.07210.b4](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000170622.07210.b4), indexed in Pubmed: [15961715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15961715/).
88. Norrving B. Organized stroke care: the core of effective stroke care provision. *Stroke*. 2005; 36(7): 1616–1618, doi: [10.1161/01.STR.0000170643.59901.ae](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000170643.59901.ae), indexed in Pubmed: [15961714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15961714/).
89. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 kwietnia 2018r. w sprawie świadectw gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. <https://legislacja.rcl.gov.pl/docs/516/12306710/12481378/dokument337712.doc> (09.06.2018).
90. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46(10): 3020–3035, doi: [10.1161/STR.0000000000000074](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000074), indexed in Pubmed: [26123479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26123479/).
91. Heikkilä I, Kuusisto H, Stolberg A, et al. Stroke thrombolysis given by emergency physicians cuts in-hospital delays significantly immediately after implementing a new treatment protocol. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24: 46, doi: [10.1186/s13049-016-0237-0](https://doi.org/10.1186/s13049-016-0237-0), indexed in Pubmed: [27067664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27067664/).
92. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology. 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(3): 870–947, doi: [10.1161/STR.0b013e318284056a](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a), indexed in Pubmed: [23370205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370205/).
93. Gerschenfeld G, Muresan IP, Blanc R, et al. Two Paradigms for Endovascular Thrombectomy After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol*. 2017; 74(5): 549–556, doi: [10.1001/jamaneurol.2016.5823](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5823), indexed in Pubmed: [28319240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319240/).
94. Park MS, Yoon W, Kim JT, et al. Drip, Ship, and On-Demand Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0150668, doi: [10.1371/journal.pone.0150668](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150668), indexed in Pubmed: [26938774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26938774/).
95. Demaerschalk BM, Raman R, Ernstrom K, et al. Efficacy of telemedicine for stroke: pooled analysis of the Stroke Team Remote Evaluation Using a Digital Observation Camera (STRoK DOC) and STRoK DOC Arizona telestroke trials. *Telemed J E Health*. 2012; 18(3): 230–237, doi: [10.1089/tmj.2011.0116](https://doi.org/10.1089/tmj.2011.0116), indexed in Pubmed: [22400970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22400970/).
96. Handschu R, Scibor M, Willaczek B, et al. STENO Project. Telemedicine in acute stroke: remote video-examination compared to simple telephone consultation. *J Neurol*. 2008; 255(11): 1792–1797, doi: [10.1007/s00415-008-0066-9](https://doi.org/10.1007/s00415-008-0066-9), indexed in Pubmed: [19156491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19156491/).
97. Gil Núñez AC, Vivancos Mora J. Organization of medical care in acute stroke: importance of a good network. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17 Suppl 1: 113–123, doi: [10.1159/000074803](https://doi.org/10.1159/000074803), indexed in Pubmed: [14694288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694288/).
98. van Wijngaarden JDH, Dirks M, Niessen LW, et al. Do centres with well-developed protocols, training and infrastructure have higher rates of thrombolysis for acute ischaemic stroke? *QJM*. 2011; 104(9): 785–791, doi: [10.1093/qjmed/hcr075](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr075), indexed in Pubmed: [21613273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21613273/).
99. Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, et al. ESO Stroke Unit Certification Committee. European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke*. 2013; 44(3): 828–840, doi: [10.1161/STROKEAHA.112.670430](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.670430), indexed in Pubmed: [23362084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23362084/).
100. Song S, Fonarow GC, Olson DM, et al. Association of Get With The Guidelines-Stroke Program Participation and Clinical Outcomes for Medicare Beneficiaries With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016; 47(5): 1294–1302, doi: [10.1161/STROKEAHA.115.011874](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011874), indexed in Pubmed: [27079809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27079809/).
101. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2014; 9(8): 1017–1025, doi: [10.1111/ijvs.12357](https://doi.org/10.1111/ijvs.12357), indexed in Pubmed: [25117911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25117911/).
102. Fearon P, Langhorne P. Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, doi: [10.1002/14651858.cd000443.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd000443.pub3).
103. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al. ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015; 95: 1–80, doi: [10.1016/j.resuscitation.2015.07.038](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.038), indexed in Pubmed: [26477410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26477410/).
104. Kaste M, Palomäki H, Sarna S. Where and how should elderly stroke patients be treated? A randomized trial. *Stroke*. 1995; 26(2): 249–253, indexed in Pubmed: [7831697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7831697/).
105. Członkowska A, Sarzyńska-Długosz I, Niewada M, et al. Ocena zabezpieczenia chorych z udarem mózgu w zakresie dostępności pododdziałów udarowych w sce. *Neurol Neurochir Pol*. 2004; 38: 353–360.
106. Tilley BC, Lyden PD, Brott TG, et al. Total Quality Improvement Method for Reduction of Delays Between Emergency Department Admission and Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Archives of Neurology*. 1997; 54(12): 1466–1474, doi: [10.1001/archneur.1997.00550240020008](https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550240020008).

Postępowanie w ostrej fazie udaru mózgu

Ogólne zasady postępowania

Ostry udar mózgu (UM) jest stanem nagłego i bezpośredniego zagrożenia życia. Z tej przyczyny powinien być traktowany przez wszystkie służby medyczne jako stan wymagający natychmiastowego działania według określonych zasad, podobnie jak zawał serca lub uraz wielonarządowy. Specjalistyczne postępowanie medyczne powinno być rozpoczęte niezwłocznie, zwłaszcza jeżeli pacjent może być potencjalnym kandydatem do leczenia reperfuzyjnego (dożylnego trombolizy lub trombektomii) [1–7].

Wystąpienie przemijającego incydentu niedokrwienego mózgu (TIA, *transient ischaemic attack*) związane jest ze znacznym wzrostem ryzyka kolejnego incydentu niedokrwienego, w tym UM lub — w efekcie — zgonu. Dlatego również TIA należy traktować jako stan wymagający natychmiastowej diagnostyki i wdrożenia odpowiedniej profilaktyki wtórnej (*patrz* również części „Profilaktyka wtórna” i „Organizacja leczenia udaru mózgu”).

Każdy chory z podejrzeniem UM powinien być w jak najkrótszym czasie przetransportowany do szpitala, w którego strukturze znajduje się oddział udarowy (OU), a odpowiednie procedury diagnostyczne i terapeutyczne (zwłaszcza dożylnie leczenie trombolityczne) dostępne są 24 h/dobę przez 7 dni w tygodniu (*patrz* część „Organizacja leczenia udaru mózgu”).

W celu zapewnienia odpowiednio szybkiego transportu i właściwego postępowania wszystkie przypadki podejrzenia udaru powinny być zgłaszane telefonicznie bezpośrednio do centrum powiadamiania ratunkowego bez konieczności wcześniejszej konsultacji lekarskiej. Wyniki metaanalizy badań z randomizacją jednoznacznie wskazują, że hospitalizacja na specjalistycznym OU wiąże się ze znacznie lepszym rokowaniem pacjentów i krótszym czasem pobytu w szpitalu w porównaniu z hospitalizacją na oddziale ogólnym (*patrz* część „Organizacja leczenia udaru mózgu”) [8].

Wydaje się również, że pewna grupa pacjentów o wysokim ryzyku niedrożności dużego naczynia tętniczego lub posiadających ewidentne przeciwwskazania do dożylnego leczenia trombolitycznego mogłaby odnieść korzyść zdrowotną z bezpośredniego transportu do centrum udarowego mogącego przeprowadzić zabieg trombektomii mechanicznej, nawet kosztem niewielkiego (30–45 min) wydłużenia czasu do rozpoczęcia trombolizy (*Karolinska Stroke Update 2018*, dane nieopublikowane). Jednak wyniki dotychczasowych badań obserwacyjnych nie dają w tym obszarze jednoznacznych odpowiedzi i nie pozwalają na wypracowanie optymalnego modelu postępowania, a badania z randomizacją trwają [1, 9–13]. Niemniej należy zawsze dążyć do maksymalnej redukcji opóźnień zachodzących między podejrzeniem przez służby medyczne UM a rozpoczęciem i zakończeniem leczenia reperfuzyjnego [1, 9, 14, 15].

Zadaniem lekarza lub ratownika zespołu wyjazdowego ratownictwa medycznego jest:

- zebranie koniecznego do podejmowania dalszych decyzji terapeutycznych wywiadu od pacjenta lub jego rodziny, obejmującego:
 - możliwie precyzyjne ustalenie czasu zachorowania (w przypadku niemożności ustalenia dokładnej godziny wystąpienia objawów za początek udaru należy przyjąć ostatni moment, kiedy pacjent był widziany bez dolegliwości);
 - ustalenie, jakie leki przyjmuje pacjent (dotyczy to zwłaszcza stosowania doustnych antykoagulantów [OAC, *oral anticoagulants*] oraz heparyn wraz z datą i godziną przyjęcia ostatniej dawki);
 - ustalenie, czy w okresie ostatnich trzech miesięcy miały miejsce zabiegi chirurgiczne i/lub poważne urazy ciała;
 - ustalenie schorzeń współistniejących;
 - zanotowanie telefonicznego numeru kontaktowego świadka zachorowania, rodziny i/lub opiekuna faktycznego;

- ocena podstawowych funkcji życiowych (ciśnienie tętnicze, tętno, oddech);
- udzielenie pierwszej pomocy, jeżeli stan chorego tego wymaga;
- założenie wkłucia do żyły obwodowej i powolny wlew soli fizjologicznej w celu umożliwienia natychmiastowego dożylnego podania leku, jeżeli stan pacjenta będzie tego wymagał;
- zawiadomienie szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) lub OU o transporcie chorego z podejrzeniem UM (optymalnie — w drodze bezpośredniej komunikacji z dyżurnym neurologiem);
- szybki i bezpieczny transport chorego do szpitala posiadającego OU (wybierając ośrodek, należy kierować się przewidywanym czasem dotarcia);
- wskazane — wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG) w trakcie transportu;
- przekazanie chorego zespołowi udarowemu (optymalnie — bezpośrednio do pracowni badań obrazowych).

Poza szczególnymi przypadkami (przełom nadciśnieniowy, wstrząs, hipoglikemia) w domu chorego i w czasie transportu należy unikać podawania leków, które mogą utrudnić dalsze postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne, na przykład leków uspokajających i psychotropowych, steroidów, leków obniżających ciśnienie tętnicze, leków przeciwzakrzepowych i glukozy.

Postępowanie lekarskie podejmowane przez lekarza neurologa lub lekarza SOR powinno być ukierunkowane przede wszystkim na:

- zweryfikowanie podejrzenia UM (różnicując go m.in. z porażeniem po napadzie padaczkowym, guzem mózgu, krwiakiem pourazowym lub napadem migreny) oraz określenie typu udaru (niedokrwienno/krwotoczny);
- ustalenie wskazań do leczenia swoistego oraz jak najszybsze jego wdrożenie;
- wstępną identyfikację przyczyny udaru niedokrwienno (choroba dużych lub małych naczyń, zator kardiogenno itd.) lub krwotoczno (krwotok pierwotny, malformacja naczyniowa, przyjmowanie leków antykoagulacyjnych itd.);
- rozpoznanie i leczenie współistniejących schorzeń;
- zapobieganie, wykrywanie i leczenie wczesnych powikłań UM.

Proces diagnostyczno-terapeutyczny w początkowym okresie hospitalizacji obejmuje:

- ciągłe monitorowanie podstawowych funkcji życiowych (ciśnienie tętnicze, tętno, oddech,

ciepłota ciała) co 4 h przez pierwsze 24 h, a następnie co 12 h przez co najmniej 7 dni. W przypadku leczenia trombolitycznego lub/i trombektomii mechanicznej, pomiar tętna i ciśnienia tętniczego powinien być wykonywany co 15 min przez 2 h od rozpoczęcia leczenia, co 30 min przez kolejnych 6 h i co godzinę przez kolejnych 16 h;

- ocenę neurologiczną ze szczególnym zwróceniem uwagi na dynamikę objawów. Zaleca się używanie wystandaryzowanych skal neurologicznych, zwłaszcza Skali Udarowej Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS, *National Institute of Health Stroke Scale*) i Skali Glasgow (GCS, *Glasgow Coma Scale*), co 4 h przez pierwsze 24 h, a następnie raz dziennie przez co najmniej 7 dni. W przypadku leczenia trombolitycznego zaleca się dodatkowe badanie neurologiczne przed jego rozpoczęciem oraz 2 h później. Dodatkowo u każdego pacjenta przed podaniem pierwszego posiłku należy przeprowadzić przesiewową ocenę zaburzeń połykania;
- ocenę stopnia sprawności za pomocą zmodyfikowanej Skali Rankina (mRS, *modified Rankin Scale*) wykonywaną w odniesieniu do stanu pacjenta przed zachorowaniem oraz w dniu wypisania z OU;
- badanie neuroobrazujące wykonywane przy przyjęciu (szczegółowe omówienie w osobnym rozdziale):
 - u każdego pacjenta tomografia komputerowa (TK) głowy bez podania środka cieniującego lub ewentualnie rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*); w protokole zawierającym sekwencje inwersji i powrotu (FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*), obrazowanie dyfuzyjne MR (DWI, *diffusion-weighted imaging*)/ rzeczywistego współczynnika dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*) i T2*),
 - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia wewnątrznaczyniowego badanie angio-TK lub angio-MR tętnic domózgowych (optymalnie — od poziomu łuku aorty);
- kontrolne badanie neuroobrazujące głowy (TK lub MR) w celu wykluczenia transformacji krwotocznej, zwłaszcza w kontekście wdrożenia leków przeciwpłytkowych lub antykoagulantów:
 - wykonywane standardowo w ciągu 22–36 h od rozpoczęcia leczenia trombolitycznego lub/i mechanicznej trombektomii,
 - wykonywane wcześniej w przypadku istotnego pogorszenia stanu neurologicznego;
- inne badania wykonywane przy przyjęciu:

- oznaczenie saturacji krwi tlenem przy pomocy pulsoksymetra, oznaczenie morfologii krwi, koagulogramu, glikemii, stężeń elektrolitów, kreatyniny, białka C-reaktywnego i aminotransferaz w surowicy krwi,
- badanie EKG, jeżeli nie wykonano go w czasie transportu i nie opóźnia w sposób istotny ewentualnego rozpoczęcia dożylnego leczenia trombolitycznego,
- w przypadku chorego kwalifikowanego do leczenia wewnątrznacyniowego lub operacji neurochirurgicznej oznaczenie grupy krwi (nie ma takiej konieczności w przypadku ograniczenia terapii do dożylnego leczenia trombolitycznego).

O ile lekarz nie ma wątpliwości co do rozpoznania UM oraz nie dysponuje wiedzą lub uzasadnionym podejrzeniem o uprzednim stosowaniu przez chorego heparyn czy OAC, o tyle jedynym badaniem laboratoryjnym koniecznym do rozpoczęcia wlewu rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*) jest oznaczenie poziomu cukru we krwi w celu wykluczenia hipoglikemii (optymalnie — z użyciem szybkiego testu paskowego). W przypadku stosowania antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) dodatkowo konieczne jest określenie poziomu międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*; optymalnie — z użyciem szybkiego testu paskowego). Natomiast w przypadku stosowania doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*). Wskazane jest uzyskanie dokładnej informacji o nazwie preparatu, czasie jaki upłynął od przyjęcia ostatniej dawki leku oraz oznaczenie pełnego koagulogramu (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji [aPTT, *activated partial thromboplastin time*]; INR; czas protrombinowy [PT, *prothrombin time*]; w przypadku dabigatranu optymalnie również czas trombinowy [TT, *thrombin time*]) lub określenie stężenia leku w surowicy krwi; w przypadku ksabanów optymalnie również aktywność anty-Xa lub ewentualnie określenie stężenia leku (*patrz rozdział „Dożylne leczenie trombolityczne”*). W przypadku wcześniejszego stosowania heparyn niefrakcjonowanych należy oznaczyć aPTT.

Najważniejsze badania dodatkowe ukierunkowane na określenie etiologii udaru według ogólnie przyjętych kryteriów oraz optymalnej profilaktyki wtórnej [16, 17] obejmują:

- powtórzenie w razie potrzeby wszystkich wyżej wymienionych badań laboratoryjnych;
- uzupełniające badania laboratoryjne, zwłaszcza oznaczenie pełnego lipidogramu, glikemii na czczo, odczynu Biernackiego (OB), poziomu hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) i badanie ogólne moczu. Stężenie cholesterolu i triglicerydów najlepiej oznaczyć w ciągu pierwszych 48 h od wystąpienia UM, ponieważ w kolejnych dniach mogą one ulec przejściowemu obniżeniu [18];
- badanie ultrasonograficzne (USG) tętnic szyjnych, kręgowych i mózgowych. Umożliwia ono nieinwazyjną ocenę przepływu krwi oraz morfologicznej struktury naczyń, pozwalając na ustalenie wskazań do chirurgicznych lub wewnątrznacyniowych zabiegów rekanalizacyjnych w prewencji wtórnej. Jest również użyteczne w rozpoznawaniu rozwarstwień i innych niemiażdżycowych chorób tętnic domózgowych [19]. Za pomocą badania przezczaszkowego można monitorować stan niedrożnego naczynia podczas dożylnego leczenia trombolitycznego oraz po jego zakończeniu [20];
- przedłużone monitorowanie EKG w poszukiwaniu zaburzeń rytmu serca (co najmniej 22-godzinne badanie metodą Holtera lub telemetria, optymalnie — u każdego pacjenta z niestwierdzonym uprzednio migotaniem przedsionków) [21, 22];
- przezklatkową echokardiografię (niekonieczna u każdego pacjenta).
Badania dodatkowe u wybranych pacjentów to:
- echokardiografia przezprzełykową;
- oznaczenie wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego, wątroby i nerek;
- badania przesiewowe układowych chorób tkanki łącznej;
- diagnostyka stanów nadkrzepliwości (białko C, białko S, mutacja w genie czynnika V typu Leiden, mutacja w genie czynnika II);
- cyfrowa subtrakcyjna angiografia naczyń mózgowych;
- 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego metodą Holtera;
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (w szczególnych przypadkach wymagających różnicowania z krwawieniem podpajęczynówkowym);
- rentgenogram (RTG)/TK klatki piersiowej w przypadku wystąpienia wskazań ogólnomedycznych;
- monitorowanie EEG (może być pomocne w wykrywaniu niedrgawkowych napadów padaczkowych).

wych lub niedrgawkowego stanu padaczkowego u chorych z zaburzeniami świadomości).

Diagnostyka obrazowa

Tomografia komputerowa mózgu

Niekontrastowe badanie TK mózgu jest najważniejszym badaniem diagnostycznym, które powinno być wykonane jak najwcześniej po udarze w celu wykluczenia innych przyczyn objawów ogniskowego uszkodzenia mózgu (np. guza mózgu, krwiaka pourazowego), a także zróżnicowania udaru niedokrwiennego i krwotocznego. W czasie 24 h od wystąpienia objawów UM zmiany niedokrwiennie są zwykle mniej wyraźne od tych stwierdzanych w później wykonanych badaniach. Jednak nawet wtedy można już stwierdzić wczesne radiologiczne objawy udaru (łagodne zmiany hipodensyjne, zatarcie wstęgi wyspy, wygładzenie bruzd mózgu, zatarcie granic jąder podkorowych) lub hiperdensyjny sygnał tętnicy mózgu [1, 23].

Ponadto TK pozwala na oszacowanie wielkości obszaru mózgu dotkniętego niedokrwieniem. W tym celu najlepiej posługiwać się zwalidowaną skalą do oceny rozległości zmian niedokrwienionych w rejonie unaczynienia tętnicy środkowej mózgu (ASPECTS, *Alberta Stroke Programme Early Computed Tomography Score*) [24]. Dzieli ona rejon unaczynienia tętnicy środkowej mózgu na 10 obszarów (6 obszarów korowych powierzchniowych, kora wyspy, jądro ogoniaste, jądro soczewkowate i torebka wewnętrzna). Wartość skali dla danego pacjenta oblicza się poprzez odjęcie od 10 po jednym punkcie za każdy obszar, w którym uwidocznione zostały zmiany niedokrwienne. Tym samym maksymalna liczba punktów w skali ASPECTS wynosi 10 (brak jakiegokolwiek widocznego świeżego ogniska niedokrwiennego), a minimalna — 0 (świeże ognisko obejmujące obszar unaczynienia całej tętnicy środkowej mózgu). W dotychczasowych badaniach wykazano istnienie dodatniej korelacji pomiędzy liczbą punktów w skali ASPECTS a korzystnym rokowaniem po udarze niedokrwinnym mózgu. Intensywne badania nad zautomatyzowaniem interpretacji skali ASPECTS pozwoliły na opracowanie oprogramowania analizującego wynik TK z czułością i swoistością zbliżoną do interpretacji doświadczonych neuroradiologów [25].

Problemem pozostaje klasyfikacja niedokrwienia w rejonie tylnej części unaczynienia kręgu Willisa. Pomimo podejmowanych prób nie udało się stworzyć skali o podobnym stopniu korelacji ze stanem klinicznym jak skala ASPECTS [26].

W przypadku zakrzepicy żyłnej mózgu możliwe jest stwierdzenie hiperdensyjnego sygnału zatok żylnych i żył wewnątrzczaszkowych oraz ich poszerzenia. Możliwe bywa również stwierdzenie zmian niedokrwiennych lub krwotocznych sugerujących zakrzepicę.

Angiografia tomografii komputerowej pozwala na stwierdzenie obecności malformacji naczyńowych (tętniaki tętnic mózgowych, malformacje tętniczo-żylnie, przetoki tętniczo-żylnie oponowe), zwężeń, niedrożności lub rozwarstwień tętnic oraz innych patologii naczyńowych (m.in. choroba *moya-moya*). Ocena naczyń mózgowych ma przede wszystkim zastosowanie w kwalifikacji do leczenia wewnątrznaczyńowego oraz znaczenie prognostyczne (obecność krążenia obocznego jest korzystnym objawem w udarze niedokrwinnym mózgu). Badanie angio-TK może również ujawnić obecność podwójnej patologii — istotnego hemodynamicznie miażdżycowego zwężenia lub ostrej niedrożności proksymalnego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej czy końcowego odcinka tętnicy szyjnej wspólnej i współistniejącej niedrożności dystalnej (tj. w końcowym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej lub w tętnicy środkowej mózgu). Wiedza o wyżej wymienionych uwarunkowaniach wpływa na wybór strategii wykonania zabiegu (np. angioplastyka z ewentualną implantacją stentu w przypadku miażdżycowego zwężenia lub rozwarstwienia) oraz skłania do zachowania większej ostrożności podczas zabiegu (np. aby uniknąć zacewnikowania światła rzekomego w przypadku rozwarstwienia tętnicy szyjnej). Należy zaznaczyć, że aktualnie obecność i wydolność krążenia obocznego u pacjentów kwalifikowanych do trombektomii mechanicznej nie ma jeszcze bezwzględnych implikacji terapeutycznych a przede wszystkim znaczenie rokownicze [27].

Ponadto badanie angio-TK dostarcza informacji o anatomicznych cechach tętnic domózgowych i wewnątrzczaszkowych. Wiedza ta może wpływać na odpowiednie przygotowanie do zabiegów poprzez, między innymi, optymalny dobór sprzętu. Dlatego też niezwykle istotne jest, aby — zwłaszcza w przypadku udaru niedokrwienego — badanie angio-TK było wykonywane z uwidocznieniem odejść tętnic od łuku aorty.

W ostatnim czasie większego znaczenia nabrało badanie perfuzji TK. Wyniki badania DAWN pokazały, że pacjenci z niedrożnością dużego pnia tętniczego i stosunkowo niewielkim ogniskiem obniżonego mózgowego przepływu krwi (CBF, *cerebral blood-flow*) oraz stosunkowo dużym

deficytem neurologicznym powinni być kwalifikowani do trombektomii w oknie terapeutycznym sięgającym 24 h od czasu, kiedy po raz ostatni byli widziani bez objawów [28]. Natomiast wyniki badania DEFUSE-3 wykazały, że obecność niedopasowania, czyli tak zwanego mismatchu, pomiędzy CBF a czasem do osiągnięcia maksymalnego przepływu kontrastu (Tmax) ma również znaczenie przy kwalifikacji pacjentów z niedrożnością dużego pnia tętniczego do trombektomii, u których zabieg można rozpocząć między 6. a 16. godziną od wystąpienia objawów [29]. Uważa się, że obniżenie parametrów CBF najbardziej odpowiada ognisku martwicy niedokrwiennej mózgu, natomiast Tmax — zaburzonemu przepływowi mózgowemu (szczegółowe kryteria podane są w rozdziale dotyczącym trombektomii).

W przypadku udaru krwotocznego „objaw plamki” (*spot sign*) widoczny w badaniach angio-TK, a także w badaniach TK z kontrastem wykonanych w pierwszych godzinach od wystąpienia objawów, wskazuje na czynne wynaczynienie kontrastu i tym samym wysokie ryzyko dalszego narastania objętości ogniska krwotocznego. Z kolei powiększanie się ogniska krwotocznego wiąże się ze wzrostem ryzyka zgonu i niesprawności [30–33].

Rezonans magnetyczny

Alternatywną metodą obrazowania w diagnostyce UM jest badanie MR. W opcji standardowej (T1, T2 i FLAIR) nie wykazuje przewagi w różnicowaniu udaru niedokrwinnego i krwotocznego. Pozwala jednak na wcześniejsze uwidocznienie zmian niedokrwiniennych. Najczulszą i najbardziej swoistą sekwencją obrazowania wczesnych zmian niedokrwiniennych w MR jest badanie DWI. Pozwala ono na wykrycie zmian niedokrwiniennych już w pierwszych minutach od wystąpienia udaru. Z kolei MR w opcji T2* pozwala na stwierdzenie zmian krwotocznych już we wczesnym okresie choroby z czułością porównywalną z TK [34]. Badanie perfuzji MR (PWI, *perfusion-weighted imaging*) pokazuje natomiast obszar mózgu, w którym doszło do zaburzeń przepływu krwi, ale jeszcze niekoniecznie martwicy.

W badaniu DAWN, poza obrazowaniem w perfuzji TK, wykorzystywano również analizę wielkości ogniska w sekwencjach DWI [28]. W badaniu wykazano, że pacjenci ze stosunkowo niewielkim ogniskiem restrykcji dyfuzji i jednocześnie dużym deficytem neurologicznym mogą być skutecznie

leczeni za pomocą trombektomii mechanicznej między 6. a 24. godziną od czasu, kiedy pacjent był po raz ostatni widziany bez objawów. Z kolei w badaniu DEFUSE-3 wykazano, że obecność niedopasowania pomiędzy sekwencjami DWI a PWI u pacjentów z niedrożnością dużego pnia tętniczego pozwala na ich leczenie między 6. a 16. godziną od zachorowania (szczegółowe kryteria są podane w rozdziale dotyczącym trombektomii) [29].

W kwalifikacji do swoistego leczenia w udarze niedokrwinnym mózgu mają również znaczenie inne sekwencje badania MR. W badaniu WAKE-UP analizowano efektywność i bezpieczeństwo leczenia trombolitycznego u pacjentów doznających udaru podczas snu lub u pacjentów o nieznanym czasie zachorowania. Kryterium kwalifikacji do badania było stwierdzenie niedopasowania (*mismatch*) pomiędzy sekwencjami FLAIR i DWI. Kryterium włączenia do badania było stwierdzenie ogniska ograniczenia dyfuzji, któremu nie odpowiadał obszar wyraźnie hiperintensywnego sygnału w sekwencji FLAIR [35].

Badanie angio-MR ma wszystkie opisane powyżej funkcjonalności badania angio-TK. Cechuje się jednak mniejszą czułością w zakresie obrazowania tętniaków mózgowych. Natomiast jego zaletą jest możliwość wykonania bez podania środka cieniującego w sekwencjach czasu przepływu (TOF, *time of flight*).

Klasyczna angiografia

Klasyczna cyfrowa angiografia subtrakcyjna wykonywana jest najczęściej w ramach zabiegu trombektomii lub embolizacji. Angiografia nie pozwala na uwidocznienie struktur mózgowia, natomiast charakteryzuje się największą czułością i specyficznością względem obrazowania patologii naczyń. Pozwala również na ocenę tożsamości krążenia obocznego w przypadku niedrożności tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy środkowej mózgu. Nowsze aparaty angiograficzne posiadają funkcję *flat-detector CT* (FDCT) pozwalającą na wykonanie TK mózgu w celu wykluczenia krwotoku wewnątrzczaszkowego lub uwidocznienia rozległych i nasilonych zmian niedokrwiniennych.

Najczęściej stosowaną skalą w ocenie stopnia drożności tętnic mózgowych w badaniach naczyńowych jest skala *Thrombolysis in Cerebral Infarction* (TICI) [36]. Jest ona wykorzystywana zarówno w ramach kwalifikacji do trombektomii, jak również oceny radiologicznego efektu zabiegu (tab. 1).

Tabela 1. Skala *Thrombolysis in Cerebral Infarction* (TICI)

Stopień	Definicja
0	Brak przepływu
1	Minimalny przepływ
2a	Przepływ częściowy, wypełnienie < 50% obszaru naczyniowego zajętej tętnicy
2b	Przepływ częściowy, wypełnienie ≥ 50% obszaru naczyniowego zajętej tętnicy
3	Prawidłowy przepływ

Leczenie w ostrej fazie udaru niedokrwiennego

Postępowanie terapeutyczne w ostrej fazie udaru niedokrwiennego powinno być wdrożone jak najszybciej i prowadzone równolegle z procesem diagnostycznym. Do podstawowych strategii leczenia udaru niedokrwiennego zalicza się:

- leczenie farmakologiczne (ogólne i swoiste);
- swoiste leczenie zabiegowe;
- profilaktyka i leczenie powikłań neurologicznych (m.in. wtórnego krwawienia, obrzęku mózgu z uciskiem sąsiednich struktur mózgu, napadów padaczkowych) oraz powikłań ogólnoustrojowych (m.in. zachłystowego zapalenia płuc i innych zakażeń, odleżyn, zakrzepicy żył głębokich [DVT, *deep vein thrombosis*] i zatorowości płucnej [PE, *pulmonary embolism*]);
- wczesna rehabilitacja;
- wczesna wtórna profilaktyka UM.

Leczenie farmakologiczne ogólne

Leczenie ogólne w ostrej fazie UM jest szczególnie istotne, ponieważ chorobie podstawowej bardzo często towarzyszą inne schorzenia układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, choroby układu oddechowego i nerek. W ostrej fazie UM może dojść zarówno do ujawnienia niezdiagnozowanych uprzednio chorób przewlekłych, jak i do nasilenia objawów znanych już wcześniej chorób towarzyszących. Niezwykle ważnym i często zaniedbywanym problemem jest również zapewnienie właściwego żywienia.

Czynność układu sercowo-naczyniowego

Zaburzenia rytmu serca, a zwłaszcza migotanie przedsionków, mogą być stwierdzane nawet u jednego na trzech pacjentów z UM [37]. Udar może być też powikłany niewydolnością krążenia, świeżym zawałem serca lub nawet nagłym zgonem z przyczyn sercowych [37, 38]. W ostrym okresie udaru w badaniu EKG można stwierdzić istotne nieprawidłowości odcinka ST i załamka T oraz wydłużenie odcinka QT, analogicznie jak

w niedokrwieniu mięśnia sercowego [38, 39]. We wczesnej fazie udaru często obserwuje się również zwiększone stężenie troponin w osoczu (10–60%, w badaniu na populacji polskiej 10%) będące czynnikiem ryzyka zgonu [40, 41]. Większość spośród wcześniej wymienionych nieprawidłowości jest związana ze współistniejącą chorobą niedokrwinną serca. Dlatego u każdego chorego należy wykonać możliwie wcześnie badanie EKG, nie opóźniając jednak rozpoczęcia leczenia reperfuzyjnego udaru.

Zasadnicze znaczenie dla skutecznego leczenia UM ma utrzymanie optymalnej pojemności minutowej i częstości rytmu serca. Hipowolemia i hiperosmolalność mogą dotyczyć nawet połowy pacjentów z ostrym UM, szczególnie osób w starszym wieku, a ich wystąpienie w sposób istotny pogarsza wczesne rokowanie [42, 43]. Stwarza to pole do celowanej interwencji, lecz aktualnie dostępne wyniki badań nie dają mocnych podstaw do opracowania algorytmu postępowania [1, 43]. Istnieje jednak generalna zgoda co do potrzeby korygowania hipowolemii i hipotonii oraz poszukiwania ich przyczyn [1]. Jednocześnie należy zachować szczególną ostrożność, nawadniając doustnie pacjentów z zaburzeniami połykania, oraz mieć na uwadze ryzyko przewodnienia u chorych z niewydolnością nerek i zastoinową niewydolnością serca.

W przypadku hipotonii niepoddającej się płynoterapii należy zastosować dożylny wlew amin katecholowych według ogólnie przyjętych zasad. Wzrost pojemności minutowej serca może poprawić perfuzję w tych obszarach mózgu, które utraciły zdolność autoregulacji w następstwie ostrego niedokrwienia. Potencjalne działania mające na celu przywrócenie prawidłowego rytmu serca za pomocą leków, kardiowersji lub stymulacji elektrycznej powinny być w razie konieczności konsultowane ze specjalistą w dziedzinie chorób wewnętrznych lub kardiologii.

Gospodarka węglowodanowa

Hiperglikemia jest częstym zjawiskiem w ostrej fazie udaru i nie dotyczy wyłącznie osób z cukrzycą [39]. Wysokie stężenie cukru we krwi uważane jest za szkodliwe, zwłaszcza jeżeli utrzymuje się dłużej [44–46]. W związku z tym niekiedy potrzebne jest czasowe wdrożenie insulinoterapii.

Dane z badań nad wpływem intensywnej insulinoterapii na rokowanie chorych w stanie krytycznym oraz chorych z urazowym uszkodzeniem mózgu nie są jednoznacznie pozytywne [47, 48]. Wyniki badań obserwacyjnych prowadzonych w populacji chorych z UM zgodnie wskazują na istnienie związku między hiperglikemią w ostrej fazie choroby i niekorzystnym rokowaniem, zwłaszcza u pacjentów bez wywiadu cukrzycy lub z dobrze kontrolowaną cukrzycą [49–51]. Nie daje to jednak podstaw do wyciągania wniosków o przyczynowo-skutkowym charakterze związku pomiędzy obserwowanymi zjawiskami. Tym bardziej, że metaanaliza badań z randomizacją ($n = 1583$) nie wykazała, by intensywna insulinoterapia wpływała korzystnie na rokowanie po UM, bez względu na współistnienie cukrzycy [52].

Powszechnie uważa się, że u chorych z hiperglikemią istnieje potrzeba częstego monitorowania stężenia glukozy we krwi i dążenia do utrzymania go w granicach 140–180 mg/dl [1, 23]. W celu optymalnej kontroli glikemii najlepiej rozpocząć leczenie od podawania insuliny dożylnie (bolus, a następnie wlew ciągły z ewentualnymi dodatkowymi bolusami) i zmiany drogi podania na iniekcje podskórne dopiero po uzyskaniu stabilizacji stanu pacjenta i określeniu dobowego zapotrzebowania na insulinę.

Ponadto u chorych bez wcześniejszego wywiadu cukrzycy konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki w tym kierunku podczas pobytu w szpitalu.

W ostrej fazie UM nie ma wskazań medycznych do rutynowego podawania płynów zawierających glukozę. Pilnego leczenia wymaga jedynie hipoglikemia (< 60 mg/dl) [1, 23].

Czynność układu oddechowego

Czynność oddechowa powinna być monitorowana w celu wczesnego wykrywania i leczenia zaburzeń mogących prowadzić do niedotlenienia. Zaburzenia toru oddechowego i niewydolność oddechowa mogą rozwinąć się w wyniku rozległego zawału pnia lub półkuli mózgu, drgawkowych napadów padaczkowych lub takich powikłań jak

zapalenie płuc (zwłaszcza u chorych z dysfagią i wysokim ryzykiem zachłyśnięcia), niewydolność krążenia, zatorowość płucna lub zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Zapewnienie prawidłowej wentylacji i utlenowania krwi jest niezbędnym warunkiem utrzymania homeostazy. Zarówno niedobór, jak i nadmiar tlenu we krwi niekorzystnie wpływają na metabolizm oraz przepływ mózgowy w obszarze niedokrwienia.

Hipoksja (określana jako spadek wysycenia krwi tlenem $< 96\%$ utrzymujący się > 5 min) jest dość częstym zjawiskiem w ostrej fazie UM. Obserwuje się ją zwłaszcza w godzinach nocnych (szczególnie w pozycji leżącej na wznak) oraz u osób ze współistniejącymi chorobami serca i płuc [53]. Z drugiej strony pozycja leżąca płasko (bez uniesienia głowy i tułowia), poprzez zwiększenie prędkości przepływu w tętnicach wewnątrzczaszkowych po stronie dotkniętej udarem niedokrwinnym, może potencjalnie poprawiać perfuzję zagrożonego zawałem mózgu [54]. W zakończonych niedawno dużych badaniach z randomizacją nie wykazano jednak korzystnego wpływu na rokowanie ani w odniesieniu do rutynowej tlenoterapii ($n = 8003$), ani rutynowego ułożenia płasko ($n = 11\,093$) [55, 56]. W przypadku tlenoterapii zaleca się stopniowanie jej intensywności jak najmniej inwazyjnymi metodami.

Dotychczas nie wypracowano jednoznacznych kryteriów kwalifikacji do intubacji dotchawiczej u pacjenta z UM [57]. Intubacja bywa konieczna w przypadku ciężkich zaburzeń oddychania, ciężkiej hipoksji lub hiperkapnii, ciężkiej dysfagii z zaburzeniami połykania śliny oraz głębokich zaburzeń przytomności (< 8 pkt. w GCS) stwarzających ryzyko zachłystowego zapalenia płuc i głębokich zaburzeń toru oddechowego [57].

Podobnie nie opracowano jednoznacznych wskazań do zaprzestania respiratoroterapii i usunięcia rurki intubacyjnej u pacjentów z uszkodzeniem mózgu, którzy rozpoczęli już mechaniczną wentylację [58]. Zarówno opóźniona, jak i przedwczesna ekstubacja wiązane są ze wzrostem częstości powikłań, konieczności wytworzenia tracheostomii oraz ryzyka zgonu [59]. Rozsądne wydaje się przeprowadzenie ekstubacji, jeżeli chory jest przytomny (≥ 8 pkt. w GCS), a próby odsysania wydzieliny z dróg oddechowych wywołują słyszalny kaszel [58]. Natomiast w przypadku przedłużającej się intubacji należy wykonać tracheostomię zgodnie z ogólnie

przyjętymi zasadami. Dotychczas nie określono optymalnego czasu wykonania tracheostomii [58]. Istnieje szansa, że odpowiedź na to pytanie przyniesie toczące się aktualnie badanie SETPOINT-2 [60]. Obecnie uważa się, że u chorych, u których nie jest możliwe przeprowadzenie ekstubacji zasadne jest wykonanie tracheostomii między 7. a 14. dobą od wprowadzenia rurki intubacyjnej do tchawicy [58].

Należy zaznaczyć, że intubacja z mechaniczną wentylacją może także wspomagać leczenie zespołu nadciśnienia śródczaszkowego po UM, którego wykładnikami mogą być bradykardia, podwyższone ciśnienie tętnicze i zaburzenia toru oddechowego.

Ciepłota ciała

Gorączka, rozumiana jako podwyższenie ciepłoty ciała ponad 37,5°C, występuje w ciągu pierwszego tygodnia hospitalizacji u co najmniej 20% pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu i wiąże się z ponad 2-krotnym wzrostem ryzyka zgonu [61, 62]. Należy regularnie monitorować ciepłotę ciała (optymalnie — w jamie ustnej lub uchu zewnętrznym), a w przypadku stwierdzenia hipertermii — zastosować odpowiednie leczenie przeciwgorączkowe [1, 23, 63]. Nie ma jednak pełnej zgodności co do tego, przy jakiej ciepłocie ciała należy rozpocząć leczenie (już > 37,5°C czy dopiero > 38,0°C) [1, 23, 63]. Tym bardziej nie rozstrzygnięto dotychczas, czy uzasadnione jest profilaktyczne stosowanie paracetamolu. Wyniki badań sugerują, że jest ono bezpieczne. Natomiast wpływ na rokowanie (zwłaszcza w ewentualnym połączeniu z metoklopramidem i ceftriaksonem) ma szansę zostać zweryfikowany w toczącym się aktualnie dużym badaniu z randomizacją *Prevention of Complications to Improve Outcome in elderly patients with acute Stroke* (PRECIOUS; www.precious-trial.eu) [64].

Powikłania infekcyjne, głównie ze strony układu oddechowego lub moczowego, dotyczą około 30% pacjentów hospitalizowanych w OU [62, 65].

Ryzyko zapalenia płuc wykazuje związek z płcią męską, dysfagią, koniecznością żywienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, mechaniczną wentylacją, współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, cukrzycą oraz migotaniem przedsionków [65, 66]. Dodatkowo wzrasta wraz z ciężkością zespołu neurologicznego i wiekiem pacjenta [65, 66]. W praktyce klinicznej zapalenie płuc występuje u 11–15% pacjentów i ponad 3,5-krotnie zwiększa ryzyko zgonu szpitalnego

[62, 66]. Z kolei zakażenia układu moczowego obserwowane u około 10–18% pacjentów i częściej dotyczące kobiet nie wpływają negatywnie na rokowanie po UM [62, 65, 66].

W metaanalizie badań z randomizacją nad profilaktyczną antybiotykoterapią u pacjentów z ostrym UM ($n = 4488$) wykazano, że zastosowanie antybiotyku w sposób istotny zmniejsza ryzyko wystąpienia infekcji w ogóle (19% v. 26%) [66]. Należy jednak nadmienić, że obniżenie ryzyka dotyczy przede wszystkim zakażeń układu moczowego (4% v. 10%), a nie zapalen płuc (10% v. 11%), co może tłumaczyć brak wpływu na rokowanie [66]. Nowe światło na profilaktykę wczesnych powikłań infekcyjnych rzuci wspomniane uprzednio badanie PRECIOUS.

Z kolei działanie neuroprotektoryjne hipotermii (34–35°C) w UM, pomimo obiecujących wyników badań na modelu zwierzęcym oraz badań pilotażowych, nie zostało dotychczas potwierdzone w żadnym dużym badaniu z randomizacją [67, 68]. Niestety badania ICTuS 2 i Euro-HYP1 (www.eurohyp1.eu) zostały zakończone przed czasem z uwagi na powolny postęp rekrutacji oraz wyczerpanie źródeł finansowania (odpowiednio 120 z 1600 oraz 98 z 750 zaplanowanych uczestników) [68].

Ciepłota ciała

W ostrym okresie udaru niedokrwinnego dość często obserwowane są podwyższone wartości ciśnienia tętniczego [69, 70]. Przyczynami mogą być zarówno istniejące już wcześniej nadciśnienie tętnicze, jak również odpowiedź neuroendokryna na udar, odruch Cushinga oraz stres związany z nagłą hospitalizacją lub towarzyszącym bólem [69]. Prawdopodobnie dlatego u większości pacjentów w ciągu pierwszych dni, a niekiedy nawet w ciągu pierwszych godzin od zachorowania, dochodzi do normalizacji ciśnienia tętniczego krwi lub co najmniej znaczącej redukcji nadciśnienia [70].

Wysokie wartości ciśnienia tętniczego w początkowej fazie choroby są niezależnym czynnikiem ryzyka złego rokowania [69]. Nie ma wątpliwości co do konieczności szybkiej i bezpiecznej stabilizacji ciśnienia tętniczego na poziomie poniżej 185/110 mm Hg w podgrupie pacjentów kwalifikowanych do leczenia reperfuzyjnego [1, 23, 71, 72]. Natomiast neutralne lub niekiedy wręcz negatywne wyniki badań z randomizacją odnoszące się do rutynowego lub agresywnego leczenia hipotensyjnego pacjentów z ostrym

Tabela 2. Leczenie nadciśnienia tętniczego w udarze niedokrwiennym mózgu (pomiar BP na ramieniu nieobjętym niedowładem)

Chorzy niekwalifikujący się do leczenia trombolitycznego (początkowe obniżenie BP): • SBP $\leq$ 220 mm Hg i DBP $\leq$ 120 mm Hg — nie leczyć, z wyjątkiem współwystępowania: — rozwarstwienia aorty — świeżego zawału serca — obrzęku płuc — encefalopatii nadciśnieniowej — ostrej niewydolności nerek • SBP > 220 mm Hg i/lub DBP 121–140 mm Hg — obniżyć wartość początkową o 15–25% (dalsza redukcja w kolejnych dobach); w razie nieskuteczności jednego leku, można dodatkowo zastosować inny: — urapidyl 10–50 mg dożylnie w bolusie, następnie w razie potrzeby 5–40 mg/h we wlewie ciągłym — labetalol* 10–20 mg dożylnie przez 1–2 min, można powtarzać co 10 min do maksymalnej dawki 300 mg — nikardypina* 5 mg/h dożylnie we wlewie ciągłym; można zwiększać co 5–15 min o 2,5 mg/h (maks. dawka 15 mg/h) aż do uzyskania pożądanego efektu. Wówczas zmniejszyć do 3 mg/h; • DBP > 140 mm Hg: — nitroprusydek sodu* 0,5 μg/kg mc./min we wlewie ciągłym dożylnym z ciągłym monitorowaniem ciśnienia tętniczego — nitrogliceryna 5 mg dożylnie, a następnie 2–8 mg/h dożylnie we wlewie ciągłym Chorzy zakwalifikowani do leczenia trombolitycznego przy BP > 185/110 mm Hg: • przed leczeniem rt-PA: — urapidyl 10–50 mg dożylnie w bolusie lub — labetalol* 10–20 mg dożylnie przez 1–2 min lub — nikardypina* 5 mg/h dożylnie we wlewie ciągłym; można zwiększać co 5–15 min o 2,5 mg/h (maksymalna dawka 15 mg/h) aż do uzyskania pożądanego efektu. Wówczas zmniejszyć do 3 mg/h • w czasie leczenia należy wykonywać pomiar ciśnienia tętniczego u wszystkich pacjentów co 15 min przez 2 h, następnie co 30 min przez 6 h, później co godzinę przez 16 h: — jeśli SBP > 185 mm Hg lub/i DBP > 110 mm Hg (1 z poniższych): a) urapidyl 10–50 mg dożylnie w bolusie, następnie w razie potrzeby 5–40 mg/h we wlewie ciągłym b) labetalol* 10 mg dożylnie przez 1–2 min, następnie w razie potrzeby: • 10–20 mg dożylnie co 10–20 min do maksymalnej dawki 300 mg lub • wlew ciągły dożylny 2–8 mg/min c) nikardypina* 5 mg/h dożylnie we wlewie ciągłym; można zwiększać co 5 min o 2,5 mg/h do dawki maksymalnej 15 mg/h — jeśli nie uda się obniżyć ciśnienia tętniczego ww. środkami i osiągnąć DBP < 140 mm Hg, należy rozważyć podanie nitroprusydku sodu na początku w dawce 0,5 μg/kg mc./min we wlewie ciągłym dożylnym, następnie miareczkować do otrzymania pożądanego wartości ciśnienia tętniczego
--

*Lek dostępny w Polsce jedynie w ramach procedury importu docelowego; BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze

udarem niedokrwiennym mózgu znacząco utrudniają formułowanie pewnych wniosków i jednoznacznych wskazówek terapeutycznych [1, 23, 69, 73].

Wysokie ciśnienie tętnicze w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu może zwiększać ryzyko wtórnego ukrwotoczenia ogniska niedokrwienego, kolejnego incydentu niedokrwiennego oraz zaostrzenia niektórych chorób przewlekłych (zwłaszcza serca lub nerek). Z kolei zbyt niskie wartości ciśnienia, poniżej progu autoregulacji, zwiększają ryzyko poszerzenia strefy niedokrwienia mózgu [69]. Szczególnie niebezpieczne wydaje się szybkie obniżanie ciśnienia tętniczego u chorych z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym (rozległy zawał i obrzęk mózgu).

W przypadku skrajnie wysokich wartości ciśnienia tętniczego (skurczowe > 220 mm Hg lub rozkurczowe > 120 mm Hg) za wskazane uznaje się jego obniżenie o około 15% w pierwszej dobie oraz dalszą stopniową redukcję w kolejnych dniach hospitalizacji [23]. Agresywniejsze leczenie może być wskazane w przypadku współistnienia innych patologii wymienionych w tabeli 2.

Gospodarka wodno-elektrolitowa

U chorych z UM gospodarka wodno-elektrolitowa powinna pozostawać w stanie równowagi. Różnie definiowane odwodnienie o różnym stopniu nasilenia jest stwierdzane u 30–70% chorych w ostrej fazie udaru niedokrwiennego i może wiązać się z niekorzystnym rokowaniem [74]. Nie

ma jednego ogólnie przyjętego wskaźnika odwodnienia. Obecność i stopień odwodnienia można szacować na podstawie wartości hematokrytu, osmolalności osocza lub ilorazu stężeń mocznika i kreatyniny w surowicy krwi (za odwodnienie zazwyczaj przyjmuje się wartości wskaźnika > 15 lub > 20) [74]. Zbyt szybka podaż dużej ilości płynów może jednak spowodować lub nasilić objawy niewydolności serca i obrzęku płuc. Brak jest w tym obszarze wyników badań z randomizacją [74]. Dlatego, o ile nie istnieją inne wskazania medyczne, zwykle zaleca się powolne przetaczanie płynów w tempie 80 ml/h.

U chorych z obrzękiem mózgu pożądanym jest nieznacznie ujemny bilans płynów. Należy unikać wówczas dożylnego podawania płynów hipotonicznych (0,45-proc. roztwór NaCl lub 5-proc. roztwór glukozy), ponieważ mogą nasilić objawy obrzęku mózgu.

Poważne zaburzenia elektrolitowe występują stosunkowo rzadko. Niemniej przy przyjęciu do szpitala u nieco ponad 10% chorych z pierwszym w życiu udarem niedokrwiennym mózgu można stwierdzić hiponatremię, a u około 20% również hipokaliemię [75–77]. Hiponatremia, która zwykle towarzyszy cukrzycy, chorobom nerek, nowotworom złośliwym lub farmakoterapii (m.in. w przypadku stosowania leków przeciwdepresyjnych, diuretyków, cytostatyków, analgetyków) wiąże się z wyższą śmiertelnością [75]. Niekorzystny wpływ na rokowanie ma również hipokaliemia, do której predysponuje przyjmowanie przed udarem diuretyków pętlowych, diuretyków tiazydowych, leków przeczyszczających oraz wymioty i biegunki [76, 77]. Dlatego istotne jest oznaczenie stężenia elektrolitów przy przyjęciu do szpitala oraz odpowiednie korygowanie ewentualnych odchyleń od normy.

W przypadku objęcia zawałem podwzgórza mogą wystąpić zaburzenia wydzielania hormonu antydiuretycznego z objawami moczołki prostej (hipernatremia z hipowolemią). Należy wówczas zastosować leczenie substytucyjne desmopresyną czyli analogiem wazopresyny o przedłużonym działaniu.

Odżywianie

Pacjenci z ostrym UM są w sposób szczególnie podatni na niedożywienie i odwodnienie z uwagi na występowanie dysfagii, ilościowych zaburzeń świadomości oraz zaburzeń poznawczych [78]. Wyjściowy zły stan odżywienia pacjenta jest

dodatkowym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [78]. Dlatego bardzo istotna jest rzetelna ocena stanu odżywienia pacjenta przy przyjęciu do szpitala oraz właściwie prowadzone żywienie, a w razie zaistnienia potrzeby — również leczenie żywieniowe. Wspomniane zagadnienia zostały szczegółowo omówione w niedawno opublikowanym stanowisku *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* oraz stanowisku interdyscyplinarnej grupy polskich ekspertów [78, 79].

Warto zaznaczyć, że wyniki przeprowadzonej w 2012 roku metaanalizy badań z randomizacją nie wykazały, by leczenie dysfagii albo dodatkowe wsparcie żywieniowe redukowało ryzyko zgonu lub niesprawności [80]. W sposób istotny zmniejszały one jednak ryzyko wystąpienia odleżyn [80]. Wykazano również, że wczesne rozpoczęcie żywienia za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego zwiększa bezwzględne szanse przeżycia o niemal 6% i powinno być rozpoczęte w ciągu 72 h [78, 81]. U pacjentów, którzy według przewidywań nie powrócą do żywienia drogą doustną, w kolejnym kroku należy wytworzyć przezskórną endoskopową gastrostomię (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*), odraczając wykonanie tej procedury do czasu stabilizacji stanu ogólnego (14–28 dni od momentu zachorowania) [78], zwłaszcza że wyniki niedawno opublikowanego dużego retrospektywnego badania sugerują, że przedłużone żywienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy może mieć przewagę nad bezpośrednim żywieniem dojelitowym zarówno w kontekście ryzyka ciężkiej niesprawności przy wypisie ze szpitala, ryzyka zgonu w ciągu 30 dni po wypisaniu ze szpitala, jak i długoterminowego ryzyka wystąpienia zapalenia płuc, odleżyn, posocznicy i krwawienia z przewodu pokarmowego [82].

Leczenie antyagregacyjne

Względne ryzyko nawrotu jest najwyższe w ciągu pierwszych dni i tygodni od wystąpienia udaru lub TIA. Dlatego uważa się, że leczenie przeciwplatek w tej fazie może lub nawet powinno być bardziej agresywne niż leczenie przeciwplatek w fazie przewlekłej (*patrz rozdział dotyczący prewencji wtórnej*) [83].

Podstawowym lekiem przeciwplatekowym zalecanym w leczeniu ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu bez względu na etiologię udaru oraz charakterystykę pacjenta pozostaje niezmiennie kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) [1, 23]. W metaanalizie dwóch dużych badań

klinicznych z randomizacją (*International Stroke Trial* [IST], $n = 19\,435$ oraz *Chinese Stroke Trial* [CAST], $n = 20\,655$) wykazano, że rozpoczęcie leczenia ASA w dawce 160 mg (CAST) lub 300 mg (IST) w ciągu pierwszych 48 h od wystąpienia objawów udaru obniża ryzyko zgonu i wczesnego powtórnego udaru (liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu lub uzyskać jeden korzystny punkt końcowy [NNT, *number needed to treat*] = 111) [84]. Dodatkowo jeżeli wystąpi kolejny udar niedokrwienny, to u pacjenta leczonego ASA ma on łagodniejszy przebieg i lepsze rokowanie niż u pacjenta nieprzyjmującego leku przeciwplatekowego [85].

Wskazania lub potencjalne wskazania do monoterapii innymi lekami przeciwplatekowymi albo podwójnej terapii przeciwplatekowej w ostrym okresie udaru są bardziej złożone i niejednoznaczne [1, 23, 83, 86–91].

Wyniki metaanaliz danych z badań z randomizacją wskazują, że podwójna terapia przeciwplatekowa rozpoczęta w pierwszych kilku dniach po udarze niedokrwiennym mózgu lub TIA w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko kolejnego udaru niedokrwiennego mózgu [92, 93]. Natomiast pacjenci przyjmujący przewlekłe ASA w wyniku modyfikacji terapii przeciwplatekowej dokonanej w ciągu pierwszych 3 dni po incydencie (dodanie kłopidogrelu albo zastąpienie ASA kłopidogrelem lub tikagrelorom) mogą uzyskać sięgające 30% obniżenie ryzyka względnego kolejnego incydentu udarowego [86, 94]. Warto jednak zauważyć, że we wspomnianych metaanalizach łączy się wyniki badań nad różnymi częściami o niejednorodnych kryteriach włączenia i różnych oknach terapeutycznych. Ponadto znaczną część korzyści z podwójnej terapii przeciwplatekowej należy przypisywać połączeniu ASA z dipirydamolem (w populacji ogólnej) oraz połączeniu ASA z kłopidogrelem (w subpopulacji chińskiej). Z drugiej strony, poza jednym wyjątkiem, w metaanalizach tych nie uwzględnia się wyników pozytywnego opublikowanego niedawno dużego międzynarodowego badania POINT [90, 95].

Wydaje się prawdopodobne, że u pacjentów powyżej 65. roku życia połączenie kłopidogrelu z ASA może nie mieć przewagi nad monoterapią kłopidogrelem w kontekście zapobiegania incydentom niedokrwiennym [93]. Należy również wziąć pod uwagę, że ryzyko powikłań krwotocznych ze strony przewodu pokarmowego związane z podwójną terapią przeciwplatekową wyraźnie

wzrasta wraz z wiekiem pacjenta [96]. W grupie chorych 75-letnich i starszych krwotoki z przewodu pokarmowego powodujące niesprawność lub prowadzące do zgonu występują około dwukrotnie częściej niż krwotoki wewnątrzczaszkowe [96]. Dlatego być może warto rozważyć profilaktyczne stosowanie w tej grupie chorych inhibitorów pompy protonowej [96].

Potencjalnie duże znaczenie w kwalifikacji do agresywnej terapii przeciwplatekowej mogą mieć morfologia ognisk niedokrwiennych, czas do rozpoczęcia terapii, początkowe ciśnienie tętnicze lub obecność co najmniej 50-procentowego zwężenia odpowiedzialnej tętnicy [97–100]. W subanalizie badania *The Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events* (CHANCE) wykazano, że chorzy z mnogimi świeżymi ogniskami niedokrwiennymi odnoszą korzyść z terapii kłopidogrelem i ASA zarówno w horyzoncie 3, jak i 12 miesięcy po udarze lub TIA [97]. Większą korzyść odnosili pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w 12-godzinym oknie terapeutycznym lub mieli podwyższone (≥ 140 mm Hg) skurczowe ciśnienie tętnicze [98, 99]. Z kolei po upływie dwóch tygodni wzrost ryzyka powikłań krwotocznych związanych z podwójną terapią zaczyna przeważać nad zmniejszeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu [101]. Natomiast w subanalizie badania SOCRATES wykazano ponad 2-procentową różnicę w bezwzględnym ryzyku wystąpienia nawrotowego UM w ciągu kolejnych 3 miesięcy na korzyść monoterapii tikagrelorom [100].

Dodatkowe rozstrzygnięcia mogą przynieść wyniki subanaliz badania POINT (ASA z kłopidogrelem v. ASA) oraz wyniki toczącego się badania THALES (ASA z tikagrelorom v. ASA) [90]. Poniżej pokrótce zreferowano kryteria włączenia i wyniki uzyskane w dwóch głównych badaniach z randomizacją nad zastosowaniem połączenia ASA i kłopidogrelu [89, 90].

W historycznie pierwszym badaniu — CHANCE ($n = 5170$, wyłącznie mieszkańcy Chin) wykazano, że u pacjentów z TIA wysokiego ryzyka (skala ABCD2 [*A*ge — wiek; *B*lood pressure — ciśnienie tętnicze; *C*linic — objawy kliniczne; *D*uration — czas trwania objawów; *D*iabetes — cukrzyca] ≥ 4 pkt, 28%) lub łagodnym udarem niedokrwiennym mózgu (≤ 3 pkt. w NIHSS, 72%) rozpoczęcie podwójnej terapii przeciwplatekowej w ciągu 24 h od zachorowania zmniejsza ryzyko wystąpienia UM w ciągu kolejnych 90 dni (8,2% v. 11,7%, $p < 0,001$), nie wpływając na ryzyko poważnego

krwawienia (0,3% v. 0,3%). We wspomnianym badaniu CHANCE podwójna terapia przeciwplatekowa zakładała podanie kłopidogrelu w dawce wysycającej 300 mg, a następnie kontynuowanie leczenia kłopidogrelem (75 mg/d.), do którego na okres pierwszych 21 dni dodano ASA (75 mg/d.). Grupę kontrolną stanowili natomiast pacjenci leczeni wyłącznie ASA w dawce 75 mg/dobę [89].

W niedawno zakończonym i zbliżonym metodologicznie badaniu POINT (udar niedokrwieny mózgu z ≤ 3 pkt. w NIHSS lub TIA, $n = 4881$, populacja międzynarodowa z 82-proc. udziałem mieszkańców Stanów Zjednoczonych) wykazano skuteczność terapii podwójnej w zapobieganiu UM w ciągu 90 dni (4,8% v. 6,4%; $p = 0,01$) kosztem dwukrotnego wzrostu ryzyka poważnego krwawienia (0,9% v. 0,4%; $p = 0,02$). Badanie zostało zakończone przed czasem (po włączeniu 84% zaplanowanych uczestników) z powodu zarówno potwierdzonej korzyści z leczenia, jak i podwyższonego ryzyka krwawienia. W odróżnieniu od badania CHANCE, okno terapeutyczne było krótsze (12 h), wysycająca dawka kłopidogrelu była wyższa (600 mg), czas trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej był dłuższy (90 dni), a dawka dobową ASA określona za pomocą zakresu (50–325 mg) [90]. Wyniki analizy podgrup sugerują, że szczególnie duże korzyści z tak prowadzonego leczenia mogą odnosić pacjenci z potwierdzonym ogniskiem niedokrwienym w TK lub MR, pacjenci rasy czarnej i pacjenci z TIA o wyższym ryzyku nawrotu (> 5 pkt. w ABCD2). Należy jednocześnie zaznaczyć, że korzyść z zapobiegania nawrotowi w badaniu POINT była największa w ciągu pierwszych 3 tygodni, natomiast skumulowane ryzyko powikłań krwotocznych wzrastało w sposób ciągły przez cały okres podwójnej terapii przeciwplatekowej [90].

Wczesne leczenie antykoagulacyjne

W przeprowadzonych dotychczas badaniach z randomizacją nie dowiedziono, by zastosowanie heparyn niefrakcjonowanych (UFH, *unfractionated heparin*), drobnocząsteczkowych (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) lub heparynoidów wpływało korzystnie na ryzyko zgonu lub stan funkcjonalny pacjentów z ostrym UM, co przypisywane jest związanym z terapią powikłaniami krwotocznym [102]. W związku z powyższym uważa się, że heparyny lub heparynoidy należy stosować w ostrej fazie UM jedynie w kontekście profilaktyki DVT oraz PE u pacjentów z głębokimi niedowładami kończy-

nowymi lub aktywnego leczenia wspomnianych powikłań zakrzepowych.

W odniesieniu do OAC (zarówno VKA, jak i NOAC) nie przeprowadzono dotychczas badań z randomizacją nad ich zastosowaniem w leczeniu ostrej fazy udaru niedokrwienego mózgu.

Hemodylucja

U chorych z ostrym udarem niedokrwienym mózgu występują zaburzenia krzepliwości krwi związane z aktywacją leukocytów, nasileniem agregacji płytek krwi, zmniejszeniem podatności erytrocytów oraz podwyższeniem poziomu fibrynogenu w osoczu. Stanowi to teoretyczne uzasadnienie stosowania hemodylucji. Jednak w metaanalizie wyników badań z randomizacją nie wykazano, by hemodylucja, zarówno izowolemiczna, jak i hiperwolemiczna, wpływała korzystnie na rokowanie pacjenta z ostrym udarem niedokrwienym mózgu [103].

Neuroprotekcja

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań z randomizacją oraz ich metaanaliz nie potwierdziły, by interwencje o charakterze neuroprotekcyjnym w sposób jednoznaczny wpływały korzystnie na przebieg ostrej fazy UM [1]. Dotyczy to zarówno metod farmakologicznych (czynniki troficzne, siarczany magnezu, minocyklina, kwas moczowy, inhibitory stresu oksydacyjnego, inhibitory aminokwasów pobudzających, cerebrolizyna, cytykolina, mieszaniny ziół chińskich i wiele innych), jak i niefarmakologicznych (m.in. hipotermia) [104–106]. Nadal prowadzone są jednak badania z zastosowaniem nowych związków o różnym mechanizmie działania, stosowanych w monoterapii lub w połączeniu z dożylnym leczeniem trombolitycznym [106].

Wydaje się, że może istnieć pewna przestrzeń dla zastosowania w udarze niedokrwienym mózgu cerebrolizyny jako substancji wspomagającej bardzo wczesną rehabilitację. W metaanalizie badań z randomizacją wykazano, że dożylnie podawanie cerebrolizyny w dawce 30 ml dziennie rozpoczęte w ciągu 24–72 h od wystąpienia objawów co najmniej średniociężkiego udaru półkulego (manifestującego się niedowładem kończyny górnej oraz afazją) i kontynuowane przez 21 dni w połączeniu z intensywną rehabilitacją wpływa korzystnie na sprawność kończyny (mierzona w skali *Action Research Arm Test* [ARAT]) oraz stopień samodzielności (mierzony za pomocą mRS) [107–109]. Należy jednak podkreślić, że nie jest to klasycznie rozumiana neuroprotekcja,

REKOMENDACJA 1. Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w ostrej fazie udaru mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Rola oddziału udarowego		
Każdy chory z podejrzeniem ostrego UM lub z rozpoznanym ostrym UM powinien być jak najszybciej przetransportowany do szpitala z OU	Wysoka	Silny
O ile to tylko możliwe pacjent, którego wiodącym problemem zdrowotnym jest ostry UM, powinien być leczony w OU, a nie w oddziale internistycznym	Wysoka	Silny
Przemijające zaburzenia krążenia mózgowego należy traktować jako stan nagły i wymagający takiego samego postępowania diagnostycznego jak ostry udar niedokrwienny. Hospitalizacja wskazana jest zwłaszcza w przypadku niemożności pilnego przeprowadzenia diagnostyki w trybie ambulatoryjnym lub wysokiego ryzyka nawrotu (≥ 4 pkt. w ABCD2)	Wysoka	Silny
Procedury wykonywane przy przyjęciu na oddział udarowy		
Postępowanie lekarskie w początkowej fazie ma na celu potwierdzenie rozpoznania UM, określenie jaki charakter ma udar (niedokrwienny albo krwotoczny) oraz ustalenie wskazań do leczenia swoistego i jego jak najszybsze wdrożenie	Wysoka	Silny
Neurolog powinien jak najszybciej objąć bezpośredni nadzór nad postępowaniem diagnostycznym i terapeutycznym w przypadku każdego pacjenta z podejrzeniem ostrego UM	Niska	Silny
Stan neurologiczny każdego pacjenta z podejrzeniem UM powinien być oceniony przy przyjęciu i monitorowany w trakcie całego pobytu w szpitalu z użyciem NIHSS	Wysoka	Silny
Badanie TK mózgu bez podania środka cieniującego jest podstawowym badaniem neuroobrazującym w diagnostyce ostrego UM i w większości sytuacji wystarcza do podjęcia decyzji terapeutycznej	Wysoka	Silny
Badanie MR z opcją DWI jest najczulszą i najbardziej swoistą metodą obrazowania wczesnych zmian niedokrwiennych. Jednak w procesie decyzyjnym dotyczącym leczenia swoistego, poza sytuacjami szczególnymi, nie ma przewagi nad TK mózgu bez podania środka cieniującego	Wysoka	Silny
Badanie MR z sekwencjami DWI/ADC, FLAIR i T2* jest metodą równoważną TK bez podania środka cieniującego w różnicowaniu udaru niedokrwiennego mózgu i krwotoku do mózgu	Wysoka	Silny
Każdy pacjent przed rozpoczęciem żywienia doustnego powinien być poddany sformalizowanej przesiewowej ocenie zaburzeń połykania	Średnia	Silny
Pacjent z zaburzeniami połykania (prawdopodobnymi lub stwierdzonymi w badaniu przesiewowym) powinien być poddany ocenie i terapii logopedycznej w późniejszym okresie	Średnia	Silny
Uzupełniająca diagnostyka obrazowa		
U pacjentów po leczeniu rekanalizacyjnym (tromboliza dożylna lub trombektomia) zaleca się wykonanie kontrolnego badania TK lub MR w celu wykluczenia krwawienia wewnątrzczaszkowego. Badanie powinno być wykonane w ciągu 22–48 h od rozpoczęcia terapii lub w przypadku istotnego pogorszenia stanu klinicznego	Średnia	Silny
Nieinwazyjne badanie naczyń mózgowych (angio-TK lub angio-MR) jest zalecane u pacjentów kwalifikowanych do mechanicznej trombektomii	Wysoka	Silny
Nieinwazyjne badanie naczyń mózgowych (angio-TK lub angio-MR) jest zalecane u pacjentów z podejrzeniem krwotoku z pękniętego tętniaka lub innej malformacji naczyniowej w celu oceny lokalizacji i morfologii zmiany	Średnia	Silny
Badanie angio-TK naczyń mózgowych można rozważyć u pacjentów z krwotokiem śródmózgowym w celu oceny ryzyka narastania objętości ogniska krwotocznego	Średnia	Silny
Angiografia mózgowa jest integralnym elementem trombektomii mechanicznej w udarze niedokrwiennym mózgu oraz zabiegu embolizacji malformacji wewnątrzczaszkowej	Wysoka	Silny
Angiografia mózgowa jest zalecana u pacjentów z podejrzeniem krwotoku z pękniętego tętniaka lub innej malformacji naczyniowej naczyń mózgowych w celu oceny lokalizacji i morfologii zmiany oraz jej embolizacji	Średnia	Silny
Badanie MR w sekwencjach DWI i FLAIR z oceną niezgodności (<i>mismatch</i>) musi być wykonane w przypadku kwalifikacji do dożylnego leczenia trombolitycznego pacjentów o nieznanym czasie zachorowania	Średnia	Silny
Badanie DWI może być rozważone w celu kwalifikacji do trombektomii jeżeli czas od momentu, kiedy pacjent był ostatnio widziany zdrowy, wynosi 6–24 h	Wysoka	Silny

→

REKOMENDACJA 1 cd. Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w ostrej fazie udaru mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Badanie perfuzji TK z oceną CBF może być rozważone w celu kwalifikacji do trombektomii mechanicznej jeżeli czas od momentu, kiedy pacjent był ostatnio widziany zdrowy, wynosi 6–24 h	Wysoka	Silny
Badania DWI i PWI MR z oceną niezgodności mogą być rozważone w celu kwalifikacji do trombektomii mechanicznej jeżeli czas od momentu, kiedy pacjent był ostatnio widziany zdrowy, wynosi 6–16 h	Wysoka	Silny
Badanie perfuzji TK z oceną niezgodności pomiędzy strefą obniżonego CBF MTT może być rozważone w celu kwalifikacji do trombektomii mechanicznej jeżeli czas od momentu, kiedy pacjent był ostatnio widziany zdrowy, wynosi 6–16 h	Wysoka	Silny
Diagnostyka uzupełniająca		
Badania USG, angio-TK lub angio-MR tętnic domózgowych i wewnątrzczaszkowych są przydatne w ustalaniu etiologii UM oraz przy kwalifikacji do późniejszych zabiegów rewaskularyzacyjnych (endarterektomia lub angioplastyka z implantacją stentu)	Wysoka	Silny
Trwające ≥ 22 h monitorowanie EKG z detekcją zaburzeń rytmu (metodą Holtera lub za pomocą telemetrii) jest wskazane u wszystkich chorych z niezdiagnozowanym uprzednio migotaniem przedsionków	Średnia	Silny
Echokardiografia przezklatkowa jest wskazana u pacjentów bez zdiagnozowanej za pomocą innych badań etiologii udaru niedokrwinnego mózgu. U osób młodych należy rozważyć dodatkowe wykonanie echokardiografii przezpręłykowej	Średnia	Silny
Leczenie nieswoiste		
Należy prowadzić suplementację tlenu w sposób pozwalający na utrzymanie wysycenia krwi tlenem $> 94\%$	Średnia	Słaby
U chorych z gorączką (ciepłota ciała $> 38,0^{\circ}\text{C}$) należy wdrożyć leczenie przeciwgorączkowe i rozpocząć poszukiwanie źródła potencjalnej infekcji	Średnia	Silny
U chorych z ciepłotą ciała $37,6\text{--}38,0^{\circ}\text{C}$ należy rozważyć podanie leku przeciwgorączkowego oraz diagnostykę potencjalnego źródła infekcji	Niska	Silny
By zminimalizować ryzyko powikłań infekcyjnych, należy unikać zakładania cewnika Foleya do pęcherza moczowego, o ile nie ma jednoznacznych wskazań ogólnomedycznych (np. prowadzenie bilansu płynów lub brak efektywnej mikcji)	Niska	Silny
U chorych z hipotonią lub hipowolemią należy zastosować adekwatną płynoterapię dożylną	Niska	Silny
Nie należy stosować hemodylucji jako metody leczenia UM	Średnia	Silny
Zapewnienie drożności dróg oddechowych oraz ewentualna mechaniczna wentylacja powinny być prowadzone według ogólnie przyjętych zasad postępowania. Intubacja bywa konieczna w przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń oddychania, ciężkiej hipoksji lub hiperkapnii, ciężkiej dysfagii z zaburzeniami połykania śliny oraz głębokich zaburzeń przytomności (< 8 pkt. w GCS) stwarzających ryzyko zachyłkowego zapalenia płuc i głębokich zaburzeń toru oddechowego	Niska	Silny
Ciągłe monitorowanie czynności serca powinno być prowadzone przynajmniej w pierwszej dobie udaru niedokrwinnego mózgu	Niska	Silny
W przypadku skrajnie wysokich wartości ciśnienia tętniczego (skurczowe > 220 mm Hg lub rozkurczowe > 120 mm Hg) wskazane jest ostrożne obniżenie jego wartości w pierwszej dobie o ok. 15–25% wartości początkowej. W kolejnych dniach należy dążyć do stopniowej normalizacji wartości ciśnienia tętniczego	Średnia	Silny
U pacjentów kwalifikowanych do leczenia reperfuzyjnego należy przed jego rozpoczęciem obniżyć ciśnienie tętnicze $< 185/110$ mm Hg, stosując w tym celu dożylne leki hipotensyjne o krótkim czasie działania	Wysoka	Silny
U pacjentów ze znaczną hiperglikemią należy podawać insulinę, dążąc do uzyskania glikemii w granicach 140–180 mg/dl i dokonując częstych pomiarów kontrolnych w celu uniknięcia jatrogennej hipoglikemii	Niska	Silny
Hipoglikemię < 60 mg/dl należy leczyć według ogólnie przyjętych standardów	Średnia	Silny
Należy monitorować równowagę wodno-elektrolitową i leczyć jej zaburzenia	Średnia	Silny
U chorych z zaburzeniami połykania zagrażającymi zachyłkowym zapaleniem płuc należy powstrzymać się od doustnego żywienia i pojenia, rozpoczynając w ciągu pierwszych 72 h hospitalizacji żywienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy	Średnia	Silny
Wykonanie przeszkrónej endoskopowej gastrostomii lub jejunostomii u pacjentów mających niskie szanse powrotu efektywnego połykania należy odroczyć do czasu ustabilizowania stanu ogólnego (14–28 dni od momentu zachorowania)	Średnia	Słaby



REKOMENDACJA 1 cd. Zalecenia ogólne dotyczące postępowania w ostrej fazie udaru mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Leczenie żywieniowe w ostrej fazie UM powinno być stosowane według wskazań ogólnomedycznych, czyli u pacjentów niedożywionych lub zagrożonych niedożywieniem (ocena z użyciem zwalidowanych skal)	Średnia	Słaby
Leczenie przeciwzakrzepowe		
W ostrej fazie udaru niedokrwiennego ASA w dawce 150–300 mg/d. jest podstawowym lekiem przeciwplatekcyjnym, a jego podawanie powinno być rozpoczęte jak najszybciej po wykluczeniu krwotoku wewnątrzczaszkowego lub po kontrolnym badaniu obrazowym mózgu u pacjentów leczonych reperfuzyjnie	Wysoka	Silny
W przypadku niekardiogennej UM z niewielkim zespołem neurologicznym (0–3 pkt w NIHSS) lub przemijających zaburzeń krążenia o wysokim ryzyku wczesnego nawrotu (≥ 4 pkt. w ABCD2) można rozważyć zastosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej wg następującego schematu: 1) przez pierwszych 21 dni kłopidogrel (jednorazowa dawka wysycająca 300–600 mg, następnie 75 mg/d.) w połączeniu z ASA (75–150 mg/d.); 2) przez kolejnych 69 dni monoterapię kłopidogrelem (75 mg/d.) albo ASA (75–150 mg/d.). Po upływie 90 dni od rozpoczęcia leczenia należy przejść do konwencjonalnej długoterminowej profilaktyki wtórnej UM	Średnia	Słaby
Heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe i heparynoidy nie są zalecane w rutynowym leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu. Nie dotyczy to innych wskazań medycznych, na przykład profilaktyki zakrzepicy żył głębokich, leczenia powikłań zakrzepowo-zatorowych lub leczenia zakrzepicy żył wewnątrzczaszkowych	Wysoka	Silny
Obecnie brakuje uzasadnienia dla stosowania w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu terapii o charakterze neuroprotekcijnym	Wysoka	Silny
Można rozważyć włączenie cerebrolizyny w 24.–72. godzinie od zachorowania jako terapii wspomagającej intensywną rehabilitację u pacjentów, którzy doznali co najmniej średnio ciężkiego udaru niedokrwiennego mózgu manifestującego się niedowładem dominującej kończyny górnej i afazją	Niska	Słaby

UM — udar mózgu; OU — oddział/pododdział udarowy; ABCD2 (Age, Blood pressure, Clinic, Duration, Diabetes) — skala obejmująca: wiek, ciśnienie tętnicze, objawy kliniczne, czas trwania objawów i cukrzycę; NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) — Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia; TK — tomografia komputerowa; MR (magnetic resonance) — rezonans magnetyczny; DWI (diffusion-weighted imaging) — obrazowanie zależne od dyfuzji; PWI (perfusion-weighted imaging) — obrazowanie perfuzyjne; ADC (apparent diffusion coefficient) — rzeczywisty współczynnik dyfuzji; FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) — sekwencja inwersji i powrotu; CBF (cerebral blood flow) — mózgowy przepływ krwi; MTT (mean transit time) — średni czas przejścia; USG — ultrasonografia; EKG — elektrokardiogram; GCS (Glasgow Coma Scale) — Skala Glasgow; ASA (acetylsalicylic acid) — kwas acetylosalicylowy

ale raczej stymulacja neuroplastyczności, oraz że prowadzone są w tym obszarze dalsze badania.

Leczenie swoiste udar niedokrwiennego mózgu

Leczenie trombolityczne

W dotychczasowych badaniach z randomizacją w warunkach klinicznych ocenie poddano efektywność i bezpieczeństwo leczenia fibrynolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu z zastosowaniem urokinazy, streptokinazy, alteplazy, rekombinowanej prourokinazy, desmoteplazy i tenekteplazy [1, 23, 110–113]. Spośród tych cząstek rejestrację do stosowania w codziennej praktyce klinicznej niezmiennie posiada jedynie alteplaza [114, 115]. Nie można jednak wykluczyć, że dalsze badania nad tenekteplazą i być może również desmoteplazą pozwolą na zidentyfikowanie grup chorych odnoszących z zastosowania tych cząstek większą korzyść niż z postępowania standardowego [1, 111, 113,

116–118]. Dotyczy to zwłaszcza tenekteplazy w odniesieniu do pacjentów z niedrożnością dużego pnia tętniczego kwalifikowanych do trombektomii [119]. Brakuje natomiast uzasadnienia dla wspomagania leczenia trombolitycznego falami akustycznymi (sonotromboliza) oraz stosowania preparatów trawiących fibrynogen [1, 23].

Dożylne leczenie trombolityczne alteplazą

Zasady ogólne

Dożylne leczenie trombolityczne z podaniem alteplazy (rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu [rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*]) niezmiennie stanowi „złoty standard” leczenia ostrego udaru niedokrwiennego mózgu [1, 2, 5, 9, 23, 120–124].

Wyniki metaanalizy badań z randomizacją jednoznacznie wykazały, że dożylne leczenie trombolityczne rozpoczęte w ciągu pierwszych 6 h od wystąpienia objawów udaru w sposób istotny zmniejsza ryzyko niesprawności w ciągu

3–6 miesięcy od zachorowania, nie wpływając jednocześnie na ryzyko zgonu [120, 125–127]. Szanse na poprawę stanu klinicznego w sposób bardzo wyraźny zmniejszają się w miarę upływu czasu dzielącego wystąpienie objawów i moment rozpoczęcia terapii [120, 125–127].

Dożylne leczenie trombolityczne wiąże się z 5- do 7-krotnym wzrostem ryzyka wtórnego ukrwotoczenia ogniska zawałowego. Należy jednak podkreślić, że ryzyko wystąpienia poważnego krwotoku do mózgu jest bardzo niewielkie. W codziennej praktyce klinicznej na świecie i w Polsce wystąpienie objawowego krwotoku (wg definicji *Self Implementation of Thrombolysis in Stroke* [SITS]) jest to ognisko krwotoczne zajmujące > 30% obszaru zawałowego, stwierdzone w ciągu pierwszych 22–36 h od rozpoczęcia leczenia trombolitycznego, którego wystąpieniu towarzyszy pogorszenie stanu neurologicznego pacjenta o co najmniej 4 punkty w NIHSS lub zgon pacjenta) obserwowane jest w niespełna 2% przypadków [128–132]. Nie wykazano bezpośredniego związku pomiędzy wystąpieniem objawowego krwotoku a czasem, jaki upłynął od zachorowania do rozpoczęcia leczenia. Jednak biorąc pod uwagę ewidentnie negatywny wpływ czasu na skuteczność kliniczną terapii, dożylne leczenie trombolityczne zawsze powinno być rozpoczęte tak szybko jak to możliwe, standardowo nie później niż w ciągu pierwszych 4,5 h od wystąpienia objawów [1, 2, 5, 23, 120–127].

Warunki konieczne do zastosowania dożylnego leczenia trombolitycznego obejmują:

- rozpoznanie udaru niedokrwinnego mózgu postawione przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu UM (specjalistę neurologa lub osobę w trakcie szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie neurologii);
- określenie dokładnego czasu zachorowania na podstawie informacji uzyskanych bezpośrednio od pacjenta lub od wiarygodnego świadka (w przypadku niemożności ustalenia dokładnej godziny wystąpienia objawów za początek udaru należy przyjąć ostatni moment, kiedy pacjent był widziany bez dolegliwości);
- wykluczenie krwawienia wewnątrzczaszkowego za pomocą badania neuroobrazowego (TK lub MR), którego oceny dokonuje lekarz mający doświadczenie w interpretacji badań neuroobrazowych;
- oznaczenie poziomu glikemii;
- kwalifikację do leczenia trombolitycznego na podstawie przytoczonych w dalszej części

kryteriów, dokonywaną przez osobę mającą doświadczenie w leczeniu UM (kwalifikacja wymaga niekiedy wykonania dodatkowych badań diagnostycznych lub dodatkowego rozważenia potencjalnych korzyści i zagrożeń wynikających z zastosowania leczenia w przypadkach nieoczywistych).

Przed rozpoczęciem leczenia pacjenta będącego w kontakcie słowno-logicznym zaleca się przekazanie mu skróconej informacji o charakterze choroby oraz dostępnych w danym przypadku możliwościach terapeutycznych. Jeżeli natomiast pacjent jest nieprzytomny lub ma głęboką afazję, zasadne jest przekazanie analogicznej informacji członkowi rodziny lub opiekunowi faktycznemu pacjenta (o ile nie opóźni to rozpoczęcia leczenia). Poza sytuacjami szczególnymi oraz odmową leczenia ze strony pacjenta, nie ma konieczności uzyskania decyzji pacjenta na piśmie.

Całkowita dawka rt-PA wynosi 0,9 mg/kg mc. (maks. 90 mg). Powinna być obliczona na podstawie rzeczywistej lub ewentualnie szacunkowej masy ciała pacjenta. Dziesięć procent dawki całkowitej podawane jest w szybkim wstrzyknięciu, a pozostałe 90% w trwającym 60 min ciągłym wlewie dożylnym [1, 23, 114, 115]. W przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych, wlew należy niezwłocznie przerwać i zastosować właściwe postępowanie ogólnomedyczne.

Wyniki dużego badania z randomizacją ENCHANTED nie dają aktualnie podstaw, by uznać dawkę zredukowaną (0,6 mg/kg mc., maks. 60 mg) za równoważną dawce standardowej [133]. Jednak ze względu na prawdopodobnie niższe ryzyko wystąpienia objawowego krwotoku do mózgu u pacjentów otrzymujących dawkę zredukowaną (zwłaszcza przyjmujących uprzednio leki przeciwplatekcyjne), będą prowadzone w tym obszarze dalsze badania [133, 134].

Na podstawie wyników badania *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) [135] alteplaza została zarejestrowana w leczeniu udaru niedokrwinnego mózgu najpierw w Stanach Zjednoczonych (1996 rok), a po kilku latach również w Europie (2003 rok). Pierwotna lista wskazań i przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego została opracowana na podstawie protokołu badania NINDS. Jednak wraz z pojawianiem się wyników kolejnych badań z randomizacją oraz badań obserwacyjnych towarzystwa naukowe zajmujące się problematyką UM stopniowo zawężyły liczbę przeciwwskazań [136, 137]. Trend ten znajduje odzwierciedlenie między innymi w treści wytycz-

nych *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) z roku 2013 i roku 2018 [1, 122] oraz szczegółowym omówieniu autorstwa Demaerschalka i wsp. [121]. W aktualnych wytycznych kanadyjskich (*Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management*) z roku 2018 jako bezwzględne przeciwwskazania do dożylnego leczenia trombolitycznego wymienia się 1) aktywne krwawienie lub obecność patologii stwarzającej ryzyko poważnego krwotoku po zastosowaniu alteplazy oraz 2) stwierdzenie krwotoku wewnątrzczaszkowego w obrazowaniu mózgu. Pozostałe przeciwwskazania zostały przeniesione w obszar wymagający oceny korzyści i zagrożeń w odniesieniu do indywidualnego pacjenta [23].

Kryteria kwalifikacji do dożylnego leczenia alteplazą w udarze niedokrwiennym mózgu

W niniejszym podrozdziale szczegółowo omówiono najważniejsze zagadnienia związane z selekcją pacjentów. W sposób szczególny uwzględniono rozbieżności pomiędzy aktualnym stanem wiedzy a zapisami w polskiej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [114]. Poza ewidentnymi wskazaniami oraz przeciwwskazaniami do leczenia, wyodrębniono osobną kategorię sytuacji wymagających rozważenia potencjalnych korzyści i zagrożeń wynikających z zastosowania lub niezastosowania leczenia. Są to sytuacje, w odniesieniu do których wyniki badań naukowych nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznego stanowiska, pozostawiając pole do indywidualnej decyzji terapeutycznej na podstawie najlepszej wiedzy i osądu lekarza. By ułatwić proces decyzyjny, w niniejszych wytycznych przyjęto trzy-stopniową skalę zasadności podjęcia dodatkowego ryzyka związanego z wdrożeniem leczenia trombolitycznego (należy rozważyć, można rozważyć albo można ostrożnie rozważyć).

Czas od zachorowania do rozpoczęcia leczenia rt-PA

Dane pozwalające określić związek pomiędzy korzyścią z dożylnego leczenia rt-PA u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu a upływem czasu pomiędzy wystąpieniem objawów i rozpoczęciem leczenia pochodzą ze wszystkich 9 badań z randomizacją. Wyniki metaanaliz jednoznacznie pokazują, że im zwłoka ta jest krótsza, tym efekt kliniczny korzystniejszy. Dlatego też, co jest podkreślane we wszystkich dotychczasowych stanowiskach towarzystw naukowych, należy bezwzględnie dążyć do jak najwcześniejszego zainicjowania terapii [1, 2, 5, 23, 120–127].

Leczenie rozpoczęte w ciągu 4,5 h od wystąpienia objawów

W metaanalizach danych indywidualnych pacjentów wykazano, że dożylnie leczenie rt-PA rozpoczęte szybciej niż 3 h od wystąpienia objawów w sposób ewidentny zwiększa szanse uzyskania pełnej sprawności (0–1 pkt. w mRS) w okresie od 3 do 6 miesięcy od zachorowania (32,9% v. 23,1%; dodatkowych 98 w pełni sprawnych pacjentów na 1000 leczonych). Nieco mniejszy, ale również ewidentnie korzystny efekt obserwowano w oknie terapeutycznym 3,0–4,5 h (35,3% v. 30,1%; dodatkowych 52 w pełni sprawnych pacjentów na 1000 leczonych). Dlatego też zasadność leczenia trombolitycznego w ciągu 4,5 h od zachorowania na udar niedokrwienny mózgu nie budzi aktualnie wątpliwości [125–127].

Leczenie rt-PA powyżej 4,5 h od wystąpienia objawów

Wątpliwości wzbudza natomiast ewentualne leczenie trombolityczne po upływie 4,5 h od wystąpienia objawów, zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów o nieznanym dokładnym czasie zachorowania. Wyniki metaanaliz danych indywidualnych pacjentów wykazały, że dożylnie leczenie trombolityczne w oknie terapeutycznym 4,5–6,0 h nie zwiększa w sposób istotny statystycznie szans na uzyskanie pełnej sprawności (0–1 pkt. w mRS) w okresie od 3 do 6 miesięcy od zachorowania (32,6% v. 30,6%; dodatkowych 20 w pełni sprawnych pacjentów na 1000 leczonych). Częstość objawowego krwotoku do mózgu według definicji SITS (4,1%) oraz częstość krwotoku do mózgu zakończonego zgonem (2,8%) nie odbiega w sposób istotny statystycznie od ryzyka w oknie terapeutycznym nie dłuższym niż 3,0 h i oknie 3,0–4,5 h [125–127].

Należy jednocześnie zaznaczyć, że pomimo neutralnego wyniku w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było uzyskanie samodzielności (0–2 pkt. w mRS), badanie IST-3 przyniosło pewne przesłanki sugerujące korzyść z leczenia w całym 6-godzinny oknie terapeutycznym. Otóż odsetek pacjentów w pełni sprawnych (0–1 pkt. w mRS) 6 miesięcy po UM był istotnie wyższy w grupie leczonej rt-PA (24,0% v. 21,1%; dodatkowych 29 w pełni sprawnych pacjentów na 1000 leczonych) [137]. Znajduje to potwierdzenie w analizie przesunięcia w kierunku lepszego rokowania [137] oraz analizie subpopulacji obserwowanej przez 18 miesięcy [138].

Na podstawie danych z badań z randomizacją odnoszących się bezpośrednio do leczenia

trombolitycznego dolna granica 95% przedziału ufności dla uzyskania pełnej samodzielności po UM przekracza linię braku efektu nieco powyżej 4,5 h [126, 139].

Przy podejmowaniu decyzji pomocne może być badanie MR. Wyniki niedawno opublikowanego badania WAKE-UP po raz pierwszy dają podstawę do rozszerzenia klasycznego procesu kwalifikacji do leczenia trombolitycznego opartego na kryterium czasu od zachorowania u chorych o nieznanym czasie wystąpienia objawów o dodatkowe kryterium radiologiczne [35]. We wspomnianym badaniu 503 pacjentów, u których możliwe było rozpoczęcie dożylnego leczenia trombolitycznego w ciągu 4,5 h od stwierdzenia objawów UM zagrażających niesprawnością (zakładając, że czas od momentu, kiedy po raz ostatni widziani byli bez dolegliwości, wynosił > 4,5 h) w sposób losowy przydzielono do grupy otrzymującej rt-PA albo grupy otrzymującej placebo. Kryteria włączenia/wyłączenia poza standardową listą wskazań i przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego zawężyły populację badaną do osób w wieku 80 lat i młodszych, uprzednio w pełni sprawnych (0–1 pkt. w mRS) i mających zagrażający niesprawnością zespół neurologiczny oceniony na mniej niż 25 punktów w NIHSS. Radiologiczne kryteria włączenia obejmowały 1) stwierdzenie obszaru ograniczenia dyfuzji w badaniu MR mózgu, któremu w ocenie badacza nie odpowiadał wyraźnie hiperintensywny sygnał w sekwencji FLAIR (*mismatch*) oraz 2) ograniczona rozległość ogniska ograniczonej dyfuzji ($\leq 1/3$ obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, $\leq 1/2$ obszaru unaczynienia tętnicy przedniej mózgu i $\leq 1/2$ obszaru unaczynienia tętnicy tylnej mózgu). U prawie 90% uczestników badania objawy UM zostały stwierdzone bezpośrednio po przebudzeniu z nocnego snu (czas od stwierdzenia objawów do rozpoczęcia leczenia wynosił średnio nieco ponad 3 h, a czas od momentu, kiedy chory po raz ostatni był widziany bez objawów — nieco > 10 h). W tak wyselekcjonowanej grupie dożylnie leczenie trombolityczne wiązało się z poprawą stanu funkcjonalnego pacjenta, mierzonego jako przesunięcie na skali mRS (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,62; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,17–2,23) przy nieistotnej statystycznie tendencji do częstszych krwotoków objawowych według definicji SITS (2,0% v. 0,4%) oraz nieistotnej statystycznie tendencji do wyższej umieralności w ciągu 3 miesięcy (4,1% v. 1,2%). Wyniki 2 niewielkich badań obserwacyjnych

wydają się potwierdzać słuszność przyjętego w badaniu WAKE-UP sposobu selekcji [140, 141]. Niewątpliwie istnieje jednak potrzeba potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w dużych badaniach obserwacyjnych odzwierciedlających codzienną praktykę kliniczną lub innych badaniach z randomizacją, zwłaszcza biorąc pod uwagę neutralny wynik badania *European Cooperative Acute Stroke Study-4* (ECASS-4; 117 uczestników, dane przedstawione 16.05.2018 r. podczas 4th *European Stroke Organisation Conference*) [142].

Podsumowując, uzasadnione wydaje się rozważenie leczenia dożylnego u chorych przekraczających nieznacznie 4,5-godzinne okno terapeutyczne, zwłaszcza jeżeli nie istnieje możliwość wykonania natychmiastowej trombektomii lub moment zachorowania podawany jest przez pacjenta orientacyjnie w formie przedziału czasowego. Natomiast w przypadku chorych o nieznanym czasie zachorowania, zwłaszcza gdy doszło do niego podczas snu, uzasadnione jest dożylnie leczenie trombolityczne według protokołu badania WAKE-UP, czyli na podstawie obecności zjawiska *mismatch* DWI/FLAIR w badaniu MR mózgu.

Postępowaniem uzupełniającym u wszystkich kwalifikujących się pacjentów powinno być, o ile jest to organizacyjnie możliwe, leczenie wewnątrznaczyniowe w standardowym 6-godzinnym oknie terapeutycznym.

Pacjenci powyżej 80. roku życia

Dane dotyczące korzyści z dożylnego leczenia trombolitycznego udaru niedokrwinnego mózgu u osób powyżej 80. roku życia pochodzą z 5 badań klinicznych z randomizacją [14, 126, 135–137, 143]. Wzięło w nich udział łącznie 1729 pacjentów w wieku > 80 lat [126], z czego 1617 uczestniczyło w badaniu IST-3 (okno terapeutyczne $\leq 6,0$ h) [137], 66 w badaniu NINDS (okno terapeutyczne $\leq 3,0$ h) [135], 25 w badaniu *Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial* (EPHITET; okno terapeutyczne 3,0–6,0 h) [143], 15 w badaniu ECASS III (okno terapeutyczne 3,0–4,5 h) [136] i 3 w badaniu ALTANTIS B (okno terapeutyczne $\leq 5,0$ h) [144]. Badania obserwacyjne z oczywistych względów odnosiły skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych w wieku podeszłym do wyników uzyskiwanych u osób młodszych. Jedynie w dwóch z nich posłużono się historyczną grupą kontrolną składającą się z osób nieleczonej reperfuzyjnie [145, 146].

Wyniki poszczególnych badań z randomizacją oraz metaanaliz danych indywidualnych

pacjentów ze wszystkich badań z randomizacją kontrolowanych placebo wykazały, że względne korzyści z zastosowania alteplazy w oknie terapeutycznym nieprzekraczającym 3,0 h u osób po 80. roku życia nie odbiegają od korzyści odnoszonych przez pacjentów młodszych [120, 126, 135, 137, 143, 147]. Analogiczne wnioski wypływają z dużych badań obserwacyjnych z historyczną grupą kontrolną [145, 146]. Należy jednak mieć świadomość, że rokowanie u chorych w wieku podeszłym jest zawsze mniej korzystne niż u młodszych pacjentów, a wyniki badań obserwacyjnych sugerują nieco większą częstość krwotoków do mózgu [121, 147]. Niemniej wyniki badania ENCHANTED nie wskazują, by pacjenci w zaawansowanym wieku odnosili więcej korzyści z leczenia alteplazą w dawce zredukowanej (0,6 mg/kg mc.) w porównaniu z dawką standardową [133].

Wiek ponad 80 lat stanowił jedno z kryteriów wyłączenia z badania ECASS III, którego wyniki dowiodły efektywności i bezpieczeństwa leczenia rt-PA w oknie terapeutycznym 3,0–4,5 h [136]. Niemniej wyniki metaanalizy danych indywidualnych pacjentów z pozostałych badań z randomizacją wskazują, że zastosowanie alteplazy w oknie terapeutycznym 3,0–4,5 h u osób po 80. roku życia może zwiększać szanse uzyskania pełnej sprawności (0–1 pkt. w mRS) w okresie od 3 do 6 miesięcy od zachorowania (17,0% v. 13,7%), a brak istotności statystycznej prawdopodobnie wynika ze zbyt małej liczebności tej podgrupy (706 przypadków > 80. rż. v. 2106 przypadków ≤ 80. rż.) [126].

Wyniki badania ECASS III sugerują, że w grupie pacjentów poniżej 65. roku życia ryzyko objawowego krwotoku do mózgu po zastosowaniu alteplazy w porównaniu z placebo nie było istotnie podwyższone (4,3% v. 5,8%; definicja krwotoku bardziej konserwatywna niż definicja SITS). Natomiast w grupie pacjentów po 65. roku życia różnica ta nabierała istotności statystycznej (10,7% v. 2,0%) [136]. Jest to kolejna przesłanka wskazująca na istnienie związku pomiędzy ryzykiem krwotoku a starszym wiekiem [136]. Nie znajduje ono jednak jednoznacznego potwierdzenia w analizach zbiorczych wszystkich pacjentów leczonych nie później niż 6,0 h od wystąpienia objawów [126] oraz w dużych badaniach obserwacyjnych [131, 148].

Podsumowując, pomimo dość asekuracyjnego zapisu ChPL w odniesieniu do osób powyżej 80. roku życia, istnieje konsensus towarzystw naukowych

dotyczący zasadności dożylnego leczenia trombolitycznego bez górnej granicy wieku [1, 23, 114].

Ciężkość zespołu neurologicznego

Ciężkość zespołu neurologicznego wyrażona w NIHSS w momencie bezpośrednio poprzedzającym rozpoczęcie dożylnego leczenia trombolitycznego jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym odnoszącym się zarówno do szansy przeżycia, jak i stanu funkcjonalnego w odległej obserwacji [121].

Warto odnotować, że w protokole badania NINDS pozwalano na włączanie do badania pacjentów bez względu na liczbę punktów w NIHSS, zastrzegając jedynie opisowo, że nie powinny to być osoby z udarem łagodnym [135]. W protokole badania ECASS III dodatkowo wykluczano pacjentów z bardzo ciężkim UM według oceny klinicznej (> 25 pkt. w NIHSS) lub radiologicznej (> 1/3 obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu) [149]. Natomiast w badaniu IST-3 nie narzucano w tym obszarze żadnych ograniczeń [137].

Ujęte w protokole badania ECASS III kryteria wyłączenia zostały bezpośrednio przełożone na brzmienie polskiej ChPL alteplazy (*Actilyse*®) z 2018 roku [114]. Co ciekawe, amerykańska charakterystyka alteplazy (*Activase*®) z 2015 roku nie odnosi się w żaden sposób do ciężkości UM [115]. Należy jednocześnie zaznaczyć, że wzorując się na kryteriach badania NINDS, amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dopuszcza leczenie trombolityczne jedynie w ciągu pierwszych 3 h od zachorowania, co pozostaje w ewidentnej sprzeczności z ówczesnymi oraz aktualnymi wytycznymi AHA/ASA [1, 121, 122].

Biorąc pod uwagę sumę danych zgromadzonych w ramach badań klinicznych z randomizacją, do początku roku 2018 dysponowaliśmy wiedzą na temat efektywności i bezpieczeństwa alteplazy u 666 pacjentów z początkowym zespołem neurologicznym ocenionym na 0–4 punkty według NIHSS (10% wszystkich uczestników badań), 4021 pacjentów z zespołem ocenionym na 5–15 punktów (42% wszystkich uczestników), 1333 pacjentów z zespołem ocenionym na 16–21 punktów (20% całej populacji) i 622 pacjentów z zespołem ocenionym na co najmniej 22 punkty (9% wszystkich uczestników) [126, 127]. W metaanalizie danych indywidualnych pacjentów wykazano, że zastosowanie alteplazy przynosi wyraźne korzyści zarówno pacjentom z bardzo niewielkimi, jak i z bardzo ciężkimi zespołami neurologicznymi.

Należy jednak podkreślić zasadniczą różnicę pomiędzy tymi dwiema skrajnymi grupami chorych dotyczącą ryzyka wtórnego krwotoku do mózgu oraz rokowania w ogóle. Osoby z ciężkim udarem były obciążone zarówno zdecydowanie wyższym ryzykiem, jak i gorszym rokowaniem niż pacjenci z niewielkimi i średnio ciężkimi UM, bez względu na zastosowanie leczenia trombolitycznego (lub jego niezastosowanie) [126].

W późniejszej metaanalizie Whiteleya i wsp., w której, wykorzystując ten sam materiał źródłowy, wzięto pod uwagę zarówno kryterium ciężkości zespołu (3 grupy: 0–4, 5–15 i ≥ 16 pkt. w NIHSS), jak i kryterium czasu (3 grupy: nieleczeni rt-PA, leczeni rt-PA ≤ 3 h od wystąpienia objawów, leczeni rt-PA w ciągu 3,0–4,5 h od wystąpienia objawów) [127].

- W subpopulacji pacjentów z niewielkim zespołem neurologicznym (0–4 pkt. w NIHSS) dożylne leczenie alteplazą w sposób istotny zwiększa szanse uzyskania pełnej sprawności (0–1 pkt. w mRS) w okresie 3–6 miesięcy od zachorowania zarówno w oknie terapeutycznym nieprzekraczającym 3,0 h (12 dodatkowych w pełni sprawnych pacjentów na 100 leczonych), jak i w oknie terapeutycznym 3,0–4,5 h (6 dodatkowych w pełni sprawnych pacjentów na 100 leczonych). W obu grupach otrzymujących alteplazę u jednego dodatkowego pacjenta na 100 leczonych wystąpił zgon w ciągu 7 dni w przebiegu krwotoku, ale ogólny wpływ leczenia trombolitycznego na całkowite ryzyko zgonu był neutralny (2% w każdej z grup, w tym w grupie przyjmującej placebo) [127].
- W subpopulacji pacjentów z umiarkowanie nasilonym zespołem neurologicznym (5–15 pkt. w NIHSS) dożylne leczenie alteplazą w sposób istotny zwiększa szanse uzyskania pełnej sprawności zarówno w oknie terapeutycznym nieprzekraczającym 3 h (13 dodatkowych w pełni sprawnych pacjentów na 100 leczonych), jak i w oknie terapeutycznym 3,0–4,5 h (5 dodatkowych w pełni sprawnych pacjentów na 100 leczonych). W obu grupach otrzymujących alteplazę u 2 dodatkowych pacjentów na 100 leczonych wystąpił zgon w ciągu 7 dni w przebiegu krwotoku. Natomiast ogólny wpływ trombolizy na łączne ryzyko zgonu nadal pozostaje neutralny (10% w grupie przyjmującej placebo i w grupie leczonej w czasie $\leq 3,0$ h, 11% w grupie leczonej w ciągu 3,0–4,5 h) [127].
- Z kolei w subpopulacji pacjentów z ciężkim zespołem neurologicznym (≥ 16 pkt.

w NIHSS) dożylne leczenie alteplazą zwiększa szanse uzyskania pełnej sprawności w oknie terapeutycznym nieprzekraczającym 3,0 h (5 dodatkowych w pełni sprawnych pacjentów na 100 leczonych). Ponadto, mimo względnie wyższego ryzyka zgonu w przebiegu krwotoku do mózgu (6 dodatkowych pacjentów na 100 leczonych), dożylne leczenie trombolityczne może redukować całkowitą umieralność (3 zgony mniej na 100 leczonych). Natomiast w oknie terapeutycznym 3,0–4,5 h korzyści z leczenia alteplazą wydają się wątpliwe. Można co prawda uzyskać powrót do pełnej sprawności u dwóch dodatkowych pacjentów na 100 leczonych, ale być może kosztem jednego dodatkowego zgonu. Niemniej ryzyko zgonu w ciągu 7 dni w przebiegu krwotoku do mózgu w tej grupie chorych (6%) jest identyczne z ryzykiem występującym wśród leczonych w czasie nieprzekraczającym 3,0 h [127].

Należy zaznaczyć, że opublikowane w 2018 roku badanie PRISMS dotyczące efektywności i bezpieczeństwa alteplazy podawanej do 3 h od wystąpienia objawów UM pacjentom z niewielkim nieupośledzającym udarem niedokrwiennym mózgu nie wykazało przewagi trombolizy nad stosowaniem ASA. Przyjęta na potrzeby badania definicja upośledzającego UM zakładała, że jest to udar, którego objawy w natężeniu obserwowanym w momencie podejmowania decyzji terapeutycznej uniemożliwiłyby pacjentowi wykonywanie podstawowych czynności dnia codziennego (tj. samodzielne poruszanie się, samodzielna kąpiel, samodzielne wykonywanie czynności higienicznych i korzystanie z toalety oraz samodzielne spożywanie posiłków) lub powrót do wykonywanej dotychczas pracy. Niestety badanie PRISMS zakończono przed czasem ze względów ekonomicznych (włączono 313 z 948 zaplanowanych pacjentów), jeszcze przed zaplanowaną w protokole analizą danych cząstkowych. Utrudnia to formułowanie kategorycznych wniosków. Jednak na podstawie uzyskanych wyników badacze oszacowali, że szanse uzyskania pozytywnego wyniku były bardzo niewielkie, nawet gdyby udało się ukończyć rekrutację zgodnie z planem [150].

Warto również nadmienić, że w badaniu ENCHANTED nie wykazano, by leczenie alteplazą w dawce zredukowanej (0,6 mg/kg mc.) w porównaniu z leczeniem dawką standardową wpływało korzystnie na rokowanie bez względu na początkową ciężkość zespołu neurologicznego [133]. Zaznaczał się jednak pewien nieosiągający

istotności statystycznej trend w kierunku mniejszego ryzyka objawowych krwotoków do mózgu u pacjentów z cięższymi zespołami [133].

Wczesne zmiany niedokrwienne w tomografii komputerowej

Obecność wczesnych zmian niedokrwiennych widocznych w TK mózgu pozostaje jednym z bardziej dyskusyjnych kryteriów kwalifikacji do dożylnego leczenia rt-PA.

Po pierwsze, nie istnieje jednoznaczna definicja wczesnych zmian niedokrwiennych, zwłaszcza w odniesieniu do stopnia hipodensyjności klasyfikującego dany obszar mózgu jako nieodwracalnie uszkodzony [1]. W części dotychczasowych badań definicja ta ograniczała się do obecności zmian obrzękowych lub widocznego efektu masy [135, 151], niekiedy przy uwzględnieniu również bardziej dyskretnych zmian w postaci zatarcia różnicowania istoty szarej i białej [24]. W późniejszych latach, ze względu na inny patomechanizm powstawania i potencjalną odwracalność postulowano, by w ocenie wczesnych zmian niedokrwiennych nie uwzględniać obrzęku kory mózgu [152–154]. Po drugie, ocena obecności wczesnych zmian niedokrwiennych jest subiektywna i niekiedy trudna technicznie, co przekłada się na małą powtarzalność w rozpoznawaniu wczesnych zmian niedokrwiennych [155–159].

Warto zaznaczyć, że w zakończonym sukcesem badaniu rejestracyjnym dla alteplazy (NINDS) TK była oceniana jedynie pod kątem stwierdzenia obecności krwotoku śródmózgowego [135]. Pierwszym badaniem z randomizacją, w którym zgodnie z protokołem oceniano obecność wczesnych zmian niedokrwiennych, było badanie ECASS I [149]. Wykazano wówczas, że u pacjentów ze zmianami obejmującymi mniej niż 1/3 obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, dożylnie leczenie trombolityczne ponad 3-krotnie zwiększało szanse na zachowanie długotrwałej sprawności. Natomiast w pozostałych grupach chorych efekt był neutralny, o tendencji pozytywnej u osób bez jakichkolwiek zmian niedokrwiennych oraz tendencji negatywnej u osób ze zmianami obejmującymi powyżej 1/3 terytorium unaczynienia tętnicy środkowej mózgu [160]. W analizie danych z badania ECASS II wykazano, że obecność wczesnych zmian niedokrwiennych obejmujących więcej niż 1/3 terytorium unaczynienia tętnicy środkowej mózgu wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia objawowego krwotoku do mózgu przy

jednoczesnym braku bezpośredniego przełożenia na gorsze rokowanie [161].

Nieco nowszym i zwalidowanym narzędziem do półilościowej oceny rozległości wczesnych zmian niedokrwiennych z zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu jest skala ASPECTS [24]. W badaniach z jej użyciem wykazano istnienie zależności między rozległością zmian a rokowaniem oraz ryzykiem objawowego krwotoku śródmózgowego, ale bez bezpośredniego wpływu na względną skuteczność leczenia [24, 159, 162]. W praktyce klinicznej ASPECTS jest powszechnie przyjętym narzędziem oceny pacjentów kwalifikowanych do mechanicznej embolektomii (*patrz* rozdział dotyczący obrazowania) [1, 23, 158].

Powyższe rozważania nie zmieniają faktu, że aktualnie podstawowym zadaniem badania neuroobrazowego jest wykluczenie cech świeżego krwawienia wewnątrzczaszkowego. Z uwagi na odwrotną zależność pomiędzy czasem do rozpoczęcia leczenia reperfuzyjnego a jego skutecznością, wykonywanie dodatkowych badań obrazowych powinno być ograniczone do sytuacji, w których badanie obrazowe może mieć rzeczywisty wpływ na decyzję o zastosowaniu dożylnego leczenia trombolitycznego lub trombektomii mechanicznej. Dlatego badaniem z wyboru pozostaje TK głowy bez podania środka cieniującego lub ewentualnie MR głowy [1, 23].

Wyniki badań laboratoryjnych krwi

Liczba płytek krwi

Małopłytkowość zdefiniowana arbitralnie jako liczba płytek krwi poniżej 100 tys./ μ l stanowiła kryterium wykluczające z udziału we wszystkich dotychczasowych badaniach z randomizacją dotyczących dożylnego stosowania rt-PA u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu [121, 135–137, 163]. Niemożliwe jest więc wiarygodne określenie bezpieczeństwa i efektywności leczenia u osób z głęboką trombocytopenią ani tym bardziej określenie minimalnej bezpiecznej liczby płytek krwi. Wyniki badań zdają się potwierdzać zgodną z intuicją zależność pomiędzy niższą liczbą płytek krwi a wyższym ryzykiem wtórnego krwotoku do mózgu, również u chorych z liczbą płytek krwi ponad 100 tys./ μ l [139]. Dostępne dane o efekcie leczenia u pacjentów z trombocytopenią poniżej 100 tys./ μ l ograniczają się do kilkunastu przypadków, co uniemożliwia wyciąganie kategorycznych wniosków. Warto jednak odnotować, że odsetek chorych z objawowym wtórnym krwotokiem do mózgu wynosił w tej grupie około 7,5%

[139, 163]. Z tego względu liczba płytek krwi poniżej 100 tys./ μ l stanowi przeciwwskazanie do leczenia zarówno według zapisów ChPL preparatu *Actilyse*[®], jak i towarzystw naukowych [1, 23, 114, 121]. Należy jednak podkreślić, że ryzyko przypadkowego wykrycia trombocytopenii u pacjenta z udarem niedokrwiennym mózgu jest marginalne (0,3–0,4%) [164, 165]. Dlatego też, o ile informacje z wywiadu, jakimi dysponuje lekarz w momencie podejmowania decyzji terapeutycznej, nie wskazują wprost na istotne ryzyko trombocytopenii, nie jest zasadne odraczanie rozpoczęcia leczenia trombolitycznego do czasu uzyskania informacji o stężeniu płytek krwi. Leczenie należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, a po ewentualnym stwierdzeniu małopłytkowości poniżej 100 tys./ μ l niezwłocznie przerwać wlew alteplazy.

Pozostałe parametry układu krzepnięcia

Podobnie jak w przypadku małopłytkowości, dane z piśmiennictwa dotyczące dożylnego leczenia trombolitycznego u pacjentów z wydłużonym aPTT (> 40 s), PT (> 15 s) oraz INR (> 1,7) są skąpe i w związku z tym nie dają podstaw do uznania, że jego skuteczność przeważa nad prawdopodobnie wyższym niż standardowe ryzykiem powikłań krwotocznych [121]. Najczęstszą przyczyną zaburzeń krzepnięcia jest przyjmowanie OAC lub LMWH, co omówiono w osobnym podrozdziale. Z kolei ryzyko przypadkowego stwierdzenia istotnej koagulopatii u pacjenta z negatywnym wywiadem w kierunku stosowania leków przeciwkrzepliwych, krańcowej niewydolności wątroby, rozsianego procesu nowotworowego, przebytego krwawienia lub objawów posocznicy w momencie zgłoszenia się do szpitala jest niezwykle niskie (0,4%) [121]. Dlatego też, o ile informacje z wywiadu, jakimi w momencie podejmowania decyzji terapeutycznej dysponuje lekarz, nie wskazują wprost na istotne ryzyko zaburzeń układu krzepnięcia, nieuzasadnione jest odraczanie rozpoczęcia leczenia trombolitycznego do czasu uzyskania pełnego koagulogramu.

Glikemia

Objawy hipoglikemii lub hiperglikemii mogą w rzadkich sytuacjach imitować objawy UM (< 1%) [121], a nawet powodować typowe dla udaru niedokrwiennego zmiany w obrazie TK i MR [166]. Dlatego hipoglikemia (< 50 mg/dl lub zbliżona) oraz znaczna hiperglikemia (> 400 mg/dl lub zbliżona) znajdowały się dotychczas na liście kryteriów wykluczających udział w najważniejszych

badaniach z randomizacją, a w konsekwencji również na liście przeciwwskazań zawartych w ChPL [114, 121, 135–137]. Niemniej, ogniskowe objawy neurologiczne bardzo rzadko stanowią jedyny objaw kliniczny zaburzeń metabolizmu glukozy, a jeżeli już występują, to przede wszystkim w przebiegu hipoglikemii [121, 167]. Skąpe dane z piśmiennictwa sugerują, że hiperglikemia znacznego stopnia jest negatywnym czynnikiem rokowniczym oraz zmniejsza szanse skutecznej rekanalizacji po dożylnym leczeniu trombolitycznym [121]. Może również, choć niekoniecznie, wiązać się z podwyższonym ryzykiem objawowego krwotoku do mózgu [128, 168–170]. Dlatego też oznaczenie glikemii jest jednym z warunków koniecznych do podjęcia decyzji o leczeniu reperfuzyjnym.

Z kolei u pacjentów ze znaczną hiperglikemią, w tym ponad 400 mg/dl, rozpoczęcie dożylnego leczenia trombolitycznego wydaje się uzasadnione w przypadku utrzymywania się objawów pomimo zastosowania dożylnego leczenia insuliną (bolus z następowym wlewem dożylnym).

Leczenie przeciwplatekcyjne

Wyniki dużych badań obserwacyjnych oraz ich metaanaliz nie wskazują w sposób w pełni jednoznaczny na związek pomiędzy stosowaniem leków przeciwplatekowych przed UM a podwyższonym ryzykiem objawowego krwotoku do mózgu po dożylnym leczeniu trombolitycznym [131, 171, 172]. Są jednak dość zgodne w odniesieniu do braku negatywnego wpływu na ryzyko zgonu oraz ryzyko zgonu lub niesprawności [171, 172].

Dane zgromadzone we wspomnianym już badaniu ENCHANTED wydają się potwierdzać, że leczenie przeciwplatekowe nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka niekorzystnego rokowania [173]. Jednocześnie wskazują na potencjalną korzyść z zastosowania alteplazy w dawce zredukowanej u pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekowe nie tylko w odniesieniu do ryzyka objawowego krwotoku do mózgu, ale również lepszego rokowania mierzonego za pomocą mRS [173]. Ta hipoteza wymaga jednak potwierdzenia w dedykowanym badaniu z randomizacją.

W analizie danych z rejestru klinicznego SITS wykorzystującej metodę *propensity score matching* do redukcji obciążenia selekcyjnego (1043 pacjentów w grupie badanej i 1043 dopasowanych pacjentów w grupie kontrolnej nieprzyjmującej leków przeciwplatekowych) nie wykazano, by stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej

wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka objawowego krwotoku do mózgu lub mniej korzystnego rokowania po dożylnym leczeniu trombolitycznym [174]. Warto jednak zwrócić uwagę, że częstość krwotoku objawowego według definicji SITS w grupie przyjmującej leki przeciwplatekcyjne była numerycznie wyższa (2,9% v. 1,5%) [174].

Podsumowując, pomimo prawdopodobnie nieco większego ryzyka wtórnego krwotoku do mózgu, pacjenci stosujący jeden lub dwa leki przeciwplatekcyjne przed wystąpieniem UM odnoszą korzyści z leczenia zbliżone do chorych nieprzyjmujących żadnego leku przeciwplatekcyjnego.

Stosowanie antykoagulantów

Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się stopniowy wzrost liczby pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego udaru niedokrwionego mózgu, przyjmujących przewlekłe OAC w związku z migotaniem przedsionków [175]. W warunkach polskich duża część chorych wymagających doustnej antykoagulacji w wieku podeszłym nadal stosuje leki z grupy VKA. Jednak, biorąc pod uwagę aktualny stan wiedzy, wytyczne towarzystw kardiologicznych oraz koszty terapii, należy założyć, że udział NOAC w rynku OAC będzie się nadal powiększał [176].

Dane z piśmiennictwa sugerują, że naturalny przebieg ostrej fazy udaru kardiogenego oraz długoterminowe rokowanie są korzystniejsze u chorych przyjmujących OAC w porównaniu z pacjentami niestosującymi antykoagulacji [177]. Charakterystyka Produktu Leczniczego Actilyse® nie dopuszcza możliwości dożylnego leczenia trombolitycznego u osób przyjmujących jakiegokolwiek OAC, co stoi w ewidentnej sprzeczności z licznymi stanowiskami towarzystw naukowych [1, 9, 23, 114, 121, 176, 178–182] (*Karolinska Stroke Update 2018*, dane nieopublikowane).

W świetle aktualnego stanu wiedzy zastosowanie alteplazy wpływa korzystnie na rokowanie chorych przyjmujących VKA, o ile wartość INR wynosi nie więcej niż 1,7 [1, 9, 23, 114, 121, 176, 178–181] (*Karolinska Stroke Update 2018*, dane nieopublikowane).

Brakuje danych z badań z randomizacją oraz ograniczona ilość informacji z badań obserwacyjnych uniemożliwiają formułowanie silnych zaleceń w odniesieniu do optymalnego postępowania u osób przyjmujących NOAC [181, 183–187]. W pewnym uproszczeniu można przyjąć, że dla każdego NOAC średni czas do osiągnięcia maksy-

malnego stężenia leku we krwi wynosi około 3 h, a okres półtrwania — około 12 h [182]. Powszechnie uznaje się, że mechaniczna embolektomia może być zastosowana bez względu na rodzaj i stopień antykoagulacji, a tym samym również na czas od przyjęcia ostatniej dawki leku [1, 9, 23, 179, 180, 182, 188]. Natomiast dożylne leczenie trombolityczne uważane jest za bezpieczne oraz wskazane, jeżeli czas od przyjęcia poprzedniej dawki NOAC wynosi co najmniej 48 h, bez względu na rodzaj preparatu i wysokość dawki [1, 121, 176, 178–182]. Za bezpieczne dla dożylnego leczenia trombolitycznego uważa się stężenie każdego NOAC na poziomie poniżej 30 ng/ml, prawdopodobnie również w zakresie 30–50 ng/ml, a być może nawet 50–100 ng/ml [178, 182] (*Karolinska Stroke Update 2018*, dane nieopublikowane). Badania obserwacyjne wskazują, że u około połowy pacjentów doznających udaru niedokrwionego mózgu podczas stosowania riwaroksabanu stężenie leku w surowicy krwi nie przekracza 100 ng/ml, co czyni z nich potencjalnych kandydatów do leczenia trombolitycznego [189]. Niewystarczająca ilość danych uniemożliwia formułowanie mocnych wniosków, ale w wybranych przypadkach, biorąc pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko powikłań, można również rozważać stosowanie leczenia trombolitycznego na podstawie wartości wybranych parametrów układu krzepnięcia [1, 121, 176, 178–180, 182].

Uwzględniając różnice pomiędzy preparatami NOAC, dotyczące wpływu leku na wartości poszczególnych parametrów układu krzepnięcia, dostępność specyficznego antidotum, wyniki uzyskane w badaniach obserwacyjnych, wcześniejsze stanowiska towarzystw naukowych oraz brzmienie zapisów charakterystyk stosownych preparatów, zasadne wydaje się odróżnienie dabigatranu od ksabanów [121, 176, 178, 180, 182, 190–192] (*Karolinska Stroke Update 2018*, dane nieopublikowane). Warto również zaznaczyć, że ograniczona wiedza, jaką na dzień dzisiejszy dysponujemy, skutkuje niejednorodnością wytycznych poszczególnych towarzystw naukowych i grup eksperckich [1, 121, 176, 178–180, 182] (*Karolinska Stroke Update 2018*, dane nieopublikowane). Najbardziej powtarzalne wydaje się zalecenie o preferowaniu w przypadku chorych przyjmujących NOAC pierwotnej trombektomii mechanicznej, o ile jest to organizacyjnie możliwe [1, 23, 121, 176, 178–180, 182].

Spśród dostępnych na polskim rynku NOAC jedynie w ChPL dabigatranu odniesiono się do

możliwości stosowania dożylnego leczenia trombolitycznego udaru niedokrwinnego mózgu, dopuszczając je pod warunkiem prawidłowych wartości czasu trombinowego w rozcieńczonym osoczu (dTT, *diluted thrombin time*), ekarynowego czasu krzepnięcia (ECT, *ecarin clotting time*) lub aPTT względem norm lokalnego laboratorium [190]. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) za marker wystarczający do podjęcia decyzji o leczeniu trombolitycznym u chorych stosujących przewlekłe dabigatran uznają aPTT [176]. Z kolei wytyczne Europejskiego Towarzystwa Rytmu Serca (EHRA, *European Heart Rhythm Association*) wskazują na wyższą czułość czasu trombinowego (TT, *thrombin time*) [178]. Dlatego rozsądne wydaje się dążenie do zwiększenia pewności o nieterapeutycznym stężeniu dabigatranu w surowicy krwi poprzez jednoczesne oznaczenie aPTT oraz TT lub dTT [1, 121, 182]. Ponadto w sytuacji, gdy aPTT i/lub TT są wydłużone lub też ostatnia dawka dabigatranu została przyjęta w ciągu 3 h poprzedzających pobranie próbki krwi (stężenie leku w surowicy może jeszcze narastać), jako opcję terapeutyczną pozwalającą na zastosowanie dożylnego leczenia trombolitycznego można rozważyć podanie specyficznego antidotum (idarucyzumab 5 g w 10-min. wlewie lub bolusie) [180, 186]. W polskiej ChPL preparatu idarucyzumabu (*Praxbind*®) jako jedno z głównych wskazań do podania leku wymienia się konieczność szybkiego odwrócenia działania przeciwzakrzepowego dabigatranu w razie „nieplanowanego zabiegu chirurgicznego lub zabiegów w trybie nagłym” [193]. Daje to podstawy do stosowania idarucyzumabu bezpośrednio przed wdrożeniem leczenia reperfuzyjnego, zwłaszcza mając na uwadze brzmienie oryginalnego dokumentu Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) („Emergency surgery/urgent procedures”) [194]. Andeksanet alfa będący antidotum dla inhibitorów czynnika Xa został w 2018 roku zarejestrowany do stosowania w zagrażających życiu lub niedających się kontrolować krwotokach związanych ze stosowaniem riwaroksabanu lub apiksabanu (na terenie Stanów Zjednoczonych od maja 2018 r., a wkrótce również w Europie) [195]. Nie rozważa się obecnie jego stosowania u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu jako leczenia poprzedzającego ewentualną dożylną trombolizę [196] (*Karolinska Stroke Update 2018*, dane nieopublikowane). Nie można jednak

wykluczyć, że to zagadnienie będzie podejmowane w przyszłości.

Przebyty udar mózgu w ciągu poprzedzających 3 miesięcy

Ograniczona ilość danych z badań, zwłaszcza badań prowadzonych z randomizacją i kontrolowanymi placebo, nie pozwala w sposób jednoznaczny określić, w jakich podgrupach pacjentów z wywiadem niedawno przebytego poprzedniego udaru niedokrwinnego mózgu ryzyko powikłań związanych z dożylnym leczeniem trombolitycznym przeważa nad jego korzyściami. Decyzje terapeutyczne wymagają dodatkowej ostrożności. Można jednak z dużą dawką prawdopodobieństwa uznać, że brak jest mocnych podstaw naukowych dla arbitralnie przyjętej granicy trzech miesięcy od czasu poprzedniego udaru [121, 131, 197].

Przebyty udar mózgu i współistniejąca cukrzyca

Żadne z dotychczasowych badań klinicznych z randomizacją dotyczących bezpieczeństwa i efektywności alteplazy w leczeniu udaru niedokrwinnego mózgu (z wyjątkiem IST-3) nie dawało możliwości włączania pacjentów z przebytym UM w wywiadzie i współistniejącą cukrzycą. Analiza podgrup z badania IST-3 wskazuje, że ani przebyty UM, ani cukrzyca nie modyfikują efektu dożylnego leczenia trombolitycznego [198]. Nie oznacza to wprost braku wpływu przebytego UM i współistniejącej cukrzycy na rokowanie. Jednak wyniki dużych badań obserwacyjnych, w tym również badania wykorzystującego grupę kontrolną pacjentów nieleczonych reperfuzyjnie, nie wskazują, by ta grupa chorych mogła nie odnosić korzyści z dożylnego leczenia trombolitycznego, pomimo najprawdopodobniej wyższego ryzyka transformacji krwotocznej ogniska zawałowego [128, 129, 131, 199, 200]. Natomiast wyniki subanalizy badania ENCHANTED nie sugerują, by pacjenci z przebytym udarem w wywiadzie, cukrzycą lub przebytym udarem ze współistniejącą cukrzycą w wywiadzie odnosili więcej korzyści z leczenia zredukowaną dawką alteplazy (0,6 mg/kg mc.) w porównaniu z dawką standardową [201].

Leczenie wewnątrznaczyniowe

Wprowadzenie

Od lat 80. ubiegłego wieku podejmowano próby leczenia endowaskularnego niedrożności dużych pni tętniczych w udarze niedokrwinnym mózgu [202–204]. Początkowo dotyczyły one celowanego dotętniczego podawania leków fibrynolitycznych.

REKOMENDACJA 2. Zalecenia dotyczące dożylnego leczenia alteplazą pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Zalecenia ogólne		
Dożylnie leczenie alteplazą powinno być zastosowane u każdego pacjenta spełniającego kryteria kwalifikacji, w sytuacjach niejednoznacznych posługując się opisanymi poniżej wskazówkami	Wysoka	Silny
Podstawowym wskazaniem do dożylnego leczenia alteplazą jest rozpoznanie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu jako głównej przyczyny stwierdzanych zaburzeń neurologicznych	Wysoka	Silny
Dożylnie leczenie trombolityczne polega na podaniu alteplazy (0,9 mg/kg rzeczywistej lub ewentualnie szacunkowej masy ciała pacjenta, maksymalnie 90 mg). Dziesięć procent całkowitej dawki należy podać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, a pozostałe 90% w trwającym 60 min ciągłym wlewie dożylnym	Wysoka	Silny
Istnieje silna negatywna zależność pomiędzy czasem, jaki upłynął od momentu zachorowania a skutecznością kliniczną alteplazy. Zaleca się dążenie do maksymalnego skrócenia czasu pomiędzy wystąpieniem objawów a rozpoczęciem trombolizy	Wysoka	Silny
Czas od przybycia pacjenta do szpitala do podania bolusa alteplazy powinien być możliwie jak najkrótszy. Co najmniej połowa pacjentów powinna otrzymać leczenie w ciągu 60 min od dotarcia do szpitala (optymalnie w ciągu 45 min)	Bardzo niska	Silny
Zaleca się ograniczenie do minimum zakresu badań pracownianych i laboratoryjnych pozwalającego na podjęcie w danym przypadku decyzji terapeutycznej. Zwłaszcza jeżeli wykonanie tych badań (m.in. spoczynkowego EKG i dodatkowych badań obrazowych) wiązałoby się z istotnym wzrostem opóźnienia	Średnia	Silny
Jedynymi badaniami laboratoryjnymi, których wyniki powinny być znane przed rozpoczęciem leczenia, są glikemia (u każdego pacjenta) oraz INR (u pacjenta z potwierdzonym lub możliwym przewlekłym stosowaniem VKA w wywiadzie) lub aPTT (u pacjenta otrzymującego heparyny niefrakcjonowane). Oznaczenie glikemii i INR można wykonać za pomocą testów paskowych z krwi włóśniczkowej	Średnia	Silny
Należy pobrać próbki krwi do badania morfologii krwi, badań biochemicznych i oceny układu krzepnięcia. Jednak, o ile nie wymaga tego sytuacja, nie należy odrzucać decyzji terapeutycznej do czasu uzyskania wyników	Niska	Silny
Wskazania/przeciwwskazania		
Objawy		
Zaleca się leczenie alteplazą, jeżeli deficyt neurologiczny utrzymuje się ≥ 30 min	Bardzo niska	Silny
Można rozważyć leczenie alteplazą w przypadku szybko ustępującego zespołu neurologicznego, o ile jego nasilenie w momencie rozpoczęcia trombolizy w ocenie lekarza lub pacjenta nadal stwarza zagrożenie niesprawnością	Bardzo niska	Słaby
Nie należy odrzucać decyzji terapeutycznej w oczekiwaniu na ewentualne dalsze ustępowanie objawów UM	Bardzo niska	Silny
Nie zaleca się leczenia rt-PA, jeżeli objawy kliniczne silnie sugerują krwotok podpa-jęczynówkowy, nawet w przypadku niepotwierdzenia obecności krwi w badaniu TK lub MR głowy	Bardzo niska	Silny
Czas od wystąpienia objawów		
Za czas zachorowania przyjmuje się moment wystąpienia objawów. Jeżeli nie jest on znany, za czas zachorowania należy przyjąć moment, kiedy pacjent po raz ostatni z całą pewnością był wolny od objawów	Wysoka	Silny
Zaleca się rutynowe stosowanie dożylnego leczenia rt-PA w ciągu pierwszych 3 h od wystąpienia objawów, tak szybko, jak to możliwe	Wysoka	Silny
Pomimo niższej efektywności zaleca się również rutynowe stosowanie dożylnego leczenia rt-PA w oknie terapeutycznym 3,0–4,5 h od wystąpienia objawów, tak szybko, jak to możliwe	Średnia	Silny
U chorych o niejasnym czasie zachorowania (zwłaszcza budzących się z objawami UM ze snu nocnego) można rozważyć leczenie alteplazą $\leq 4,5$ h od stwierdzenia objawów UM. Warunkiem koniecznym jest stwierdzenie w MR mózgu odpowiedzialnego za objawy ogniska ograniczenia dyfuzji, któremu nie odpowiada wyraźnie hiperintensywny sygnał w sekwencji FLAIR, a rozmiar wspomnianego ogniska nie przekracza 1/3 obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, 1/2 obszaru unaczynienia tętnicy przedniej mózgu ani 1/2 obszaru unaczynienia tętnicy tylnej mózgu	Średnia	Silny
Wiek		
Zaleca się rutynowe stosowanie dożylnego leczenia alteplazą bez górnej granicy wieku	Wysoka	Silny

→

REKOMENDACJA 2 cd. Zalecenia dotyczące dożylnego leczenia alteplazą pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Niewielkie objawy neurologiczne		
Zaleca się leczenie alteplazą, jeżeli kliniczne objawy UM w ocenie lekarza lub pacjenta zagrażają wystąpieniem niepełnosprawności istotnej z perspektywy dotychczasowego funkcjonowania pacjenta, niezależnie od liczby punktów w NIHSS	Wysoka	Silny
Nie zaleca się leczenia alteplazą pacjentów bez stwierdzonego w badaniu klinicznym deficytu neurologicznego	Bardzo niska	Silny
Można ostrożnie rozważyć leczenie rt-PA, nawet jeżeli kliniczne objawy UM w ocenie lekarza lub pacjenta nie zagrażają wystąpieniem niepełnosprawności istotnej z perspektywy dotychczasowego funkcjonowania pacjenta	Niska	Słaby
Ciężki zespół neurologiczny		
Zaleca się leczenie alteplazą bez górnej granicy w NIHSS, o ile możliwe jest jego rozpoczęcie w ciągu pierwszych 3 h od zachorowania	Niska	Silny
Można ostrożnie rozważyć leczenie alteplazą u pacjentów z bardzo ciężkim zespołem neurologicznym ocenionym na ≥ 25 pkt w NIHSS w oknie terapeutycznym 3,0–4,5 h od zachorowania, zwłaszcza jeżeli nie ma możliwości wykonania mechanicznej embolektomii	Niska	Słaby
Neuroobrazowanie		
Przed rozpoczęciem leczenia alteplazą konieczne jest wykluczenie wewnątrzczaszkowej obecności świeżej krwi za pomocą TK lub MR	Wysoka	Silny
Zaleca się rutynowe leczenie alteplazą w przypadku niestwierdzenia w TK mózgu wczesnych zmian niedokrwiennych (rozumianych jako hipodensja niewielka do umiarkowanej) lub też stwierdzenia obecności wczesnych zmian niedokrwiennych o niewielkim nasileniu i rozległości	Niska	Silny
Nie zaleca się leczenia alteplazą u pacjentów z rozległym obszarem ewidentnej hipodensji odzwierciedlającej nieodwracalne uszkodzenie mózgu	Średnia	Słaby
Można rozważyć leczenie rt-PA u pacjentów z wczesnymi zmianami niedokrwiennymi potwierdzonymi w TK (hipodensja niewielka do umiarkowanej) obejmującymi rozległy obszar mózgu	Niska	Słaby
Wcześniejszy stan funkcjonalny		
Należy rozważyć leczenie alteplazą u chorych uprzednio niesamodzielnych w zakresie czynności dnia codziennego lub z zespołem otępiennym, uwzględniając dotychczasowy stopień niesamodzielnosci, ciężkość UM i wynikającą z niego potencjalną progresję niesprawności oraz biorąc pod uwagę gorsze rokowanie tej grupy chorych bez względu na zastosowane leczenie	Niska	Słaby
Leczenie przeciwplatekcyjne		
Zaleca się leczenie alteplazą bez względu na wcześniejsze przyjmowanie leków przeciwplatekcyjnych (w tym podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej). Korzyści z leczenia trombolitycznego przeważają nad prawdopodobnie nieco podwyższonym ryzykiem wystąpienia objawowego krwotoku do mózgu	Średnia	Silny
Leczenie za pomocą VKA		
Zaleca się leczenie alteplazą u chorych stosujących VKA, o ile wartość INR wynosi $\leq 1,7$	Niska	Silny
Leczenie dabigatranem		
Zaleca się rutynowo leczenie alteplazą, o ile czas od przyjęcia ostatniej dawki dabigatranu wynosi ≥ 48 h, a pacjent nie ma zaawansowanej niewydolności nerek. W przeciwnym razie, o ile to możliwe, należy preferować pierwotną trombektomię mechaniczną	Niska	Silny
Należy rozważyć leczenie alteplazą u chorych przyjmujących dabigatran, o ile ostatnia dawka leku została przyjęta w ciągu poprzedzających 48 h lub czas od jej przyjęcia pozostaje niezany, a stężenie leku w surowicy krwi wynosi < 30 ng/ml; ostrożnie rozważyć, jeżeli stężenie leku we krwi wynosi 30–50 ng/ml	Niska	Silny
Należy rozważyć leczenie alteplazą u chorych przyjmujących dabigatran, o ile ostatnia dawka leku została przyjęta w ciągu ≤ 48 h lub czas jej przyjęcia jest niezany, a jednocześnie wartości aPTT i/lub TT/dTT mieszczą się w granicach norm lokalnego laboratorium	Niska	Słaby
Można rozważać leczenie alteplazą u pacjenta stosującego dabigatran z wydłużonym aPTT lub wydłużonym TT/dTT, o ile przed rozpoczęciem trombolizy podany zostanie idarucizumab (5 g w 10-min. wlewie lub bolusie)	Bardzo niska	Słaby



REKOMENDACJA 2 cd. Zalecenia dotyczące dożylnego leczenia alteplazą pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Leczenie riwaroksabanem lub apiksabanem		
Zaleca się rutynowo leczenie alteplazą, o ile czas od przyjęcia ostatniej dawki ksabanu wynosi ≥ 48 h, a pacjent nie ma zaawansowanej niewydolności nerek. W przeciwnym razie, o ile to możliwe, należy preferować pierwotną trombektomię mechaniczną	Niska	Silny
Należy rozważyć leczenie alteplazą u chorych przyjmujących ksabany, o ile ostatnia dawka leku została przyjęta w ciągu ≤ 48 h lub czas od jej przyjęcia pozostaje nieznan, a stężenie leku w surowicy krwi wynosi < 30 ng/ml; ostrożnie rozważyć, jeśli mieści się w przedziale 30–50 ng/ml	Niska	Silny
Można rozważyć leczenie alteplazą u chorych przyjmujących ksabany, o ile ostatnia dawka leku została przyjęta w ciągu ≤ 48 h lub czas od jej przyjęcia pozostaje nieznan, a jednocześnie aktywność anty-Xa oznaczona za pomocą swoistego testu ilościowego wynosi $< 0,5$ j./ml	Niska	Słaby
Leczenie heparynami		
Nie zaleca się leczenia alteplazą u chorych otrzymujących heparyny niefrakcjonowane, jeżeli ich ostatnia dawka była podana w ciągu ≤ 48 h, a aPTT jest wydłużony powyżej górnej normy lokalnego laboratorium	Wysoka	Silny
Nie zaleca się leczenia alteplazą u osób przyjmujących heparyny drobnocząsteczkowe w dawce terapeutycznej, jeżeli czas od przyjęcia ostatniej dawki wynosi < 24 h	Bardzo niska	Słaby
Wyniki badań laboratoryjnych krwi		
Nie zaleca się leczenia alteplazą w przypadku skazy krwotocznej	Niska	Silny
Nie zaleca się leczenia alteplazą w przypadku liczby płytek krwi < 100 K/ μ l, wartości aPTT > 40 s, PT > 15 s lub INR $> 1,7$ bez względu na przyczynę	Niska	Słaby
Z uwagi na wyjątkowo niskie ryzyko przypadkowego wykrycia niezdiagnozowanej wcześniej koagulopatii, w pełni uzasadnione jest rozpoczynanie leczenia alteplazą przed uzyskaniem informacji o liczbie płytek krwi, wartości aPTT, PT i INR, o ile dane z wywiadu, jakimi w momencie podejmowania decyzji terapeutycznej dysponuje lekarz, nie wskazują na istotne ryzyko koagulopatii. Po uzyskaniu wyników badań laboratoryjnych należy niezwłocznie zweryfikować zasadność kontynuowania wlewu, zwłaszcza w przypadku trombocytopenii < 100 K/ μ l	Niska	Silny
Zaleca się rutynowe stosowanie dożylnego leczenia alteplazą u pacjentów z glikemią w zakresie 50–400 mg/dl	Wysoka	Silny
Można ostrożnie rozważyć leczenie alteplazą u pacjentów z glikemią < 50 mg/dl, o ile nasilone objawy UM utrzymują się pomimo uzyskania normalizacji stężenia glukozy we krwi. Zwłaszcza w przypadku stwierdzenia niedrożności dużego pnia tętniczego zaopatrującego obszar odpowiedzialny za zespół neurologiczny	Bardzo niska	Słaby
Należy rozważyć leczenie alteplazą u pacjentów z glikemią > 400 mg/dl, o ile zespół neurologiczny utrzymuje się pomimo zastosowania adekwatnego dożylnego leczenia insuliną (bolus z następowym wlewem dożylnym)	Niska	Słaby
Ciepłota ciała		
Zaleca się rutynowe leczenie alteplazą chorych z ciśnieniem tętniczym $< 185/110$ mm Hg. W przypadku wyższych wartości należy obniżyć ciśnienie za pomocą krótkodziałających dożylnych leków hipotensyjnych. Dopuszcza się jednoczesne stosowanie alteplazy i dożylnych leków hipotensyjnych	Wysoka	Silny
Ciepłota ciała $< 180/105$ mm Hg powinno być utrzymane przez kolejne 24 h	Wysoka	Silny
Przebyte udary niedokrwiennego mózgu		
Należy rozważyć leczenie alteplazą u pacjentów z przebytym udarem niedokrwiennym mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy w wywiadzie, biorąc pod uwagę m.in. upływ czasu od poprzedniego udaru, rozległość ogniska zawałowego, rezydualny zespół neurologiczny, stopień samodzielności pacjenta, głębokość nowego deficytu neurologicznego oraz czas od wystąpienia objawów do ewentualnego rozpoczęcia leczenia trombolitycznego	Niska	Słaby
Należy rozważyć zastosowanie dożylnego leczenia alteplazą u pacjentów z przebytym udarem niedokrwiennym mózgu i współistniejącą cukrzycą w wywiadzie, biorąc pod uwagę gorsze rokowanie niż w innych grupach chorych bez względu na zastosowane leczenie	Niska	Słaby
Przebyte krwawienia wewnątrzczaszkowe i urazy głowy		
Nie zaleca się leczenia alteplazą u chorych z wywiadem przebitego w ciągu ostatnich 3 miesięcy krwawienia wewnątrzczaszkowego	Niska	Silny



REKOMENDACJA 2 cd. Zalecenia dotyczące dożylnego leczenia alteplazą pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Można rozważyć leczenie alteplazą osób z wywiadem krwawienia wewnątrzczaszkowego > 3 miesięcy, o ile przyczyna krwawienia została usunięta	Bardzo niska	Słaby
Przebyte krwawienia pozaczaszkowe		
Zaleca się rutynowe leczenie alteplazą w przypadku braku istotnego klinicznie krwawienia (m.in. z przewodu pokarmowego lub układu moczowego) w ciągu ostatnich 3 miesięcy	Średnia	Silny
Można rozważyć leczenie alteplazą osób z wywiadem zagrażającego życiu krwawienia w ciągu ostatnich 3 miesięcy, o ile jego przyczyna została usunięta	Bardzo niska	Słaby
Można ostrożnie rozważyć leczenie alteplazą w przypadku istotnego klinicznie krwawienia z przewodu pokarmowego lub układu moczowego, które miało miejsce w ciągu poprzedzających 1–3 miesięcy	Bardzo niska	Słaby
Nie zaleca się leczenia alteplazą w przypadku istotnego klinicznie krwawienia z przewodu pokarmowego lub układu moczowego w ciągu ostatniego 1 miesiąca	Niska	Słaby
Przebyte zabiegi		
Nie zaleca się leczenia alteplazą w przypadku przebitego w ciągu ostatniego 1 miesiąca dużego zabiegu chirurgicznego lub rozległego urazu niedotycznego głowy	Niska	Silny
Można ostrożnie rozważyć leczenie alteplazą w przypadku przebitego w ciągu ostatnich 1–3 miesięcy dużego zabiegu chirurgicznego lub rozległego urazu niedotycznego głowy	Niska	Słaby
Należy rozważyć leczenie alteplazą w przypadku przebitego w ciągu ostatniego 1 miesiąca niewielkiego zabiegu chirurgicznego	Niska	Słaby
Nie zaleca się leczenia alteplazą w przypadku przebitego w ciągu ostatnich 3 miesięcy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (np. zabieg neurochirurgiczny, stłuczenie mózgu) lub poważnego urazu głowy	Niska	Silny
Nie zaleca się leczenia alteplazą w przypadku nakłucia niepodającego się uciskowi naczynia tętniczego w wywiadzie (np. tętnica szyjna lub tętnica podobojczykowa) w ciągu ostatnich 7 dni	Niska	Słaby
Nie zaleca się leczenia alteplazą w ciągu ostatnich 7 dni po nakłuciu lędźwiowym	Bardzo niska	Słaby
Należy rozważyć leczenie alteplazą jatrogennego UM, do którego doszło podczas wykonywania innej procedury wewnątrznaczyniowej	Niska	Słaby
Tętniak mózgu		
Nie zaleca się leczenia alteplazą w przypadku obecności niepękniętego tętniaka mózgu > 10 mm lub przebitego krwawienia z pękniętego tętniaka, który nie został następnie wyłączony z krążenia	Niska	Słaby
Należy rozważyć leczenie alteplazą w przypadku obecności niepękniętego tętniaka mózgu ≤ 10 mm	Niska	Słaby
Można rozważyć leczenie alteplazą w przypadku obecności wyłączonego uprzednio z krążenia tętniaka o dowolnym rozmiarze, nawet jeżeli był w przeszłości pęknięty	Bardzo niska	Słaby
Ostre schorzenia towarzyszące		
Należy rozważyć leczenie alteplazą u pacjenta z towarzyszącym świeżym zawałem serca. Po zastosowaniu leczenia reperfuzyjnego mózgu pacjent w drugiej kolejności powinien przejść zabieg koronarografii z ewentualną implantacją stentu	Niska	Silny
Nie zaleca się leczenia alteplazą w przypadku aktywnego ostrego zapalenia trzustki	Niska	Słaby
Pozostałe choroby towarzyszące		
Nie zaleca się leczenia alteplazą w przypadku ciężkiej choroby wątroby z jej niewydolnością manifestującą się PT i/lub aPTT wydłużonymi powyżej górnej granicy normy lokalnego laboratorium	Niska	Silny
Nie zaleca się leczenia alteplazą w przypadku obecności nowotworu o wysokim ryzyku krwawienia	Niska	Słaby
Nie zaleca się rutynowego leczenia alteplazą w przypadku współistnienia patologii wewnątrzmoźgowej mogącej istotnie zwiększyć ryzyko krwotoku (nie dotyczy oponiaków, nerwiaków osłonkowych i malformacji naczyniowych)	Niska	Silny
Można ostrożnie rozważyć leczenie alteplazą w przypadku niektórych innych guzów mózgu (np. niebędących oponiakami lub nerwiakami osłonkowymi i malformacjami naczyniowymi) lub niepękniętych malformacji naczyniowych	Niska	Słaby
Należy rozważyć leczenie alteplazą u pacjentów z oponiakami lub nerwiakami osłonkowymi	Niska	Słaby



REKOMENDACJA 2 cd. Zalecenia dotyczące dożylnego leczenia alteplazą pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Można ostrożnie rozważyć leczenie alteplazą w przypadku potwierdzonej endoskopowo w ciągu ostatnich 3 miesięcy aktywnej choroby wrzodowej żołądka/dwunastnicy, zylaków przelyku, tętniaka lub malformacji tętniczo-żylnych o lokalizacji pozamózgowej, o ile nie współistnieje aktywne krwawienie	Bardzo niska	Słaby
Nie zaleca się leczenia alteplazą w przypadku aktywnego bakteryjnego zapalenia wsierdza lub aktywnego zapalenia osierdza	Niska	Silny
Można rozważyć leczenie alteplazą osób z retinopatią krwotoczną (np. w przebiegu cukrzycy), biorąc pod uwagę ryzyko utraty wzroku	Bardzo niska	Słaby
Sytuacje szczególne dotyczące kobiet		
Można ostrożnie rozważyć leczenie alteplazą kobiet w ciąży nieobarczonej podwyższonym ryzykiem krwotoku wewnątrzmacicznego (w warunkach optymalnych po uprzedniej konsultacji ginekologicznej)	Niska	Silny
Nie zaleca się leczenia alteplazą ≤ 14 dni po porodzie siłami natury	Niska	Słaby
Należy rozważyć leczenie alteplazą u kobiet w trakcie menstruacji, zwłaszcza jeżeli krwawienie nie jest obfite	Niska	Słaby

EKG — elektrokardiogram; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; VKA (*vitamin K antagonist*) — antagonisty witaminy K; aPPT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; UM — udar mózgu; rt-PA (*recombinant tissue plasminogen activator*) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu; TK — tomografia komputerowa; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny; FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) — sekwencja inwersji i powrotu; TT (*thrombin time*) — czas trombinowy; dTT (*diluted thrombin time*) — czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu; NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) — Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy

W latach 90. i na początku obecnego stulecia prowadzono szereg niewielkich kontrolowanych badań klinicznych dotyczących fibrynolizy dotętniczej z zastosowaniem urokinazy i prourokinazy, które wykazały skuteczność w uzyskiwaniu radiologicznej rekanalizacji niedrożnej tętnicy środkowej mózgu, korzystny wpływ na rokowanie kliniczne po 3 miesiącach i zmniejszenie deficytu neurologicznego [205–207].

Z kolei na początku XXI wieku zaczęły pojawiać się doniesienia o zastosowaniu mechanicznej trombektomii w udarze niedokrwiennym mózgu (system MERCI® oraz pozostałe systemy I generacji). Pierwsze kontrolowane badania kliniczne z randomizacją dotyczące leczenia wewnątrznaczyniowego (zarówno trombektomia, jak i tromboliza dotętnicza) nie wykazały jego wyższości nad najlepszym możliwym leczeniem farmakologicznym, w tym trombolizą dożylną [208]. Nie wykazano również, aby trombektomia jako terapia dodana do trombolizy dożylniej zwiększała szanse na dobre rokowanie kliniczne [209, 210].

Dopiero badania z zastosowaniem systemów II generacji, opartych na budowie stentu mózgowego (tzw. *stent-retriever*) lub służących do odsysania skrzepliny dowiodły, że trombektomia mechaniczna jest najskuteczniejszą metodą leczenia pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu wynikającym z niedrożności dużej tętnicy domózgowej [211–213].

Trombektomia

Systemy do trombektomii

W ostatnich badaniach klinicznych z randomizacją (*Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands* [MR CLEAN], *the Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times* [ESCAPE], *Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits — Intra-Arterial* [EXTEND IA], *Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment Trial* [SWIFT PRIME], *Randomized Trial of Revascularization With the Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion* [REVASCAT], *Thrombectomie des Artères Cerebrales* [THRACE], *The Pragmatic Ischaemic Thrombectomy Evaluation* [PISTE]) wykazano, że zastosowanie trombektomii w udarze niedokrwiennym mózgu znamienne częściej pozwala na uzyskanie rekanalizacji niedrożnego naczynia oraz zwiększa szanse na uniknięcie zgonu lub niesamodzielności 90 dni po udarze [214–220]. W większości tych badań klinicznych posługiwano się głównie lub wyłącznie *stent-retrieverami*. Jedynym prowadzonym wówczas badaniem z zastosowaniem wyłącznie systemów aspiracyjnych było badanie *The Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbra System's Safety and Effectiveness in*

the Treatment of Acute Stroke (THERAPY), które zakończono przed czasem ze względów etycznych (tj. po opublikowaniu pozytywnych wyników badania MR CLEAN), nie wykazując przewagi aspiracji nad dożylnym leczeniem trombolitycznym [221]. Jednak w przeprowadzonym w późniejszym czasie badaniu klinicznym *The Contact Aspiration vs Stent Retriever for Successful Revascularization* (ASTER) wykazano równoważność systemów aspiracyjnych i stent-retrieverów jako systemów pierwszego wyboru w trombektomii, zarówno w odniesieniu do rekanalizacji, jak i skuteczności klinicznej [213].

Czas od wystąpienia objawów

Badania kliniczne MR CLEAN, SWIFT PRIME, EXTEND IA i PISTE zakładały rozpoczęcie zabiegu w ciągu 6 h od wystąpienia objawów [214, 217, 218, 220]. Z kolei w badaniu REVASCAT przyjęto okno czasowe wynoszące 8 h, a w badaniu ESCAPE — 12 h [216, 219]. Krótsze okno czasowe, wynoszące 5 h, zastosowano jedynie w badaniu THRACE [215]. W metaanalizie powyższych badań z wyłączeniem PISTE wykazano, że trombektomia znacząco zwiększa szansę na uzyskanie pełnej sprawności (0–1 pkt. w mRS; 26,9% v. 12,9%) oraz samodzielności (0–2 pkt. w mRS; 46,0% v. 26,5%). Rekanalizację po zabiegu, zdefiniowaną jako TICI 2b lub 3 (czyli uzyskanie wypełnienia $\geq 50\%$ obszaru naczyniowego zajętej tętnicy lub pełny powrót przepływu dystalnie od zwężenia — patrz rozdział dotyczący obrazowania), uzyskano w 71% przypadków [222]. Nie oceniano częstości rekanalizacji w grupie kontrolnej, gdyż nie we wszystkich badaniach protokół zakładał radiologiczną kontrolę drożności naczyń. W poszczególnych badaniach odsetek ten wynosił 31–40% [222].

Wytyczne towarzystw europejskich i amerykańskich są zgodne, że w ramach kwalifikacji do trombektomii mechanicznej w 6-godzinny oknie terapeutycznym nie ma potrzeby wykonywania dodatkowych badań dyfuzji i perfuzji MR lub perfuzji TK [1, 223]. Badania te mogą dać jednak możliwość kwalifikacji chorych z przekroczonym standardowym oknem terapeutycznym, czego dowiodły niedawno opublikowane badania DAWN (okno terapeutyczne 6–24 h) i DEFUSE-3 (okno terapeutyczne 6–16 h) [28, 224]. W badaniu DAWN podstawą kwalifikacji był *mismatch* kliniczno-radiologiczny, to jest stosunkowo ciężki deficyt neurologiczny (≥ 10 punktów w skali NIHSS) przy jednocześnie niewielkim ognisku

restrykcji dyfuzji, odpowiadającym martwicy niedokrwiennej widocznym w DWI lub obniżony CBF w perfuzji TK, również odpowiadający martwicy niedokrwiennej [28].

Z kolei w badaniu DEFUSE-3 podstawą kwalifikacji była obecność mismatchu DWI/PWI w MR lub obniżonego CBF do wydłużonego czasu do uzyskania maksymalnego przepływu (Tmax) w perfuzji TK. Ognisko widoczne w DWI i CBF określono jako obszar mózgu objęty martwicą niedokrwinną, natomiast deficyt PWI i wydłużenie TTP zdefiniowano jako deficyt perfuzji, czyli części, która pomimo niedokrwienia nie uległa jeszcze martwicy, ale może jej ulec w przypadku braku reperfuzji [224].

W obu badaniach wspomniane obszary były oceniane z pomocą komercyjnego oprogramowania do automatycznej analizy danych obrazowych iRAPID. Istnieją jednak również inne komercyjne narzędzia o podobnych możliwościach analitycznych (Olea, Viz.ai).

W kryteriach kwalifikacji do badania DAWN zakładano jeden z trzech poniższych wariantów:

- wiek 80 lat i więcej, wynik w NIHSS 10 lub więcej pkt. i objętość ogniska martwicy niedokrwiennej poniżej 21 ml;
- wiek poniżej 80 lat, wynik w NIHSS 10 lub więcej pkt. i objętość ogniska martwicy niedokrwiennej poniżej 31 ml;
- wiek poniżej 80 lat, wynik w NIHSS 20 lub więcej pkt. i objętość ogniska martwicy niedokrwiennej 31–51 ml.

We wszystkich grupach stwierdzono, że zastosowanie trombektomii wiąże się ze znamienym wzrostem odsetka pacjentów samodzielnych (0–2 pkt. w mRS) po 90 dniach (łącznie 49% v. 13%) przy braku wzrostu ryzyka krwotoku wewnątrzczaszkowego. Odsetek rekanalizacji (TICI 2b–3) w grupie poddanej trombektomii wynosił 84% [28].

W badaniu DEFUSE-3 zakładano łączne spełnienie wszystkich poniższych kryteriów kwalifikacji:

- objętość ogniska martwicy niedokrwiennej (określone jako przepływ mózgowy krwi w perfuzji TK poniżej 30% lub widoczne ognisko w DWI/MR) wynosząca mniej niż 70 ml;
- współczynnik obszaru deficytu perfuzji ($T_{max} > 6$ s) do obszaru martwicy niedokrwiennej wynoszący co najmniej 1,8;
- objętość mismatchu, deficytu perfuzji i martwicy niedokrwiennej (odzwierciedla rejon niedokrwiony, który potencjalnie może zostać odratowany przy skutecznej reperfuzji) wynoszący co najmniej 15 ml.

Stwierdzono, że pacjenci poddawani trombektomii istotnie częściej uzyskiwali samodzielność (0–2 pkt. w mRS) po 90 dniach (45% v. 17%), z tendencją do zmniejszenia umieralności (14% v. 26%), przy niezwiększonym ryzyku krwotoku wewnątrzczaszkowego. Odsetek rekanalizacji (TICI 2b–3) w grupie poddanej trombektomii wynosił 76% [224].

Do czasu uzyskania wyników badań z randomizacją brak jest wystarczających podstaw, by móc rekomendować posługiwanie się obrazowaniem krążenia obocznego lub mismatchem DWI-FLAIR w celu kwalifikacji do trombektomii powyżej 6 h od zachorowania (*Karolinska Stroke Update 2018*, dane niepublikowane).

Stan kliniczny

W większości dotychczas zakończonych kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją za kryterium włączenia do badania przyjmowano pełną sprawność pacjenta przed zachorowaniem (0–1 pkt. w mRS). Jednak późniejsze badania obserwacyjne pokazują, że leczenie pacjentów z niepełnosprawnością średniego stopnia (2–4 pkt. w mRS) przynosi korzyść w postaci braku progresji niepełnosprawności [225]. Nie należy również dyskwalifikować pacjentów, u których niesamodzielność poprzedzająca UM ma charakter czasowy lub jest potencjalnie odwracalna.

Dane z badań i dotychczasowe doświadczenie nie dają podstaw do sformułowania absolutnych kryteriów wstępnej kwalifikacji do trombektomii. Protokoły poszczególnych badań dopuszczały włączanie pacjentów z minimalną liczbą punktów w NIHSS w granicach 0–10 oraz maksymalną liczbą punktów wynoszącą 25 lub więcej [214–220].

Najważniejsze jest trafne wysunięcie podejrzenia niedrożności dużego pnia tętniczego, na podstawie którego przeprowadza się nieinwazyjne badanie radiologiczne naczyń. Im cięższy zespół neurologiczny, tym wyższe prawdopodobieństwo niedrożności naczynia. Wyniki badań pokazują, że szanse te są największe w przypadku zespołów neurologicznych ocenionych na co najmniej 10 punktów w skali NIHSS [226, 227]. Z kolei w zespołach ocenianych na poniżej 6 punktów w skali NIHSS prawdopodobieństwo niedrożności jest bardzo niewielkie [228].

Ze względu na powyższe, u pacjentów z mniej nasilonymi deficytami neurologicznymi rozsądne wydaje się uwzględnienie w procesie decyzyjnym ewentualnej obecności hyperdensyjnego sygnału tętniczego w przeglądowym badaniu TK i w przypadku jego obecności — rozważenie wykonania

nieinwazyjnego badania naczyń celem potwierdzenia lub wykluczenia niedrożności.

Tromboliza dożylna

Większość kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją dotyczących trombektomii prowadzono wśród pacjentów z niedrożnością dużych pni tętniczych, u których warunkiem koniecznym w procesie kwalifikacji było wcześniejsze zastosowanie dożylnego leczenia trombolitycznego [214, 215, 217, 218, 221]. Nawet w badaniach, w których nie był to bezwzględny wymóg, 73–89% pacjentów otrzymało uprzednio rt-PA, ponieważ spełniali kryteria dożylnego leczenia trombolitycznego [216, 219, 220].

Wyniki mniejszych badań kontrolowanych oraz metaanaliz badań klinicznych pokazują, że dożylnie podanie alteplazy może zwiększać odsetek skutecznych udrożeń, zwiększać szanse na uzyskanie samodzielności po 3 miesiącach, zmniejszać śmiertelność oraz skracać czas trwania zabiegu poprzez obniżenie liczby prób udrożeń koniecznych do jej uzyskania [229–231]. Bardzo istotny jest również fakt, że uprzednie dożylnie leczenie trombolityczne nie zwiększa ryzyka objawowych krwotoków śródmózgowych po trombektomii, a przy zoptymalizowanej logistyce nie wpływa również w sposób istotny na opóźnienie rozpoczęcia zabiegu.

Lokalizacja udaru

Wszystkie dotychczas opublikowane kontrolowane badania kliniczne z wyjątkiem THRACE prowadzono wśród pacjentów z niedrożnością dużego pnia tętniczego w rejonie przedniej części krążenia mózgowego (dorzecze tętnic szyjnych wewnętrznych), w związku z czym pewne jest, że przy tej lokalizacji zatoru trombektomia mechaniczna w sposób bezpieczny znacząco zwiększa szanse na uniknięcie niesprawności [214–220]. Pewność ta dotyczy zwłaszcza grupy pacjentów z niezbyt rozległym obszarem mózgu objętym niedokrwieniem widocznym już w postaci dyskretnej hipodensji w badaniu TK (ocenionym na ≥ 6 pkt. w ASPECTS; patrz rozdział dotyczący obrazowania). Niewielka liczba uczestników badań z randomizacją o rozleglejszym obszarze wczesnych zmian niedokrwiniennych (< 6 pkt. w ASPECTS) utrudnia formułowanie kategoriycznych wniosków. Wiadomo, że pacjenci oceniani na mniej niż 6 punktów w skali ASPECTS mają gorsze rokowania bez względu na stosowane leczenie. Nie wykazano natomiast, by zanikał u nich korzystny

efekt trombektomii. Dlatego obecnie brakuje mocnych podstaw do posługiwania się skalą ASPECTS jako bezwzględny kryterium kwalifikacji lub dyskwalifikacji z leczenia wewnątrznaczyniowego [15]. Należy jednak zaznaczyć, że skala ASPECTS umożliwia porównywanie wyników uzyskiwanych w różnych populacjach, a ocena TK z jej użyciem powinna poprzedzać ostateczną kwalifikację do trombektomii.

Nie opublikowano dotychczas badań z randomizacją dotyczących tylnej części krążenia mózgowego (dorzecze tętnic kręgowych), które mogłyby jednoznacznie zweryfikować efektywność kliniczną trombektomii. Toczy się wprawdzie odrębne badanie BASICS, ale rekrutacja do niego przebiega bardzo powoli. Jednym z powodów powolnej rekrutacji jest rzadsze występowanie udarów z tylnego kręgu, a drugim względy etyczne. Pozbawianie potencjalnie skutecznej interwencji pacjentów z sięgającym 70% ryzykiem zgonu w przebiegu niedrożności tętnicy podstawnej postrzegane jest przez wielu klinicystów jako zachowanie nieetyczne [232, 233]. Była to jedna z głównych przyczyn niesprecyzowania wniosków z badania BEST, którego wstępne wyniki ogłoszono w październiku 2018 roku podczas *World Stroke Congress 2018*.

Systematyczny przegląd piśmiennictwa pokazuje zresztą, że zastosowanie trombektomii pozwala uzyskać istotnie wyższy odsetek rekanalizacji (TICI 2b–3) w porównaniu z zastosowaniem trombolizy dożylniej lub dotętnicznej (91% v. 71%) [234]. Sukces angiograficzny przekłada się również na znamienne większe szanse powrotu do pełnej samodzielności (35% v. 24%). W związku z powyższym należy uznać, że trombektomia może być stosowana w leczeniu ostrego udaru niedokrwionego z niedrożnością tętnicy podstawnej.

W zakończonych dotychczas badaniach, ze względu na małe grupy pacjentów z niedrożnością proksymalnego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej, podawano w wątpliwość leczenie w takich przypadkach, gdyż pomimo pozytywnego trendu nie uzyskano istotności statystycznej. W badaniu SWIFT PRIME protokół nie dopuszczał wykonywania jednoczasowej angioplastyki i stentowania tętnicy szyjnej [217]. Jest to istotny problem, gdyż podwójna patologia dotyczy ponad 20% pacjentów kwalifikowanych do trombektomii [220, 235]. Badania kohortowe bez randomizacji pokazują, że leczenie podwójnych patologii za pomocą trombektomii z jednoczasową angioplastyką i implantacją stentu szyjnego pozwala na

uzyskanie efektu terapeutycznego podobnego do efektu leczenia pacjentów nieobciążonych taką patologią [235–238].

Rodzaj znieczulenia i ciśnienie tętnicze w trakcie zabiegu

We wcześniejszych badaniach porównawczych bez randomizacji sugerowano, że znieczulenie ogólne u pacjentów z ostrym udarem niedokrwionym mózgu leczonych wewnątrznaczyniowo wiąże się z gorszym rokowaniem. Jednak opublikowane niedawno badania SIESTA, *AnStroke* i GOLIATH wykazały brak istotnych różnic w odniesieniu do czasu trwania zabiegu i rokowania pomiędzy grupą chorych poddawanych trombektomii w znieczuleniu miejscowym i łagodnej analgesodacji oraz grupą chorych prowadzoną w znieczuleniu ogólnym [236, 239, 240]. O ile nie ma ogólnomedycznych wskazań do przeprowadzenia zabiegu w znieczuleniu ogólnym, decyzja o rodzaju znieczulenia powinna być pozostawiona operatorowi i anestezjologowi, z uwzględnieniem stanu klinicznego pacjenta (*Karolinska Stroke Update 2018*, dane nieopublikowane). Warto jednocześnie zaznaczyć, że we wspomnianych badaniach klinicznych posługiwano się szczegółowymi protokołami znieczulenia wykonywanego przez doświadczone zespoły anestezjologiczne.

Nie ma dostępnych badań klinicznych z randomizacją dotyczących monitorowania i optymalnych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów w trakcie trombektomii. W większości retrospektywnych badań nie wykazano wpływu wartości ciśnienia tętniczego w okresie okołozabiegowym na rokowanie. W jednym retrospektywnym badaniu stwierdzono, że hipotensja (skurczowe ciśnienie tętnicze < 140 mm Hg) wiązała się z gorszym rokowaniem [241, 242].

W analizie *post-hoc* pacjentów poddanych trombektomii wykazano, że zarówno bardzo wysokie, jak i bardzo niskie wartości ciśnienia tętniczego wiążą się z gorszym rokowaniem. Z kolei w badaniu SIESTA spadki ciśnienia nie wpływały na wczesne i późne rokowanie pacjentów poddawanych trombektomii [243].

Podsumowując, bez względu na rodzaj znieczulenia należy starać się unikać zbyt wysokiego oraz zbyt niskiego ciśnienia tętniczego.

Trombektomia u pacjentów z podwójną patologią

W badaniu klinicznym MR CLEAN podwójna patologia (tzn. niedrożność lub krytyczne zwężenie proksymalnego odcinka tętnicy szyjnej

wewnętrznej oraz niedrożność dystalnego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej) występowała u 29% chorych [221].

W metaanalizie HERMES, obejmującej wszystkie kontrolowane badania kliniczne z randomizacją wykazano, że trombektomia u pacjentów z podwójną patologią wiąże się z ponad dwukrotnie większą szansą na odzyskanie pełnosprawności po 90 dniach od udaru [222].

Istotną kwestią jest to, czy u wyżej wymienionych chorych należy wykonywać wyłącznie trombektomię, czy jednocześnie angioplastykę, angioplastykę z implantacją stentu lub endarterektomię tętnicy szyjnej wewnętrznej, oraz którą niedrożność (proksymalną czy dystalną) udrażniać jako pierwszą.

Wyniki metaanalizy wszystkich badań, w których podawano trombolizę dożylną i wykonywano trombektomię, nie wykazały istotnych różnic w śmiertelności, niesprawności przy wypisaniu i ryzyku ukrwotoczenia pomiędzy grupami leczonymi samą angioplastyką, angioplastyką z implantacją stentu szyjnego oraz grupą bez interwencji na tętnicy szyjnej [244]

W wieloośrodkowym rejestrze wykazano, że zastosowanie terapii przeciwzakrzepowej podczas implantacji stentu w trakcie zabiegu trombektomii w porównaniu z samą trombektomią pozwala na uzyskanie istotnie wyższego odsetka rekanalizacji (83% v. 60%) i wyższego odsetka osób samodzielnych po 90 dniach (58% v. 42%). Obserwowano również nieznamienny trend w kierunku mniejszej śmiertelności po 90 dniach (9% v. 17%) przy niezwiększonym ryzyku objawowych krwotoków do mózgu. Jako leczenie przeciwzakrzepowe dopuszczano każdą terapię stosowaną zwyczajowo w danym ośrodku (ASA, antagoniści receptora glikoprotein [GP] IIb/IIIa, heparyna lub kłopidogrel podawany doustnie). Samo stentowanie lub angioplastyka nie wykazywały istotnej przewagi nad odstąpieniem od interwencji na tętnicy szyjnej [245].

Wyniki mniejszych obserwacyjnych badań wskazują na dobrą skuteczność i bezpieczeństwo stentowania wykonanego w trybie odroczonego, po wykluczeniu krwawienia wewnątrzczaszkowego po trombektomii. Podczas trombektomii wykonuje się wówczas wyłącznie angioplastykę, a implantację stentu przeprowadza się w terminie późniejszym, po standardowym przygotowaniu przeciwplatekcyjnym [246].

W innej metaanalizie wykazano, że kolejność leczenia zmian proksymalnej i dystalnej niedroż-

ności nie ma znaczenia [247]. Dlatego też oba podejścia są dopuszczalne.

W kolejnym badaniu udowodniono natomiast, że u pacjentów, u których zmiana w zewnątrzczaszkowym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej jest chirurgicznie dostępna, a ryzyko wtórnej niedrożności po trombektomii jest niskie, endarterektomia wykonana w trybie natychmiastowym wykazuje porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa ze skutecznością i bezpieczeństwem angioplastyki z implantacją stentu [248].

Niemniej, ze względu na trudniejszą dostępność do endarterektomii w trybie natychmiastowym po trombektomii oraz ograniczoną grupę kwalifikujących się pacjentów, leczeniem z wyboru powinna być angioplastyka z implantacją stentu szyjnego lub bez implantacji.

Osobnym problemem pozostaje leczenie pacjentów z udarem i podwójną patologią spowodowaną przez rozwarstwienie tętnicy szyjnej wewnętrznej. W wieloośrodkowym rejestrze wykazano, że pacjenci ci odnoszą takie same korzyści z trombektomii i jednoczesnej angioplastyki z implantacją stentu szyjnego, co pacjenci z podwójną patologią spowodowaną przez zmiany miażdżycowe [249].

Tromboliza dotętnicza

Wyniki badań klinicznych z randomizacją (PROACT, PROACT-2 i MELT) ujawniły, że podanie dotętnicze miejscowe leku fibrynolitycznego (prourokinaza i urokinaza) wiąże się z większym odsetkiem rekanalizacji i lepszym rokowaniem pacjentów w porównaniu z grupą nieleczoną [205–207]. Jednak w historycznie późniejszym badaniu SYNTHESIS, w którym oceniano bezpieczeństwo i efektywność leczenia wewnątrznaczyniowego (z dużą grupą leczonych trombolizą dotętniczną), nie wykazano korzyści w porównaniu ze standardowym dożylnym leczeniem za pomocą rt-PA [208]. Było to badanie prowadzone w 4,5-godzinym oknie czasowym.

Biorąc pod uwagę dużo większy odsetek rekanalizacji i krótszy czas trwania trombektomii, dotętnicze leczenie trombolityczne nie może być obecnie rekomendowane jako leczenie pierwszego rzutu.

Leczenie przeciwzakrzepowe w trakcie i po trombektomii

Obecnie brakuje danych dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego w okresie okołozabiegowym. Autorzy metaanalizy dotyczącej tego za-

gadnienia wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań [250]. Jeśli chodzi o włączenie leków przeciwzakrzepowych po trombektomii to należy stosować je zgodnie ze standardami wdrażania leczenia przeciwplatekowego po leczeniu reperfuzyjnym, czyli wykluczając uprzednio krwawienia wewnątrzczaszkowe w badaniu neuroobrazowym. Wspomniane leczenie zazwyczaj powinno być wdrożone w ciągu 24–48 h po wystąpieniu objawów.

Kwalifikacje personelu wykonującego trombektomię

W badaniach klinicznych nie precyzowano kwalifikacji personelu wykonującego mechaniczną trombektomię. W większości z nich wymagano jednak, aby przynajmniej część personelu miała doświadczenie w wykonywaniu procedur wewnątrznaczyniowych na naczyniach mózgowych [223]. Wytyczne opracowane łącznie przez główne towarzystwa naukowe zajmujące się neuroradiologią interwencyjną i problematyką udaru określają, że procedury trombektomii powinny być domeną specjalistów radiologii, neurologii lub neurochirurgii po odbyciu stosownego szkolenia. Wytyczne precyzują również, że lekarze innych specjalności posiadający doświadczenie w leczeniu endowaskularnym powinni dodatkowo odbyć szkolenie z neurologii klinicznej, neuroradiologii diagnostycznej i interwencyjnej ze szczególnym uwzględnieniem leczenia UM. Takie szkolenie powinno trwać co najmniej rok [251–254].

Profilaktyka i leczenie powikłań neurologicznych

Obrzęk mózgu

Wystąpienie zlokalizowanych zmian obrzękowych mózgu jest zjawiskiem typowym dla ostrego UM. Obrzęk ma charakter głównie cytotoksyczny, rozpoczyna się już w ciągu pierwszych minut krytycznej hipoperfuzji i jest widoczny jako ograniczenie dyfuzji w badaniu MR. Swoje maksimum osiąga zazwyczaj 3–4 dni po udarze. Jednak szybka perfuzja ogniska zawałowego może znacznie przyspieszyć ten proces [122, 255].

Objawy obrzęku zależą od lokalizacji ogniska zawałowego, jego objętości, wieku pacjenta i stopnia atrofii mózgu [122, 255]. Wtórny do obrzęku wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego może prowadzić do gwałtownego pogorszenia stanu neurologicznego, a w przypadku efektu masy powodującego wgłobienie — stanowić bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta już w ciągu pierwszych 24–48 h od wystąpienia udaru [255, 256]. Na wystąpienie klinicznie jawnego obrzęku szczególnie

narażeni są pacjenci z rozległym udarem półkulkowym lub zawałem w tylnym dole czaszki. Jeżeli opisywana powyżej patologia dotyczy całego lub niemal całego obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu (obejmując przynajmniej częściowo struktury głębokie) mówimy wówczas o „złośliwym obrzęku” [255, 257]. Złośliwy obrzęk dotyka 2–8% pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, rozwija się w ciągu pierwszego tygodnia i w naturalnym przebiegu obarczony jest ryzykiem zgonu sięgającym 80% [255, 256].

Obecnie brakuje dowodów z badań z randomizacją potwierdzających korzystny wpływ na rokowanie którejkolwiek z klasycznych metod farmakoterapii wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Niemniej powszechnie uważa się, że u chorych zagrożonych wystąpieniem istotnego klinicznie obrzęku mózgu należy unikać hipertermii, znacznej hiperglikemii oraz podawania hiposmolalnych płynów infuzyjnych. Opcje terapeutyczne mogące mieć zastosowanie u chorych z cechami narastającego obrzęku obejmują: uniesienie głowy i tułowia do 30 stopni, stosowanie substancji osmotycznie czynnych (np. mannitol w dawce od 0,25 do 0,5 g/kg mc. podany dożylnie w czasie ponad 20 min zmniejsza ciśnienie wewnątrzczaszkowe i może być podawany co 6 h z maksymalną dawką dobową na poziomie 2 g/kg mc. lub stężony roztwór NaCl) oraz czasową kontrolowaną hiperwentylację (docelowo pCO₂ 30–34 mm Hg). Należy jednocześnie mieć na uwadze, że glikokortykoidy nie wykazują korzystnego wpływu na obrzęk cytotoksyczny. Niosą natomiast ryzyko poważnych działań niepożądanych (m.in. zaburzeń metabolicznych lub infekcji) i tym samym nie powinny być stosowane [1, 255–257].

Hemikraniektomia odbarczająca

W przypadku nieskuteczności leczenia zachowawczego objawiającej się pogarszającym się stanem klinicznym pacjenta, postępowaniem z wyboru jest dekompresja chirurgiczna [1, 23, 122, 257]. Zabieg wykonany standardowo w ciągu pierwszych 48 h od wystąpienia udaru powinien obejmować usunięcie pokrywy czaszki o średnicy co najmniej 12 cm (optymalnie 14–16 cm z zachodzeniem na środkowy dół czaszki) z durotomią [257].

Warto zaznaczyć, że od czasu opracowania poprzedniej edycji wytycznych Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (SChN PTN) opublikowane zostały wyniki kolejnych badań z randomizacją, przy-

REKOMENDACJA 3. Leczenie wewnątrznaczyniowe udaru niedokrwiennego mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Zalecenia ogólne		
Trombektomia mechaniczna z zastosowaniem systemów II generacji (stent-retrievery) lub systemów aspiracyjnych jest najskuteczniejszą metodą leczenia udaru w przebiegu niedrożności lub krytycznego zwężenia dużych tętnic z przedniego kręgu unaczynienia mózgu	Wysoka	Silny
Trombektomię mechaniczną należy rozważyć w przypadku niedrożności lub krytycznego zwężenia w tylnym kręgu unaczynienia (np. dotyczącym tętnicy podstawnej mózgu)	Średnia	Silny
Trombektomia powinna być wykonywana u pacjentów z niedrożnością lub krytycznym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej w odcinku zewnątrzczaszkowym, u których istnieje również niedrożność lub krytyczne zwężenie tętnicy wewnątrzczaszkowej (podwójna patologia)	Średnia	Silny
Pacjenci z podwójną patologią spowodowaną przez rozwarstwienie tętnicy szyjnej wewnętrznej odnoszą korzyści z trombektomii z ewentualną implantacją stentu do tętnicy szyjnej wewnętrznej	Średnia	Silny
U pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do trombektomii mechanicznej i dożylnego leczenia trombolitycznego należy w pierwszej kolejności rozpocząć leczenie trombolityczne. Leczenie trombolityczne nie powinno jednocześnie opóźnić rozpoczęcia trombektomii	Wysoka	Silny
Trombektomia mechaniczna jest zalecana jako metoda pierwszego rzutu u pacjentów niekwalifikujących się do dożylnego leczenia trombolitycznego (m.in. > 4,5 h od zachorowania lub przyjmujących NOAC lub VKA z INR > 1,7)	Wysoka	Silny
Im szybciej wykonany jest zabieg, tym większa szansa na dobre rokowanie pacjenta. Dlatego zabieg powinien być rozpoczęty w możliwie jak najkrótszym czasie od zachorowania	Wysoka	Silny
Rutynowo czas od wystąpienia objawów do rozpoczęcia zabiegu rozumianego jako nakłucie tętnicy udowej nie powinien być dłuższy niż 6 h	Wysoka	Silny
U wybranych pacjentów na podstawie dodatkowych kryteriów radiologiczno-klinicznych (zgodnie z protokołem badania DAWN) lub radiologicznych (zgodnie z protokołem badania DEFUSE-3) mechaniczna trombektomia może być uzasadniona w przedziale 6–24 h od czasu, kiedy pacjent był po raz ostatni widziany zdrowy	Średnia	Silny
Tromboliza dotętnicza nie powinna być stosowana jako metoda z wyboru w leczeniu wewnątrznaczyniowym udaru niedokrwiennego mózgu przebiegającego z niedrożnością dużych tętnic	Wysoka	Silny
Decyzja dotycząca kwalifikacji do zabiegu trombektomii mechanicznej powinna być podejmowana wspólnie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu UM i lekarza wykonującego zabieg	Średnia	Silny
Proces kwalifikacji		
Proces kwalifikacji do trombektomii mechanicznej powinien przebiegać jednocześnie z procesem kwalifikacji do dożylnego leczenia trombolitycznego. Nie należy odrzucać decyzji w oczekiwaniu na efekt leczenia alteplazą	Wysoka	Silny
W procesie kwalifikacji do trombektomii mechanicznej należy wykazać w nieinwazyjnym badaniu obrazowym niedrożność lub krytyczne zwężenie dużego pnia tętniczego	Wysoka	Silny
Pacjentów z ≥ 6 pkt. w NIHSS cechuje największe prawdopodobieństwo ostrej niedrożności dużej tętnicy mózgowej i w związku z tym należy wykonywać u nich nieinwazyjne badanie obrazowe tętnic domózgowych	Średnia	Silny
W przypadku dużej rozległości wczesnych zmian niedokrwiennych stwierdzanej w wykonanym podczas kwalifikacji do zabiegu badaniu neuroobrazowym (< 6 pkt. w skali ASPECTS) można rozważyć wykonanie trombektomii mechanicznej	Średnia	Silny
Trombektomia mechaniczna może być wykonywana bez względu na ciężkość zespołu neurologicznego mierzoną w NIHSS	Wysoka	Silny
Nie należy stosować górnej granicy wieku pacjenta	Wysoka	Silny
Nie należy rutynowo wykluczać pacjentów z niewielkim stopniem niesprawności przed zachorowaniem	Niska	Silny



REKOMENDACJA 3 cd. Leczenie wewnątrznaczyniowe udaru niedokrwinnego mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Postępowanie podczas zabiegu		
Trombektomia mechaniczna powinna być wykonywana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu wewnątrznaczyniowym chorób naczyń mózgowych, w tym w trombektomii mechanicznej (dotyczy to specjalistów z zakresu radiologii, neurologii i neurochirurgii). Lekarze innych specjalności powinni ukończyć dodatkowe szkolenie z neurologii klinicznej oraz neuroradiologii diagnostycznej i interwencyjnej	Średnia	Silny
Znieczulenie ogólne pacjenta do trombektomii nie pogarsza rokowania w porównaniu ze znieczuleniem miejscowym i analgesacją. Przyjęta dla danego zabiegu metoda znieczulenia nie powinna wpływać na opóźnienie wykonania zabiegu i nie powinna dopuszczać do niekontrolowanych spadków ciśnienia tętniczego (zwłaszcza przed uzyskaniem rekanalizacji)	Wysoka	Silny
U pacjentów z podwójną patologią można w trakcie zabiegu trombektomii wykonać angioplastykę tętnicy szyjnej z ewentualną implantacją stentu	Średnia	Silny
Pacjenci poddawani angioplastyce i stentowaniu zewnątrzczaszkowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej w trakcie trombektomii, powinni otrzymywać leczenie przeciwkrwotoczne w okresie okołozabiegowym	Niska	Silny

NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) — doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K; VKA (*vitamin K antagonists*) — antagoniści witaminy K; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; DAWN — *Diabetes Attitudes Wishes & Needs*; NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) — Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia; UM — udar mózgu; ASPECTS — *Alberta Stroke Programme Early Computed Tomography Score*

noszące nowe informacje na temat efektywności hemikraniektomii u chorych po 60. roku życia oraz hemikraniektomii wykonywanej powyżej 48 h od wystąpienia udaru [5, 258, 259]. Ich metaanaliza dowodzi, że w złośliwym zespole tętnicy środkowej mózgu hemikraniektomia odbarczająca w sposób bardzo wyraźny zmniejsza 12-miesięczną śmiertelność (NNT = 2,6; 390 dodatkowych pacjentów na 1000 poddanych leczeniu zabiegowemu) oraz zwiększa szanse na przeżycie z brakiem, niewielką lub umiarkowaną niesprawnością (0–3 pkt. w mRS) (NNT = 7,8; 128 dodatkowych pacjentów na 1000 poddanych leczeniu zabiegowemu) [259]. Wyniki analiz wrażliwości pokazują, że ratujący życie efekt hemikraniektomii nie zależy od wieku pacjenta (≤ 60 lat v. > 60 lat; $p = 0,38$) ani czasu od zachorowania do wykonania zabiegu (do 48 h v. do 96 h; $p = 0,59$) [259]. Należy jednak mieć świadomość, że pacjenci, którzy nie przekroczyli 60. roku życia i doznający pogorszenia stanu neurologicznego w przebiegu złośliwego obrzęku w ciągu 48 h od zachorowania, odnoszą z hemikraniektomii znaczną korzyść zarówno w postaci zmniejszenia 12-miesięcznego ryzyka zgonu (NNT = 2,3; 21% v. 64%), jak i szanse na przeżycie jako osoba z brakiem, niewielką lub umiarkowaną niesprawnością (2–3 pkt. w mRS) (NNT = 6,7%; 39% v. 24%). Natomiast w grupie osób starszych obniżenie ryzyka zgonu jest nadal bardzo wysokie (NNT = 2,6; 37% v. 75%), ale zdecydowanie rzadziej uży-

skują oni 2–3 pkt. mRS (NNT = 26,5; 8% v. 4%) [259]. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że hemikraniektomia odroczonej ponad 48 h, pomimo podobnej redukcji ryzyka zgonu, może wiązać się z nieco gorszym efektem funkcjonalnym niż zabieg wykonany wcześniej [260].

Mimo podejmowanych w tym obszarze prac badawczych na dzień dzisiejszy brak jest zwalidowanych skal radiologicznych lub kliniczno-radiologicznych, pozwalających z wystarczająco dużym prawdopodobieństwem zidentyfikować jeszcze przed pogorszeniem stanu neurologicznego pacjentów, którzy będą wymagali hemikraniektomii [255, 261–263]. Dlatego nadal uważa się, że najwłaściwszym podejściem jest w pierwszej kolejności leczenie zachowawcze oraz intensywne monitorowanie stanu klinicznego i ewentualne powtarzanie badania neuroobrazujące. Równocześnie, nie czekając na pogorszenie stanu pacjenta, warto dokonać wstępnej oceny wskazań/przeciwwskazań do hemikraniektomii. O ile to możliwe, warto również przedyskutować ten problem z pacjentem i jego rodziną [1, 23]. W sytuacji, gdy u pacjenta będącego potencjalnym kandydatem do hemikraniektomii dojdzie do pogłębienia zaburzeń przytomności obserwowanych na początku zachorowania, należy bez zbędnej zwłoki dążyć do przeprowadzenia zabiegu [23].

Reasumując, należy uznać, że przekroczenie 60. roku życia i/lub 48-godzinne okna terapeutycznego nie eliminuje korzyści z hemikraniektomii

REKOMENDACJA 4. Profilaktyka i leczenie powikłań neurologicznych

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Pacjenci z rozległym zawałem półkulowym lub dużym zawałem mózdzku obarczeni są podwyższonym ryzykiem wystąpienia zagrażającego życiu obrzęku mózgu. W związku z powyższym wymagają postępowania minimalizującego ryzyko narastania obrzęku (tj. unikanie hipertermii i znacznej hiperglikemii oraz niepodawanie glikokortykoidów i hiposmolalnych płynów infuzyjnych). Należy traktować ich jak potencjalnych kandydatów do leczenia zabiegowego. Przez pierwsze 4 dni od zachorowania powinni być poddani intensywnemu monitorowaniu z częstą oceną stanu klinicznego i/lub powtarzanym neuroobrazowaniem	Niska	Silny
W przypadku stwierdzenia objawów neurologicznych przypisywanych narastającemu ciśnieniu wewnątrzczaszkowemu lub zagrażającego wklonowania uzasadnione wydają się uniesienie głowy i tułowia o 30°, stosowanie substancji osmotycznie czynnych (np. mannitol w dawce 0,25–0,5 g/kg mc. podany dożylnie w czasie > 20 min zmniejsza ciśnienie wewnątrzczaszkowe i może być podawany co 6 h z maksymalną dawką dobową na poziomie 2 g/kg mc. lub stężony roztwór NaCl) i/lub czasowa kontrolowana hiperwentylacja (pCO ₂ 30–34 mm Hg)	Niska	Silny
W przypadku złośliwego obrzęku mózgu (ognisko zawałowe obejmujące ≥ 50% zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu widoczne w TK lub ognisko o objętości > 145 cm ³ z przynajmniej częściowym zajęciem struktur głębokich) z towarzyszącym pogorszeniem stanu neurologicznego (zwłaszcza manifestującego się ilościowymi zaburzeniami przytomności) w ciągu pierwszych 96 h od zachorowania zawsze należy we współpracy z neurochirurgiem w sposób zindywidualizowany rozważyć możliwość pilnego wykonania rozległej hemikraniektomii odbarczającej (min. 12 cm) z durotomią. Obecność transformacji krwotocznej ogniska zawałowego nie stanowi przeciwwskazania do zabiegu	Średnia	Silny
Największe korzyści w postaci redukcji ryzyka zgonu oraz zgonu lub ciężkiej niesprawności w okresie 12 miesięcy po udarze odnoszą z hemikraniektomii odbarczającej pacjenci w wieku ≤ 60 lat, u których do pogorszenia doszło w ciągu pierwszych 48 h od zachorowania. W tej grupie chorych leczenie chirurgiczne wydaje się szczególnie uzasadnione	Duża	Silny
Hemikraniektomia odbarczająca u pacjentów > 60. rż. w podobnym stopniu poprawia przeżycie, ale wyraźnie rzadziej pozwala uniknąć ciężkiej niesprawności. W tej grupie chorych leczenie chirurgiczne można rozważyć, dążąc jednocześnie do przedyskutowania z pacjentem i/lub jego rodziną spodziewanego efektu terapeutycznego	Średnia	Silny
Hemikraniektomia odbarczająca wykonywana 48–96 h od wystąpienia objawów może się wiązać z mniejszą korzyścią funkcjonalną, ale powinna być rozważona, jeżeli do pogorszenia stanu klinicznego dochodzi w odroczeniu > 48 h	Niska	Słaby
W przypadku rozległego zawału mózdzku z obrzękiem powodującym ucisk na pień mózgu i/lub wywołującym wodogłowie wewnętrzne należy we współpracy z neurochirurgiem rozważyć wykonanie kraniektomii podpotylicznej z durotomią i/lub wentrykulostomii	Niska	Silny
Wydaje się, że pacjenci nieprzytomni z areaktywnymi źrenicami i radiologicznymi cechami dokonanego wklonowania nie odniosą już korzyści z zabiegu chirurgicznego	Bardzo niska	Silny

TK — tomografia komputerowa

[1, 23] Niemniej, kwalifikacja do zabiegu powinna być zawsze wspólną decyzją neurologa i neurochirurga, przebiegać w sposób zindywidualizowany i uwzględniać oba powyższe czynniki, a także — o ile to możliwe — wolę pacjenta [1, 23, 257].

Kraniektomia podpotyliczna

Szczególnym przypadkiem jest rozległy zawał mózdzku. Towarzyszący mu obrzęk może powodować ucisk na pień mózgu i/lub wywoływać wodogłowie wewnętrzne. Pomimo braku danych z badań z randomizacją istnieje konsensus dotyczący zasadności wykonywania kraniektomii pod-

potylicznej i/lub wentrykulostomii u pacjentów rozwijających objawy kliniczne obrzęku mózdzku lub objawy wynikające z efektu masy [1]. Zarówno optymalne okno terapeutyczne, jak i zakres zabiegu chirurgicznego pozostają niedookreślone (zwłaszcza w odniesieniu do jednoczesowej redukcji objętości tkanek martwiczych z tylnego dołu czaszki) [1, 122]. Jeżeli dominującym problemem jest narastające wodogłowie, można rozważyć ograniczenie zabiegu do wentrykulostomii z ewentualnym odroczonym poszerzeniem o kraniektomię podpotyliczną w przypadku braku zadowalającego efektu klinicznego [1].

Napady padaczkowe

Napady padaczkowe są istotnym powikłaniem udaru niedokrwiennego mózgu. Mogą być także jednym z pierwszych objawów udaru. Ich wystąpienie wykazuje związek ze wzrostem ryzyka zgonu, dłuższym czasem trwania hospitalizacji oraz gorszym stanem funkcjonalnym przy wypisie ze szpitala [264, 265]. Na podstawie arbitralnie przyjętego kryterium czasowego rozróżnia się tak zwane napady wczesne (do 2 tygodni od wystąpienia udaru — ok. 3% pacjentów) i napady późne (powyżej 2 tygodni od wystąpienia udaru — roczne ryzyko ok. 2%) [264]. Ponadto u niektórych pacjentów z zaburzeniami świadomości można w badaniu elektroencefalograficznym rejestrować okresowe zlateralizowane wyładowania padaczkopodobne (PLED, *periodic lateralized epileptiform discharges*).

Głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia napadów po UM są: objęcie zawałem kory mózgu, ukrotocnienie oraz większa rozległość zawału lub cięższy zespół neurologiczny [265, 266]. Brak jest jednak danych, które uzasadniałyby stosowanie leków przeciwpadaczkowych w prewencji pierwotnej napadów po UM.

Pojedynczy napad nie wymaga leczenia, o ile nie przechodzi w stan padaczkowy lub nie nawraca w krótkim czasie. Badania obserwacyjne sugerują, że ryzyko kolejnych napadów padaczkowych po pierwszym napadzie wczesnym może wynosić około 40%, podczas gdy ryzyko nawrotu po napadzie późnym sięga 90% [266]. W związku z powyższym istnieje konsensus dotyczący niewłączania przewlekłego leczenia przeciwpadaczkowego po pierwszym napadzie wczesnym, zwłaszcza jeżeli ma on miejsce w ciągu pierwszych 24 h od UM [1, 23, 267].

Wtórne krwawienia śródmózgowe

Patrz rozdział dotyczący leczenia w ostrej fazie krwotoku do mózgu.

Leczenie w ostrej fazie krwotoku do mózgu

Wprowadzenie

Postępowanie z pacjentem, który doznał krwotoku do mózgu jest w wielu punktach tożsame z postępowaniem w udarze niedokrwiennym mózgu. Dlatego w niniejszym rozdziale przedstawione zostały przede wszystkim sytuacje specyficzne dla krwotoku oraz odmienności. W pozostałych sytuacjach należy stosować ogólne zasady postępowania opisane w odpowiednich rozdziałach.

Krwotok śródmózgowy stanowi 10–17% wszystkich UM i charakteryzuje się gorszym rokowaniem niż udar niedokrwienny. Stan co piątego pacjenta ulega gwałtownemu pogorszeniu w pierwszych godzinach od wystąpienia objawów [268–271]. Szanse przeżycia hospitalizacji wynoszą około 75%, przeżycia pierwszego roku od zachorowania — niespełna 50%, a pierwszych 5 lat od zachorowania — niespełna 30% [6, 272]. Najistotniejszymi czynnikami ryzyka zgonu po wystąpieniu krwotoku są: starszy wiek, głębsze zaburzenia świadomości w momencie przyjęcia do szpitala, większa objętość ogniska krwotocznego, obecność krwi w układzie komorowym oraz lokalizacja krwotoku w strukturach głębokich mózgu lub podnamiotowa [6, 272, 273]. Silnie negatywny wpływ na krótkoterminowe rokowanie ma również stosowanie OAC, zwłaszcza VKA [274]. Spośród kilku narzędzi wspomagających ocenę rokowania po krwotoku najpowszechniej stosowana jest skala *Intracerebral Hemorrhage* (ICH; 0–6 pkt.) uwzględniająca wiek pacjenta, poziom świadomości, rozległość i lokalizację krwotoku oraz obecność krwi w układzie komorowym [6, 275]. Jednak narzędziem bardziej przydatnym w codziennej praktyce klinicznej prawdopodobnie okaże się nowszy wariant tejże skali o nazwie *max-ICH score* (0–10 pkt.) [276]. Skala ta zamiast poziomu świadomości bierze pod uwagę ciężkość zespołu neurologicznego mierzoną w NIHSS, bardziej szczegółowo traktuje wiek pacjenta oraz uwzględnia stosowanie antykoagulantów [275, 276].

Roczne ryzyko nawrotu krwotoku do mózgu jest zbliżone do ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu w tej grupie chorych i wynosi około 2% [272].

Z perspektywy populacyjnej najistotniejszymi czynnikami ryzyka krwotoku śródmózgowego są: nadciśnienie tętnicze, brak regularnej aktywności fizycznej, otyłość brzuszna, nieprawidłowa dieta i nadmierne spożywanie alkoholu [277]. Korzystny wpływ terapii hipotensyjnej w profilaktyce wtórnej u pacjentów po przebytym krwotoku do mózgu wykazano w badaniu PROGRESS, w którym 4-letnie względne ryzyko wystąpienia UM w grupie leczonej perindoprilem i indapamidem było o 50% niższe w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [278].

Mózgowa angiopatia amyloidowa może odpowiadać za 30–40% wszystkich krwotoków do mózgu (zwłaszcza krwotoków płatowych, których obraz radiologiczny przypomina ślady odciśniętych na sklepiści palców i którym

towarzyszy wynaczynienie krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej) [279, 280]. Do innych ważnych przyczyn należą: tętniaki naczyń mózgowych, malformacje tętniczo-żylnie, czynniki jatrogenne (OAC, a w mniejszym stopniu również leki przeciwplatekcyjne, fibrynolityczne i sympatykomimetyczne, kokaina i amfetamina), koagulopatie, marskość wątroby, przewlekła choroba nerek, nowotwory, zapalenie naczyń, zakrzepica żylna mózgu oraz nadciśnienie indukowane ciążą. Obraz kliniczny krwotoku zależy od wielkości, lokalizacji oraz szybkości powiększania się ogniska krwotocznego [281, 282].

Każdy pacjent z ostrym krwotokiem do mózgu powinien zostać przyjęty do OU, a w szczególnych przypadkach oddział intensywnej terapii lub neurochirurgii (jeżeli rozważane jest postępowanie operacyjne). W metaanalizie badań z randomizacją wykazano, że leczenie na OU w porównaniu z hospitalizacją na oddziale ogólnym zmniejsza względne ryzyko zgonu o 27% oraz względne ryzyko zgonu lub niesprawności o 21% [283].

Najpoważniejszymi wczesnymi powikłaniami krwotoku śródmózgowego są: narastanie objętości ogniska krwotocznego, przedostanie się krwi do układu komorowego oraz obrzęk mózgu. Narastanie objętości ogniska krwotocznego ma miejsce przede wszystkim w pierwszych godzinach od zachorowania. W pierwszej dobie może dotyczyć nawet 37% pacjentów [284]. Powiększaniu objętości ogniska krwotocznego z reguły towarzyszy istotne pogorszenie stanu neurologicznego pacjenta, mogące zakończyć się zgonem.

Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym progresji krwotoku jest większa objętość ogniska w tomografii mózgu przy przyjęciu w połączeniu z krótszym czasem od zachorowania do wykonania tejże tomografii, stosowaniem leków przeciwplatekowych lub antykoagulantów i dodatnim objawem plamki w badaniu angio-TK [285]. Obrzęk występuje zarówno w fazie ostrej, jak i podostrej (może narastać aż do 14. doby) [286].

Ze względu na bardzo podobny przebieg udaru niedokrwienno-mózgowego i krwotoku śródmózgowego rozpoznanie stawia się na podstawie wyniku badania obrazowego (TK lub MR z sekwencją T2*) [4, 6, 7]. Dokładniejszej diagnostyki (angio-TK lub angio-MR) wymagają pacjenci, u których istnieje uzasadnione podejrzenie odpowiedzialnej za krwotok malformacji naczyniowej [287]. Dotyczy to zwłaszcza młodszych pacjentów i osób bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie. Tętniaki o średnicy ponad 3 mm i większe malformacje tętniczo-żylnie mogą być wykryte za pomocą obu wspomnianych technik neuroobrazowych [287, 288]. Jednak

w przypadku malformacji naczyniowych o niskim przepływie (np. naczyniak jamisty), krwotoków do guza i innych patologii naczyniowych optymalną techniką diagnostyczną jest MR [288].

Badanie angio-TK we wczesnej fazie UM może być przydatne również w przewidywaniu wzrostu objętości ogniska krwotocznego i ocenie rokowania. Uwidocznienie w tej modalności punktowego wzmocnienia w obrębie ogniska krwotocznego (objaw plamki, ang. *spot sign*) jest uznanym markerem aktywnego krwawienia [289]. Jednak w kontekście przewidywania ciężkiej niesprawności lub zgonu (4–6 pkt. w mRS) w ciągu 3 miesięcy po krwotoku objaw plamki nie wykazuje przewagi nad skalą ICH, a jego dołączenie do ICH nie zwiększa wartości rokowniczej tejże skali [273].

Cyfrowa angiografia subtrakcyjna jest techniką najbardziej czułą w stosunku do malformacji naczyniowych wysokoprzepływowych i tętniaków. Ognisko krwotoczne o większych rozmiarach może tak zmienić hemodynamikę w obrębie malformacji, że czyni ją niewidoczną w badaniu angio-TK i angio-MR. W tych przypadkach może być wskazane wykonanie selektywnej angiografii subtrakcyjnej w trybie odroczonego. Wskazaniem do angiografii może być również obecność nieprawidłowych zwapnień oraz nietypowa lokalizacja krwotoku (np. w bruździe Sylwiusza), a także niepewna przyczyna krwawienia, jak w przypadku izolowanego krwotoku dokomorowego [288]. Czas wykonania cyfrowej angiografii subtrakcyjnej zależy od stanu pacjenta i ewentualnych implikacji terapeutycznych.

Zakrzepica zatok żylnych oraz żył korowych mózgowia może być przyczyną krwotoku do mózgu w obrębie zawału żylnego — diagnostyka i postępowanie terapeutyczne w tej jednostce chorobowej zostało omówione szczegółowo w osobnym rozdziale.

Leczenie ostrej fazy udaru krwotocznego

Postępowanie terapeutyczne w ostrej fazie udaru krwotocznego, analogicznie jak w przypadku udaru niedokrwienno-mózgowego, powinno być rozpoczęte jak najszybciej i prowadzone równolegle z procesem diagnostycznym. Do podstawowych strategii w leczeniu krwotoku do mózgu zalicza się:

- leczenie farmakologiczne ogólne;
- profilaktykę oraz leczenie powikłań neurologicznych (wtórne krwawienia, obrzęk mózgu z uciskiem sąsiadujących struktur mózgowych, napady padaczkowe) i ogólnoustrojowych (m.in. zachyłkowe zapalenie płuc i inne zakażenia, odleżyny, DVT i PE);

- leczenie zabiegowe;
- wczesną rehabilitację;
- wczesną wtórną profilaktykę udaru.

Ze względu na wysokie ryzyko powiększenia ogniska krwotocznego, powtórnego krwawienia oraz narastania obrzęku mózgu wszyscy chorzy w pierwszych dniach po wystąpieniu krwotoku do mózgu powinni być poddani częstej (4–6 ×/d. dobę), szczegółowej ocenie klinicznej.

Postępowanie ogólne

Wyniki badań obserwacyjnych pokazują, że podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (> 140/90 mm Hg) obserwowane są u około 80% pacjentów z krwotokiem do mózgu [284]. W większości przypadków na przestrzeni kolejnych dni dochodzi do samoistnej redukcji ciśnienia tętniczego lub nawet jego normalizacji [284, 290]. Niemniej, wysokie wartości ciśnienia tętniczego krwi w początkowym okresie krwotoku (zwłaszcza ciśnienie skurczowe $\geq$ 200 mm Hg) w sposób ewidentny podnoszą ryzyko narastania objętości ogniska krwotocznego, pogorszenia stanu neurologicznego i zgonu [284].

Niestety wyniki dotychczasowych badań nie pozwalają jednoznacznie zidentyfikować wartości ciśnienia tętniczego, które można byłoby przyjąć za uniwersalny cel terapeutyczny w ostrej fazie choroby [4, 6, 7, 284, 291, 292].

Określając docelową wartość ciśnienia tętniczego u konkretnego pacjenta, należy uwzględnić wywiad w kierunku uprzednio istniejącego nadciśnienia tętniczego (leczonego lub nieleczonego), wiek, przypuszczalną przyczynę krwawienia, wartość ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz czas, jaki upłynął od wystąpienia krwotoku. Założeniem teoretycznym uzasadniającym redukcję ciśnienia tętniczego jest dążenie do ograniczenia wzrostu objętości ogniska krwotocznego [4, 6, 7, 284, 291, 292]. Odnosi się to zwłaszcza do krwotoków z pękniętego tętniaka lub malformacji tętniczo-żylnych, w których ryzyko nawrotowego krwawienia jest wysokie. Przed planowanym włączeniem leczenia hipotensyjnego należy jednocześnie uwzględnić ryzyko niedokrwienia tkanek otaczających ognisko krwotoczne.

Wyniki badań obserwacyjnych są niejednoznaczne i wskazują, że być może ryzyko niekorzystnego rokowania jest najniższe u chorych z ciśnieniem skurczowym 141–160 mm Hg [284, 293–295].

Dotychczas przeprowadzono pięć badań z randomizacją, w których uczestniczyło łącznie 4336

pacjentów (ICH ADAPT, n = 82; ATACH-1, n = 60; INTERACT-1, n = 400; INTERACT-2, n = 2794 i ATACH-2, n = 1000). Niestety heterogenność metodologiczna, nadreprezentacja niewielkich krwotoków (średnia objętość ogniska 10–23 ml) oraz niejednoznaczność wyników utrudniają sformułowanie silnych i uniwersalnych wniosków [6, 284, 296].

Towarzystwa naukowe podtrzymują w mocy konsensus dotyczący potrzeby obniżania wartości skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości nieprzekraczających 180 mm Hg [4, 6, 7, 284]. W sposób szczególny należy obniżać ciśnienie tętnicze u chorych ze współistniejącą niewydolnością krążenia lub rozwarstwieniem aorty [294].

W największym dotychczas przeprowadzonym w tym obszarze badaniu INTERACT-2 wykazano, że u pacjentów z początkowym ciśnieniem skurczowym na poziomie 150–220 mm Hg rozpoczęcie w pierwszych 6 h od wystąpienia objawów farmakoterapii mającej na celu uzyskanie ciśnienia poniżej 140 mm Hg w ciągu 1 h i utrzymanie go na tym poziomie przez kolejnych 7 dni powoduje korzystne przesunięcie w kierunku niższego ryzyka niepełnosprawności mierzonej w mRS (OR 0,87; 95% CI: 0,77–1,00; p = 0,04) w porównaniu z postępowaniem standardowym (to jest dążenia do utrzymania ciśnienia na poziomie 140–179 mm Hg) [297]. Należy jednak zaznaczyć, że tak prowadzone agresywne leczenie nie wiązało się ze spadkiem umieralności (11,9% v. 12,0%) ani redukcją łącznego ryzyka zgonu lub niesprawności (52,0% v. 55,6%; OR 0,87; 95% CI: 0,75–1,01; p = 0,06) [297]. Interpretując wyniki badania INTERACT-2 należy mieć na uwadze, że najczęściej stosowanym lekiem był urapidyl, objętość ogniska krwotocznego w 75% przypadków nie przekraczała 20 ml, a pacjenci randomizowani w ciągu pierwszych 4 h nie odnosili więcej korzyści w porównaniu z randomizowanymi później. Co więcej, jedynie u 48% pacjentów z grupy leczonej agresywnie początkowa wartość ciśnienia skurczowego wynosiła ponad 180 mm Hg, średnia wartość ciśnienia skurczowego po 60 min wynosiła 150 mm Hg, a ryzyko narastania objętości ogniska krwotocznego nie różniło się od ryzyka w grupie leczonej standardowo [284, 297]. Warto również wspomnieć, że dodatkowe analizy danych ze wspomnianego badania wskazują, że największe korzyści mogą odnosić pacjenci bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie oraz pacjenci z zespołem neurologicznym ocenionym na mniej niż 15 punktów w NIHSS [297]. Szczególnie

Tabela 3. Dożylne leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z ostrym udarem krwotocznym

Lek	Droga podania	Dawkowanie
Urapidyl	Dożylna	10–50 mg w bolusie lub 5–40 mg/h we wlewie ciągłym
Labetalol*	Dożylna	20–80 mg w bolusie co 10 min do dawki maks. 300 mg lub 0,5–2 mg/min we wlewie ciągłym
Esmolol*	Dożylna	250–500 µg/kg mc./min w bolusie, następnie 50–100 µg/kg mc./min we wlewie ciągłym
Nitroprusydek sodu*	Dożylna	0,2–10 µg/kg mc./min we wlewie ciągłym
Nikardypina*	Dożylna	5–15 mg/h we wlewie ciągłym
Dihydralazyna*	Dożylna	10–25 mg w bolusie
Fenoldopam*	Dożylna	0,1–0,3 µg/kg mc./min we wlewie ciągłym
Furosemid	Dożylna	20–40 mg w bolusie

*Leki hipotensyjne dostępne w Polsce w przypadku specjalnego zapotrzebowania

niekorzystne wydają się duże wahania ciśnienia skurczowego w ostrej fazie choroby [298].

W badaniu ATACH-2 dowiedziono, że u pacjentów z początkowymi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego 180 mm Hg lub więcej dożylne podawanie nikardypiny rozpoczęte w ciągu 4,5 h od wystąpienia krwotoku do mózgu, służące uzyskaniu w ciągu 2 h terapii wartości 110–139 mm Hg nie poprawia rokowania w porównaniu z postępowaniem standardowym i powoduje jednocześnie większą liczbę powikłań nerkowych [299].

Wydaje się, że jednymi z kluczowych różnic pomiędzy wspomnianymi badaniami były faktycznie uzyskiwane wartości ciśnienia tętniczego (grupa kontrolna z ATACH-2 była bardzo zbliżona do grupy leczonej aktywnie w INTERACT-2) oraz skuteczność uzyskiwania docelowego ciśnienia tętniczego w grupach leczonych agresywnie (88% w ATACH-2 i jedynie 34% w INTERACT-2) [284].

Do obniżenia ciśnienia tętniczego zaleca się leki podawane dożylnie wymienione w tabeli 3.

Monitorowanie i leczenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe jest częstym następstwem krwotoku do mózgu, zwłaszcza u osób młodszych lub w przypadku nadnamiotowej lokalizacji ogniska krwotocznego [300]. Ze względu na niepraktyczność i małą powszechność inwazyjnego monitorowania dokładna epidemiologia nadciśnienia wewnątrzczaszkowego pozostaje nieznana. Podobnie jak w przypadku udaru niedokrwiennego mózgu, brakuje dowodów na przewagę rzeczywistego monitorowania ciśnienia wewnątrzczaszkowego nad monitorowaniem stanu klinicznego i powtarzaniem badań obrazowych mózgu. Natomiast

możliwości terapeutyczne sprawiają, że wystąpienie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego nie musi wiązać się ze złym rokowaniem [6, 7].

Leczenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego należy rozpocząć w momencie powzięcia podejrzenia, że pogorszenie stanu klinicznego może być związane z obrzękiem otaczającym ognisko krwotoczne lub z wodogłowiem wtórnym do obecności krwi w układzie komorowym mózgu. Obecność wspomnianych patologii najlepiej potwierdzić badaniem neuroobrazowym [6, 7].

Podobnie jak w przypadku udaru niedokrwiennego mózgu, zaleca się unikanie sytuacji mogących wywołać lub nasilić nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, takich jak ból, hipertermia, stres, hiponatremia i nadciśnienie tętnicze. Jeżeli natomiast dojdzie do utrudnionego odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego i rozwoju wodogłowia, należy rozważyć założenie drenażu dokomorowego lub dokonać ewakuacji krwiaka i dekompresyjnej kraniotomii [6, 7].

Napady padaczkowe i leczenie przeciwpadaczkowe

Częstość występowania napadów padaczkowych w krwotoku do mózgu jest wyższa niż w udarze niedokrwiennym [267]. Ponadto u znacznej części pacjentów (20%) będących w stanie stuporu lub śpiączki mogą mieć miejsce napady niedrgawkowe ze stanem padaczkowym włącznie [267]. Postępowanie jest analogiczne jak w przypadku udaru niedokrwiennego.

Zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna

Problem profilaktyki i leczenia DVT oraz PE jest szczególnie istotny u chorych z krwotokiem

do mózgu, ponieważ zastosowanie w tej grupie chorych OAC lub heparyn może wiązać się z podwyższonym ryzykiem nawrotowego krwawienia [6, 7, 301].

W metaanalizie danych z czterech badań kontrolowanych wykazano, że stosowanie profilaktycznych dawek enoksaparyny lub heparyny rozpoczęte w ciągu 1–6 dni od wystąpienia krwotoku do mózgu wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem występowania PE (1,7% v. 2,9%; $p = 0,01$), nieistotnym zmniejszeniem występowania DVT 3,3% v. 4,2%; $p = 0,36$) i nieistotnym zmniejszeniem umieralności (16,1% v. 20,9%; $p = 0,07$) kosztem nieistotnie częstszego narastania objętości ogniska krwotocznego (8,0% v. 4,0%; $p = 0,45$) [302].

Z kolei wyniki nowszego, prowadzonego z randomizacją, badania CLOTS 3 wykazały, że przerywany ucisk pneumatyczny (rozpoczęty w dniu przyjęcia do szpitala i stosowany przez 30 dni lub do czasu uruchomienia pacjenta) skutecznie zapobiega proksymalnej DVT u pacjentów nieporuszających się samodzielnie [303].

Brakuje badań z randomizacją dotyczących leczenia DVT lub PE u pacjenta z krwotokiem do mózgu. Eksperci jednak zgodnie zalecają, by mimo ryzyka krwawienia stosować konwencjonalną terapeutyczną antykoagulację lub ewentualnie implantować filtr do żyły głównej dolnej [6, 7].

Leczenie swoiste

Leczenie farmakologiczne

W żadnym z dotychczas zakończonych badań klinicznych nad preparatami hemostatycznymi (kwas aminokapronowy, rekombinowany czynnik VIIa), antyfibrynolitycznymi (kwas traneksamowy) oraz przetaczaniem płytek krwi w leczeniu samoistnego krwotoku do mózgu nie wykazano przewagi interwencji nad placebo [4, 6, 7, 304, 305].

Jeżeli jednak krwotok występuje u pacjenta z poważnym niedoborem jednego z czynników krzepnięcia lub ciężką trombocytopenią, postępowaniem przyczynowym jest uzupełnienie brakującego czynnika lub przetoczenie koncentratu płytek krwi [7].

Leczenie operacyjne

Krwotok może wynikać z różnych patologii mózgowych. Dlatego potencjalne wskazania do leczenia chirurgicznego należy rozpatrywać oddzielnie dla krwotoków nadnamiotowych, krwotoków podnamiotowych oraz krwotoków

związanych z obecnością tętniaków lub innych malformacji naczyniowych.

Nadnamiotowy krwotok wewnątrzmożgowy niezwiązany z malformacją naczyniową

Wyniki kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją u pacjentów z nadnamiotowym krwotokiem do mózgu niezwiązanym z tętniakiem nie dają podstaw do uznania leczenia chirurgicznego za postępowanie standardowe [4, 6, 7, 306]. Badanie STICH, w którym uczestniczyło 1033 chorych z ogniskiem krwotocznym o średnicy nie mniejszej niż 2 centymetry włączonych 96 h od wystąpienia udaru (u połowy zabieg rozpoczęto w ciągu ≤ 30 h) zakończyło się wynikiem neutralnym [307]. Analiza podgrup sugerowała jednak potencjalną korzyść z leczenia chirurgicznego u pacjentów z ogniskiem krwotocznym położonym powierzchownie (≤ 1 cm od powierzchni mózgu) oraz u pacjentów z niewielkimi zaburzeniami świadomości (9–12 pkt. w GCS) w momencie randomizacji [307]. W związku z powyższym przeprowadzone zostało badanie STICH-2, w którym udział wzięło 592 chorych z samoistnym krwotokiem do mózgu o objętości 10–100 ml zlokalizowanym powierzchownie (≤ 1 cm od powierzchni mózgu z zaoszczędzeniem jąder podkorowych) mogących przejść zabieg ewakuacji ogniska krwotocznego w czasie nieprzekraczającym 60 h od wystąpienia objawów (u połowy zabieg rozpoczęto w ciągu ≤ 26 h) [308]. Niestety w porównaniu z grupą kontrolną (leczenie zachowawcze 79%, odroczone ewakuacja krwiaka 21%), wczesny zabieg chirurgiczny nie wiązał się z lepszym rokowaniem funkcjonalnym ani nie wpływał w sposób istotny na 6-miesięczne ryzyko zgonu (18% v. 24%; $p = 0,10$) [308]. Korzyść z leczenia wykazana została jedynie w podgrupie o złym rokowaniu definiowanym jako „ $[10 \times \text{GCS} - \text{wiek} - 0,66 \times \text{objętość krwotoku}] < 27,7$ ” [308]. Pozytywną tendencję obserwowano również u pacjentów operowanych wcześniej. Dlatego też istnieje przekonanie o zasadności prowadzenia dalszych badań.

Krwotok do mózdzku niezwiązany z malformacją naczyniową

Krwotok zlokalizowany w mózdzku grozi wystąpieniem bezpośredniego ucisku na pień mózgu oraz ucisku na III i IV komorę mózgu z zatrzymaniem odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego. Wyniki nielicznych nierandomizowanych badań przeprowadzonych w tej grupie chorych sugerują,

że istnieje korzyść kliniczna z chirurgicznej dekompresji. Zwłaszcza jeżeli ognisko krwotoczne ma średnicę ponad 3 cm, powoduje ucisk na pień mózgu lub wodogłowie [6, 7, 309–314]. Istnieje również konsensus, by nie dążyć do ewakuacji krwiaka z obawy o uszkodzenie pnia mózgu ani nie wykonywać izolowanego drenażu komorowego ze względu na niewystarczający wpływ na ciśnienie wewnątrzczaszkowe [6, 7].

Krwotok do układu komorowego

Krwotok do układu komorowego jest związany z gorszym rokowaniem [4, 6, 7]. Wyniki wcześniejszych badań sugerowały, że usunięcie skrzepiny powodującej wodogłowie może być korzystne [4, 6, 7]. Jednak w badaniu CLEAR III, w którym uczestniczyło 500 pacjentów z krwotokiem nadnamiotowym o objętości nieprzekraczającej 30 ml i obecnością krwi w III lub IV komorze, nie wykazano, by dokomorowe podawanie alteplazy we frakcjonowanych dawkach zwiększało szanse na uniknięcie ciężkiej niesprawności lub zgonu (4–6 pkt. mRS) [315]. Pacjenci leczeni alteplazą mieli co prawda niższe ryzyko zgonu w ciągu 6 miesięcy po wystąpieniu krwotoku (18% v. 29%), ale jednocześnie znacznie wyższe ryzyko przeżycia z bardzo ciężką niesprawnością (5 pkt. w mRS; 17% v. 9%) [315]. Analogiczne wnioski wypływają z metaanalizy wszystkich dotychczasowych badań z randomizacją dotyczących podawania urokinazy i/lub alteplazy (łącznie 607 pacjentów) [316]. Tym niemniej wyniki niedawno opublikowanego niewielkiego badania z randomizacją oraz metaanalizy wcześniejszych badań sugerują, że uzupełnienie drenażu komorowego o dodatkowy drenaż lędźwiowy istotnie zmniejsza ryzyko konieczności wytworzenia trwałego drenażu komorowo-otrzewnowego oraz może wiązać się z lepszym rokowaniem funkcjonalnym [317].

Leczenie wodogłowie

Wodogłowie może wystąpić w każdym przypadku krwotoku śródmózgowego. O ile krwawienie do układu komorowego lub krwotok śródmiażdżowy są częściej związane z wystąpieniem wodogłowie niekomunikującego niż komunikującego, o tyle wodogłowie w przebiegu krwotoku do mózdzku jest zawsze typu niekomunikującego. Metoda leczenia zależy zarówno od typu wodogłowie, jak i stanu klinicznego pacjenta. W przypadkach łagodnych przebiegających bez zaburzeń świadomości można rozważyć leczenie zachowawcze. Drenaż komorowy można zastosować w każdym

typie wodogłowie. Natomiast w przypadku wodogłowie komunikującego można rozważyć również drenaż lędźwiowy — mniej inwazyjny i teoretycznie obciążony mniejszym ryzykiem powikłań. Ponadto drenaż lędźwiowy może być stosowany jako metoda uzupełniająca drenaż komorowy po kilku dniach od jego rozpoczęcia, zwiększając szanse na uniknięcie konieczności wytworzenia trwałego drenażu komorowo-otrzewnowego [318].

Kraniektomia

Ilość danych dotyczących stosowania dekompresyjnej hemikraniektomii u chorych z krwotokiem do mózgu jest bardzo skąpa. Jednak zdaniem wielu ekspertów kraniektomia może poprawić rokowanie u pacjentów ze wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym lub/i efektem masy. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z zaburzeniami przytomności (< 8 pkt. w GCS), wyraźnym przemieszczeniem struktur linii pośrodkowej na stronę przeciwną lub/i dużym ogniskiem krwotocznym, których stan nie ulega poprawie po wdrożeniu innych metod redukcji ciśnienia śródczaszkowego [6, 7]. Wynik badań porównujących skuteczność kraniektomii odbarczającej i ewakuacji ogniska krwotocznego nie są jednoznaczne [319, 320]. Sugerują większą korzyść z kraniektomii, być może za wyjątkiem rozległych ognisk krwotocznych zlokalizowanych nadnamiotowo [319, 320].

Aspiracyjne usuwanie ogniska krwotocznego

Wyniki niedawno opublikowanej metaanalizy pięciu badań z randomizacją i dziewięciu badań obserwacyjnych (łącznie 1906 pacjentów) sugerują, że mało inwazyjne zabiegi ewakuujące ognisko krwotoczne w porównaniu z konwencjonalną kraniotomią wiążą się z niższym ryzykiem powikłań krwotocznych, niższą umieralnością oraz lepszym rokowaniem funkcjonalnym [321]. Być może w przyszłości kluczowa dla decyzji o rodzaju zabiegu okaże się lokalizacja i objętość ogniska [7, 321].

Sytuacje szczególne u chorych z krwotokiem śródmózgowym

Wprowadzenie

Szczegółowy opis postępowania u pacjentów z krwotokiem do mózgu w przebiegu stosowania leków przeciwzakrzepowych wraz z uzasadnieniem można znaleźć w opublikowanym w 2015 roku stanowisku *Neurocritical Care Society* i *Society of Critical Care Medicine* ze Stanów Zjednoczonych [322]. Nowsze informacje odnoszące się do podgrupy pacjentów przyjmujących NOAC

znajdują się w stanowisku AHA z 2017 roku oraz wytycznych EHRA z 2018 roku [178, 292].

Leczenie krwotoku śródmózgowego związanego z terapią VKA

Stosowanie VKA wiąże się z ponad 2-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia krwotoku do mózgu. Średnie roczne ryzyko jego wystąpienia szacowane jest na 0,3–1,1% w porównaniu z 0,15% w populacji ogólnej [322]. Głównymi czynnikami ryzyka krwotoku śródmózgowego u osoby stosującej antykoagulację są: starszy wiek, nadciśnienie tętnicze, intensywność leczenia antykoagulacyjnego, a także współwystępowanie angiopatii amyloidowej naczyń mózgowych, leukoarajozy i mikrokrwawień [323–325]. Im intensywniejsza antykoagulacja, tym wyższe ryzyko wystąpienia mózgowych i pozamózgowych powikłań krwotocznych [326]. Uważa się, że podniesienie INR o każde 0,5 zwiększa względne ryzyko poważnego krwawienia (udar krwotoczny lub śmiertelne krwawienie) o 40% [327]. Należy jednak zaznaczyć, że zdecydowaną większość przypadków krwotoku do mózgu u pacjentów przyjmujących VKA stanowią osoby z INR w zakresie terapeutycznym [322].

W populacji amerykańskiej krwotok do mózgu u osób stosujących VKA mimo porównywalnej ciężkości zespołu neurologicznego, cechuje się gorszym krótkoterminowym rokowaniem w porównaniu z krwotokiem związanym ze stosowaniem NOAC lub krwotokiem samoistnym (umieralność szpitalna odpowiednio 33% v. 27% v. 23%) [265]. Z kolei dane międzynarodowe sugerują, że pacjenci przyjmujący VKA oraz pacjenci przyjmujący NOAC nie różnią się istotnie pod względem 90-dniowego ryzyka zgonu po krwotoku do mózgu (33% v. 31%) [328]. Dlatego zaleca się dążenie do jak najszybszego przywrócenia funkcji układu krzepnięcia za pomocą koncentratu czynników zespołu protrombiny lub ewentualnie świeżo mrożonego osocza (efekt w ciągu minut) w połączeniu z dożylnym podaniem witaminy K (efekt rozwijany w ciągu godzin) [322]. Należy jednocześnie mieć świadomość, że o ile wpływ wspomnianych preparatów na normalizację INR jest dobrze udokumentowany, o tyle brakuje danych jednoznacznie potwierdzających korzystny wpływ na rokowanie [329–331]. Wyniki badań retrospektywnych wskazują, że doprowadzenie do INR poniżej 1,3 w ciągu pierwszych 4 h od przyjęcia do szpitala w połączeniu z obniżeniem wartości skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 160 mm Hg wiąże się z niższym ryzykiem narasta-

nia objętości ogniska krwotocznego, a tym samym również z niższym ryzykiem zgonu [332]. Ponadto czteroczynnikowy zespół czynników kompleksu protrombiny jest lekiem zarówno skuteczniejszym, jak i wygodniejszym w użyciu niż świeżo mrożone osocze [331].

Podejmując w konkretnym przypadku decyzję terapeutyczną, zasadne wydaje się uwzględnianie stopnia sprawności pacjenta sprzed wystąpienia krwotoku, rozległości krwotoku i aktualnego stanu klinicznego pacjenta. Aktywne leczenie należy preferować przede wszystkim u pacjentów z realnymi szansami przeżycia.

Leczenie krwotoku śródmózgowego związanego z NOAC

Stosowanie NOAC wiąże się z mniejszym niż w przypadku VKA, ale nadal istotnym statystycznie i klinicznie, ryzykiem krwotoku do mózgu (rocznie średnio 0,2–0,3%) [322]. Postępowanie w przypadku wystąpienia krwotoku powinno być ukierunkowane na przywrócenie funkcji układu krzepnięcia lub ewentualnie inaktywację niedawno przyjętej dawki leku za pomocą dużych ilości węgla aktywowanego. Jednocześnie należy mieć na uwadze fakt, że brakuje badań z randomizacją odnoszących się do wpływu wspomnianych interwencji na rokowanie [178, 292, 322]. W sposób szczególny należy uwzględnić możliwość zastosowania szybko działających specyficznych antidotów [180, 294, 324].

Leczenie krwotoku śródmózgowego związanego ze stosowaniem UFH

Krwotok do mózgu dotyczy nie więcej niż 0,1% pacjentów stosujących UFH [322]. W przypadku jego wystąpienia należy przede wszystkim zaprzestać podawania heparyn. Brak jest danych dotyczących stosowania siarczanu protaminy u pacjentów z krwotokiem do mózgu i tym samym nie wiadomo, w jakim stopniu normalizacja aPTT może wpłynąć na rokowanie [322]. Niemniej, ekstrapolując wyniki badań dotyczących innych typów krwotoków oraz badań na zdrowych ochotnikach, należy rozważyć podanie siarczanu protaminy u pacjentów z wydłużonym aPTT, o ile to możliwe [322]. W pewnym uproszczeniu 1 mg protaminy pozwala zneutralizować 80–120 j. heparyny. Czas półtrwania protaminy wynosi około 7 min w porównaniu z 60–90 min okresu półtrwania heparyny [322]. Tym samym zasadne wydaje się dostosowanie początkowej dawki protaminy do ilości heparyny otrzymanej przez pacjenta w ciągu poprzedzających 2–3 h [322]. Jednorazowa łączna

dawka protaminy nie powinna przekraczać 50 mg, a tempo podawania leku 20 mg/min [322].

Leczenie krwotoku śródmózgowego związanego z zastosowaniem LMWH

Wyniki metaanalizy badań z randomizacją wskazują, że ryzyko poważnych powikłań krwotocznych u chorych stosujących LMWH jest niższe niż u chorych stosujących UFH [333]. Ze względu na brak specyficznego antidotum można rozważyć zastosowanie siarczanu protaminy. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zdolność protaminy do odwracania efektu przeciwkrzepliwego zależy od preparatu heparyny [322]. Wydaje się, że w przypadku stosowania dawek terapeutycznych lub upłynięcia 3–5 okresów półtrwania od podania ostatniej dawki terapeutycznej postępowaniem wystarczającym jest wstrzymanie kolejnych iniekcji [322].

Leczenie krwotoku śródmózgowego związanego z terapią lekami przeciwplatekarnymi

W przypadku wystąpienia krwotoku do mózgu u pacjenta stosującego przewlekle leki przeciwplatekowe brak jest danych przemawiających na korzyść jakiegokolwiek terapii specyficznej poza przetoczeniem masy płytkowej u pacjentów, którzy są kwalifikowani do pilnego zabiegu neurochirurgicznego [322].

Leczenie krwotoku śródmózgowego związanego z dożylnym leczeniem trombolitycznym

Dożylnie leczenie trombolityczne ostrego udaru niedokrwiennego mózgu może być w 6–8% przypadków powikłane wystąpieniem objawowego krwotoku wewnątrzmożgowego [334, 335]. Najistotniejszy z perspektywy ryzyka zgonu krwotok objawowy według definicji SITS (ognisko krwotoczne zajmujące > 30% obszaru zawałowego, stwierdzone w ciągu pierwszych 24–36 h od rozpoczęcia leczenia, którego wystąpieniu towarzyszyło pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 4 pkt. w NIHSS lub zgon) obserwowany jest w niespełna 2% przypadków [128–132]. Mechanizm, w jakim dochodzi do krwotoku, jest najprawdopodobniej złożony i niejednorodny, co utrudnia precyzyjne oszacowanie ryzyka jego wystąpienia u konkretnego pacjenta [335]. Z kolei brak badań z randomizacją oraz mała liczba i niejednoznaczność wyników badań obserwacyjnych uniemożliwiają sformułowanie wniosków dotyczących optymalnego postępowania terapeutycznego [1, 122, 334, 336, 337].

W praktyce klinicznej u niektórych pacjentów stosowany bywa wlew krioprecypitatu, świeżo mrożonego osocza, masy płytkowej lub, rzadziej, innych substancji o działaniu prokoagulacyjnym [5, 334, 336]. Według stanowiska *Neurocritical Care Society* i *Society of Critical Care Medicine* ze Stanów Zjednoczonych, jeżeli alteplaza była podana w ciągu ostatnich 24 h, można rozważyć podanie 10 j. krioprecypitatu [322].

Zakrzepica żylna mózgu

Wprowadzenie

Zakrzepica żylna mózgu (CVT, *cerebral venous thrombosis*) to rzadka, ale istotna klinicznie choroba układu nerwowego. Jest konsekwencją wykrzepiania żył mózgowych i/lub zatok żylnych opony twardej, najczęściej zatoki strzałkowej górnej. Odpowiada za 0,5–1% wszystkich UM. Relatywnie częściej występuje u młodych dorosłych, zwłaszcza kobiet [338].

Obserwowany w ostatnich latach wzrost liczby notowanych zachorowań wynika prawdopodobnie z coraz większej świadomości choroby wśród klinicystów oraz poprawy dostępności bardziej zaawansowanych technik neuroobrazowych, które umożliwiają postawienie właściwego rozpoznania w przypadkach nietypowych.

Niemniej różnorodność objawów, niejednorodny przebieg kliniczny oraz mnogość przyczyn powodujących chorobę sprawiają, że pozostaje ona istotnym problemem diagnostycznym i terapeutycznym. Postawienie rozpoznania zbyt późno może prowadzić do zagrażającego życiu postępu choroby.

Czynniki ryzyka

Zakrzepica żylna mózgu w większości dotyczy ludzi młodych, w szczególności kobiet. Osoby powyżej 65. roku życia stanowią niespełna 10% przypadków [339]. Wyższa zapadalność wśród kobiet najprawdopodobniej ma związek z przyjmowaniem doustnych leków antykoncepcyjnych, hormonalną terapią zastępczą, ciążą i okresem pogoju.

Czynniki w sposób szczególny predysponujące do wystąpienia CVT to: trombofilie wrodzone i nabyte, urazy głowy, nowotwory, malformacje tętniczo-żylnie, procedury neurochirurgiczne oraz choroby zapalne w obrębie głowy i szyi [340, 341]. Badania obserwacyjne pokazują, że w ponad 20% przypadków występuje trombofilia wrodzona, w ponad 40% przypadków stwierdza się więcej niż jeden czynnik ryzyka, a w około 20% przypadków etiologia pozostaje nieustalona [342, 343].

REKOMENDACJA 5. Postępowanie w krwotoku do mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Zalecenia ogólne		
Każdy chory z podejrzeniem krwotoku do mózgu powinien być jak najszybciej przetransportowany do szpitala dysponującego OU	Wysoka	Silny
Rozpoznanie krwotoku do mózgu stawiane jest w oparciu o wynik badania neuroobrazowego (TK bez podania środka cieniującego lub MR z sekwencją T2*)	Wysoka	Silny
Pacjent z ostrym krwotokiem do mózgu powinien być hospitalizowany w OU albo, w uzasadnionych przypadkach, na oddziale intensywnej opieki medycznej lub neurochirurgicznym	Wysoka	Silny
W przypadku podejrzenia krwawienia z malformacji naczyniowej należy uzupełnić wczesną diagnostykę o angio-TK, angio-MR lub angiografię klasyczną	Wysoka	Silny
Można rozważyć uzupełnienie wczesnej diagnostyki o badanie angio-TK, które jest pomocne w identyfikowaniu pacjentów o zwiększonym ryzyku powiększania objętości ogniska krwotocznego w ciągu pierwszej doby od zachorowania	Średnia	Słaby
Badania TK z podaniem środka cieniującego, badanie MR lub badania angiograficzne mogą być pomocne w diagnostyce przyczyn krwotoku (tętniaki, malformacje naczyniowe, guzy mózgu)	Wysoka	Silny
Kontrola ciśnienia tętniczego		
Każdy pacjent z krwotokiem śródmózgowym wymaga intensywnego monitorowania ciśnienia tętniczego do czasu jego stabilizacji, co najmniej przez pierwsze 24 h hospitalizacji	Wysoka	Silny
Należy stosować leki hipotensyjne celem utrzymania wartości skurczowego ciśnienia tętniczego < 180 mm Hg, preferując w pierwszej dobie hospitalizacji preparaty o krótkim czasie działania podawane dożylnie	Średnia	Silny
U pacjentów z początkowym skurczowym ciśnieniem tętniczym 150–220 mm Hg należy rozważyć zastosowanie dożylnych leków hipotensyjnych o krótkim czasie działania, dążąc do uzyskania docelowej wartości około 140 mm Hg tak szybko, jak to możliwe i utrzymywania jej na stałym poziomie przez kolejnych 7 dni, zmieniając stopniowo formę podawania leków na doustną	Średnia	Słaby
U pacjentów z początkowym ciśnieniem skurczowym ≥ 230 mm Hg nie należy zmniejszać jego wartości o > 90 mm Hg, by uniknąć ostrego uszkodzenia nerek	Niska	Słaby
U chorych ze stwierdzonym wcześniej nadciśnieniem tętniczym lub potwierdzonymi istotnymi zmianami narządowymi wtórnymi do nadciśnienia, leczenie hipotensyjne powinno być prowadzone ostrożniej, a docelowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego prawdopodobnie wyższe	Niska	Słaby
Kontrola ciśnienia wewnątrzczaszkowego		
Zaleca się profilaktykę nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (farmakoterapia bólu, kontrola ciśnienia tętniczego, zapobieganie i leczenie hiponatremii, minimalizowanie stresu)	Średnia	Silny
W przypadku stwierdzenia objawów neurologicznych przypisywanych narastającemu ciśnieniu wewnątrzczaszkowemu lub zagrażającemu wklonowaniu uzasadnione wydają się uniesienie głowy i tułowia o 30°, stosowanie substancji osmotycznie czynnych (np. mannitol w dawce 0,25–0,5 g/kg mc. podany dożylnie w czasie > 20 min zmniejsza ciśnienie wewnątrzczaszkowe i może być podawany co 6 h z maksymalną dawką dobową na poziomie 2 g/kg mc. lub stężony roztwór NaCl) i/lub czasowa kontrolowana hiperwentylacja (pCO_2 30–34 mm Hg)	Niska	Słaby
Inwazyjne monitorowanie ciśnienia wewnątrzczaszkowego jest niepraktyczne. U pacjentów mogących kwalifikować się do interwencji neurochirurgicznej (drenaż komorowo-otrzewnowy lub dekompresja przy zagrażającym wgłobieniu) zaleca się monitorowanie stanu klinicznego i powtarzanie w miarę potrzeb obrazowania mózgu	Niska	Silny
Napady padaczkowe		
Napady padaczkowe należy leczyć wg powszechnie obowiązujących zasad leczenia padaczki	Średnia	Silny
Leczenie przeciwpadaczkowe w pierwotnej prewencji napadów nie jest zalecane	Średnia	Słaby
Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych		
W profilaktyce zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych u pacjentów z głębokim niedowładem kończynowym należy stosować profilaktykę powikłań zakrzepowo-zatorowych za pomocą pneumatycznych urządzeń kompresyjnych (od dnia przyjęcia do szpitala) lub, ewentualnie, LMWH w dawce profilaktycznej (1–4 dni po wystąpieniu krwotoku)	Średnia	Silny



REKOMENDACJA 5 cd. Postępowanie w krwotoku do mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych		
W przypadku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej należy stosować konwencjonalną terapeutyczną antykoagulację mimo wzrostu ryzyka krwawienia do mózgu	Niska	Silny
Leczenie swoiste		
W krwotokach samoistnych, z uwagi na brak potwierdzonej skuteczności, nie zaleca się stosowania leków hemostatycznych (m.in. kwas aminokapronowy, rekombinowany czynnik VIIa) ani leków antyfibrynolitycznych (m.in. kwas traneksamowy)	Wysoka	Silny
Korzystny wpływ terapii przywracających funkcje układu krzepnięcia na rokowanie nie został dotychczas jednoznacznie potwierdzony	Niska	Silny
U osób przyjmujących VKA z INR $\geq 1,3$ należy niezwłocznie wstrzymać podawanie antykoagulantu i podać jednorazowo 10 mg witaminy K dożylnie	Średnia	Silny
Rozważając zastosowanie koncentratu czynników zespołu protrombiny, świeżo mrożonego osocza lub specyficznego antidotum, należy wziąć pod uwagę stopień sprawności sprzed wystąpienia krwotoku, rozległość krwotoku, stan kliniczny pacjenta i szanse przeżycia	Niska	Słaby
W przypadku poważnego niedoboru jednego z czynników krzepnięcia lub ciężkiej trombocytopenii należy uzupełnić brakujący czynnik lub przetoczyć koncentrat płytek krwi	Niska	Silny
U osób przyjmujących VKA z INR $\geq 1,3$ należy rozważyć niezwłoczne uzupełnienie brakujących czynników krzepnięcia, podając koncentrat czynników kompleksu protrombiny w dawce dostosowanej do INR. W przypadku niedostępności koncentratu czynników kompleksu protrombiny można podać świeżo mrożone osocze	Średnia	Słaby
U osób przyjmujących VKA, u których po 2 h od zastosowania koncentratu czynników kompleksu protrombiny INR nadal wynosi $\geq 1,3$ można ponownie podać koncentrat czynników kompleksu protrombiny lub zastosować świeżo mrożone osocze	Niska	Słaby
U osób, które ostatnią dawkę dabigatranu lub ksabanów przyjęły w ciągu poprzedzających 2 h można podać 50 g aktywowanego węgla	Bardzo niska	Słaby
U osób przyjmujących dabigatran należy rozważyć niezwłoczne podanie specyficznego antidotum (idarucyzumab 5 g w szybkim wstrzyknięciu dożylnym) lub podanie koncentratu czynników kompleksu protrombiny	Średnia	Słaby
W krwotokach u osób przyjmujących ksabany należy rozważyć niezwłoczne podanie specyficznego antidotum (andeksanet alfa we wstrzyknięciu dożylnym i następowym wlewie w dawce uzależnionej od dawki antykoagulantu) lub ewentualnie koncentrat czynników kompleksu protrombiny	Średnia	Słaby
U osób stosujących heparyny niefrakcjonowane, LMWH lub pentasacharydy należy wstrzymać ich podawanie	Średnia	Silny
Jeżeli wlew heparyn niefrakcjonowanych miał miejsce na przestrzeni ostatnich 2–3 h, można zastosować siarczan protaminy (1 mg na 100 j. heparyny; maks. 50 mg)	Bardzo niska	Słaby
Jeżeli ostatnie wstrzyknięcie LMWH w dawce terapeutycznej miało miejsce w ciągu ≤ 12 h, można podać siarczan protaminy (0,5 mg/1 mg enoksaparyny; maks. 50 mg)	Niska	Słaby
Jeżeli pentasacharyd stosowany był w dawce terapeutycznej, można rozważyć podanie koncentratu aktywowanych czynników kompleksu zespołu protrombiny	Bardzo niska	Słaby
W przypadku wystąpienia krwotoku wtórnego do dożylnego leczenia trombolitycznego, należy niezwłocznie zakończyć wlew alteplazy, a następnie stosować się do ogólnych zasad postępowania w krwotoku do mózgu	Średnia	Silny
Brak wiarygodnych danych z badań sprawia, że nie ma podstaw do rekomendowania przyczynowego leczenia krwotoku wtórnego do dożylnego leczenia trombolitycznego	Niska	Słaby
Leczenie operacyjne		
U większości pacjentów z krwawieniem nadnamiotowym przydatność leczenia neurochirurgicznego nie jest ustalona i tym samym należy uznać je za niewskazane	Średnia	Silny
Chirurgiczne usunięcie ogniska krwotocznego nadnamiotowego z dekompresją należy rozważyć w przypadku pogarszającego się stanu neurologicznego lub wodogłowia. W przypadku zaistnienia wskazań zabieg powinien być wykonany bez zbędnej zwłoki	Średnia	Słaby

→

REKOMENDACJA 5 cd. Postępowanie w krwotoku do mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Chirurgiczną dekompresję podnamiotową należy rozważyć w przypadku pogarszającego się stanu neurologicznego lub wodogłowia, zwłaszcza jeżeli średnica ogniska krwotocznego w mózgu wynosi > 3 cm. W przypadku zaistnienia wskazań zabieg powinien być wykonany bez zbędnej zwłoki	Niska	Słaby
Drenaż komorowy jest wskazany w przypadku wystąpienia każdego typu wodogłowia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami świadomości	Średnia	Silny
Drenaż lędźwiowy można rozważyć jako uzupełnienie drenażu komorowego u chorych z wodogłowiem komunikującym	Niska	Słaby
Hemikraniotomia odbarczająca z ewentualnym usunięciem krwi może zwiększyć szanse przeżycia i tym samym może być rozważona u pacjentów z nadnamiotowym krwotokiem do mózgu, którzy znajdują się w śpiączce, mają duży efekt masy z przemieszczeniem struktur linii pośrodkowej na stronę przeciwną lub nie reagują na standardowe postępowanie i terapię nadciśnienia wewnątrzczaszkowego	Niska	Słaby
W przypadku krwawienia z tętniaka naczyń mózgowych należy rozważyć jak najszybszą embolizację lub klipsowanie tętniaka zgodnie z obowiązującymi standardami leczenia pękniętych tętniaków mózgu	Wysoka	Silny
W przypadku krwawienia z malformacji tętniczo-żylnych można zastosować leczenie zachowawcze, embolizację, chirurgiczne usunięcie lub/i radioterapię stereotaktyczną	Średnia	Silny

OU — oddział/poddział udarowy; TK — tomografia komputerowa; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny; LMWH (*low-molecular-weight heparins*) — heparyny drobnocząsteczkowe; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; VKA (*vitamin K antagonists*) — antagoniści witaminy K

Obraz kliniczny

Objawy CVT mogą rozwijać się w sposób ostry (37%), podostry (56%) lub przewlekły (7%) [344]. Obraz kliniczny jest zróżnicowany i stanowi pochodną wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego wtórnego do zaburzeń drenażu żylnego oraz uszkodzenia mózgu (obrzęk, krwotok, niedokrwienie). Znaczenie ma również lokalizacja zakrzepicy.

Niespecyficzność objawów choroby powoduje trudności diagnostyczne i jest przyczyną częstego opóźnienia w postawieniu rozpoznania. Od wystąpienia pierwszych objawów do diagnozy upływa średnio około 7 dni [344].

W większości przypadków CVT przebiega jako zespół izolowanego nadciśnienia śródczaszkowego (ból głowy, obniżona ostrość widzenia, obrzęk tarcz n. II), zespół objawów ogniskowych (niedowład, napady padaczkowe), zespół encefalopatii z dominującymi zaburzeniami świadomości albo zespół zatoki jamistej [341, 345].

Rozpoznanie**Badania laboratoryjne**

Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych krwi nie pozwalają w pełni potwierdzić ani wykluczyć zakrzepicy. Mogą być jednak przydatne w diagnostyce chorób współistniejących (m.in. chorób krwi, nerek lub wątroby). Dlatego przy podejrzeniu CVT zaleca się wykonanie rutynowych

badan krwi z oceną morfologii, badań biochemicznych i badań układu krzepnięcia [346, 347].

D-dimery

Podwyższone stężenie D-dimerów może być przydatne w postawieniu rozpoznania. Przegląd systematyczny obejmujący 1134 pacjentów z 14 badań oceniających wartość oznaczania D-dimerów w diagnostyce CVT potwierdził ich wysoką czułość (94%; 95% CI: 88–97%) i wysoką specyficzność (90%; 95% CI: 87–92%). Wyniki fałszywie negatywne uzyskiwano u chorych z izolowanym bólem głowy w przebiegu CVT, przy długim czasie trwania objawów (powyżej 7 dni) i ograniczonym zajęciu zatok [347, 348].

Istnieje zależność pomiędzy rozległością zakrzepicy a stężeniem D-dimerów. Należy jednak pamiętać, że stężenie D-dimerów obniża się w miarę trwania choroby. Dlatego w przypadku silnego podejrzenia klinicznego, prawidłowy wynik badania nie powinien być podstawą do wykluczenia choroby [347, 348].

Diagnostyka trombofilii

Diagnostyka w kierunku trombofilii (np. oznaczenie poziomów przeciwciał antykardiolipinowych, antykoagulantu toczeniowego, białek C i S, antytrombiny [AT] III, mutacji w genie czynnika V typu Leiden, mutacji w genie protrombiny G20210A, aktywności czynnika VIII i stężenia

homocysteiny) ma niewielki wpływ na postępowanie w ostrym okresie choroby. Nie udało się potwierdzić, by rutynowe prowadzenie diagnostyki trombofilii przekładało się na lepszy ostateczny wynik leczenia, mniejszą nawrotowość czy obniżenie ryzyka zgonu. Dlatego wykonywanie badań w kierunku trombofilii u wszystkich chorych z CVT nie wydaje się zasadne. Wspomniane badania nabierają jednak szczególnego znaczenia w przypadku niestwierdzenia czynników ryzyka CVT, nawrotu zakrzepicy lub dodatniego rodzinnego wywiadu zakrzepicy [347].

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego pozwala wykluczyć zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które może być przyczyną CVT. Uważa się jednak, że przy braku podejrzeń zapalenia ma ono ograniczoną przydatność diagnostyczną. W płynie mózgowo-rdzeniowym osoby z zakrzepicą można stwierdzić nieznaczłą pleocytozę (50% pacjentów) oraz podwyższone stężenie białka (35% pacjentów). Ponadto w 80% przypadków stwierdza się wysokie ciśnienie otwarcia [342].

Badania neuroobrazowe

Obrazowanie strukturalne mózgu ma mniejszą wartość niż w udarze tętniczym. Może jednak ujawnić zmiany niespecyficzne, takie jak zawał, krwotok czy obrzęk. Głównym celem diagnostyki neuroobrazowej w CVT jest uwidocznienie niedrożności zatoki/żyły. W tym celu wykorzystywane są MR z wenografią, TK z wenografią i angiografia klasyczna [349].

Obecnie za metodę pierwszego wyboru uważane jest badanie MR z wenografią [346]. Przydatność badania angio-TK z opcją żylną jest jednak bardzo porównywalna [350]. Niewątpliwą zaletą TK jest szybkie uzyskanie obrazu oraz możliwość przeprowadzenia badania u chorych ze stymulatorem serca lub innymi urządzeniami ferromagnetycznymi. Wadami natomiast są ekspozycja na promieniowanie jonizujące i konieczność podania środka cieniującego. Z kolei dodatkowym atutem MR jest możliwość zobrazowania skrzepliny oraz wysoka czułość uwidocznienia zmian ogniskowych w mózgowiu.

Badanie TK jest powszechnie stosowane we wstępnej diagnostyce UM o każdej etiologii. Jednak w odniesieniu do CVT jest metodą mało czułą i niewystarczającą. Na podstawie TK bez podania środka cieniującego podejrzenie zakrzepicy można wysunąć tylko u 30% chorych. Niedrożna

zatoka lub żyła widoczna jest wówczas jako obszar o podwyższonej densyjności, co w przypadkach zakrzepicy tylnego odcinka zatoki strzałkowej górnej daje tak zwany objaw delty. Po podaniu środka cieniującego niedrożność powoduje obraz trójkątnego ubytku w wypełnieniu zatoki (*empty triangle*), który jednak może być nieobecny w pierwszych dniach od zachorowania i zazwyczaj zanika w ciągu kilku tygodni. W ostatnich latach pojawiły się obiecujące próby zastosowania TK w diagnostyce CVT z wykorzystaniem pomiaru densyjności zatok [351].

Obraz rezonansowy niedrożnego naczynia zmienia się w zależności od „wieku” skrzepliny, czyli czasu, jaki minął od zachorowania. W ciągu pierwszych 3–5 dni uwidocznienie niedrożnej zatoki bywa trudne. W okresie ostrym skrzeplina powoduje izointensywny sygnał w sekwencji T1 oraz hipointensywny w sekwencji T2, co utrudnia różnicowanie z prawidłowo drożnymi naczyniami. Dopiero po około pięciu dniach od zachorowania niedrożna zatoka zaczyna dawać hiperintensywny sygnał w obrazach T1- i T2-zależnych [349, 352]. Zastosowanie sekwencji T2* i badania podatności magnetycznej (SWI, *susceptibility weighted imaging*) zwiększa prawdopodobieństwo uwidocznienia niedrożnych żył, przez co jest szczególnie przydatne w pierwszych dniach choroby, przy podejrzeniu izolowanej zakrzepicy żył korowych i w przypadku różnicowania niedrożności z hipoplazją [353]. Zarówno w SWI, jak i sekwencji T2*/gradient echo (T2*/GRE, *T2*/gradient-recalled echo*) wykrępnęte naczynie jest hipointensywne. Przy zastosowaniu wenografii rezonansu magnetycznego najczęściej stosowana jest technika TOF, ale równie dobrze można przeprowadzić badanie z użyciem środka cieniującego [354].

Cyfrowa angiografia subtrakcyjna jest metodą o najwyższej czułości i specyficzności, ale ze względu na swój inwazyjny charakter powinna być wykonywana jedynie w przypadkach wątpliwych [346, 355]. Zwłaszcza że badania obserwacyjne wykazują dużą zgodność pomiędzy wenografią MR i cyfrową angiografią subtrakcyjną [356–358].

Leczenie w okresie ostrym

Leczenie antykoagulacyjne

Dotychczas przeprowadzono dwa badania z randomizacją kontrolowane placebo dotyczące efektywności i bezpieczeństwa stosowania heparyn w leczeniu ostrej fazy CVT z następują

doustną antykoagulacją [347, 359, 360]. W ich metaanalizie wykazano, że zastosowanie UFH lub LMWH może wpływać korzystnie na rokowanie. Jednak z uwagi na małą liczbę przypadków ($n = 79$) nie uzyskano istotności statystycznej ani w odniesieniu do redukcji ryzyka zgonu lub niesprawności (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,46; 95% CI: 0,16–1,31), ani w odniesieniu do redukcji izolowanego ryzyka zgonu (RR 0,33; 95% CI: 0,08–1,21). Co istotne, leczenie heparynami nie wiązało się z występowaniem objawowych krwawień wewnątrzczaszkowych. Natomiast w grupie kontrolnej miały miejsce dwa przypadki krwawienia śródczaszkowego i 2 przypadki PE [361, 362].

Mimo wspomnianej już niewielkiej liczby uczestników i ograniczeń statystycznych omawiane badania stały się podstawą pozytywnych rekomendacji *AHA/ASA* i *European Stroke Organization/European Academy of Neurology* [346, 347].

Niewielkie ($n = 66$) badanie z randomizacją porównujące efektywność i bezpieczeństwo LMWH względem UFH sugeruje przewagę tych pierwszych zarówno w odniesieniu do ryzyka zgonu (0/34 v. 6/32; RR 0,07; 95% CI: 0,00–1,24), jak i całkowitego wyleczenia po trzech miesiącach (RR 1,37; 95% CI: 1,02–1,83) [363] oraz poważnych komplikacji krwotocznych pozamózgowych (0/34 v. 3/32; RR 0,13; 95% CI: 0,01–2,51). Również wyniki obserwacyjnego badania Continho i wsp. sugerują lepsze efekty leczenia LMWH (OR dla zgonu lub niesprawności 0,42; 95% CI: 0,18–1,00) z mniejszą częstością nowych krwawień wewnątrzczaszkowych (OR 0,29; 95% CI: 0,07–1,30) [364].

Trombektomia mechaniczna i tromboliza

Trombektomia i/lub celowana tromboliza potencjalnie mogą mieć zastosowanie w leczeniu chorych, u których leczenie przeciwkrzepliwe nie przyniosło oczekiwanego efektu. Zasadniczo istnieją trzy opcje terapeutyczne: 1) miejscowe podawanie leku trombolitycznego (urokinaza, streptokinaza lub rt-PA) po przejściu mikrocewnikiem przez skrzeplinę, 2) mechaniczna trombektomia z użyciem systemów reolitycznych, angioplastyki balonowej i stent-retrieverów, 3) kombinacja obu powyższych metod.

Nie ma obecnie wyników badań z randomizacją dotyczących leczenia endowaskularnego ostrej zakrzepicy mózgu. Jednak opisy przypadków, serie przypadków oraz przeglądy systematyczne piśmiennictwa sugerują istnienie korzyści z trombektomii i/lub celowanej trombolizy [346, 347, 365–368].

W 2014 roku opublikowano systematyczny przegląd piśmiennictwa obejmujący łącznie 26 przypadków miejscowego leczenia trombolitycznego [365]. Najczęściej stosowanym lekiem była urokinaza (73%), rzadziej streptokinaza i rt-PA. Całkowitą lub częściową rekanalizację uzyskano w 62% przypadków, a 88% chorych było samodzielnych (0–2 pkt. w mRS). Krwawienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło u 12% leczonych (w 2 przypadkach na 3 zakończyło się zgonem), a krwawienie pozaczaszkowe u 19% leczonych (żadne nie zakończyło się zgonem).

Z kolei w 2015 roku opublikowano systematyczny przegląd piśmiennictwa dotyczący trombektomii ($n = 185$) z ewentualną następową miejscową trombolizą, którą przeprowadzono w 75% przypadków [367]. Tak prowadzone leczenie pozwoliło uzyskać całkowitą lub częściową rekanalizację u 95% leczonych i utrzymać pełną samodzielność (0–25 pkt. w mRS) u 84% leczonych. Głównym powikłaniem był krwotok wewnątrzczaszkowy (10%).

Trwa podsumowanie wyników badania *Thrombolysis or Anticoagulation for Cerebral Venous Thrombosis* (TO-ACT) oceniającego efektywność i bezpieczeństwo miejscowej trombolizy z ewentualną trombektomią w porównaniu z leczeniem heparynami [369]. Niestety rekrutacja do badania przebiegała powoli, a badanie zakończono przed czasem, po włączeniu 67 ze 164 zaplanowanych pacjentów. W analizie cząstkowej przeprowadzonej w grupie 63 chorych nie wskazano na przewagę leczenia wewnątrznaczyniowego.

Brakuje obecnie wystarczających danych, by ustalić kryteria kwalifikacji do zabiegu wewnątrznaczyniowego. Poza tym, mimo wysokiego odsetka rekanalizacji i korzystnego rokowania, należy brać pod uwagę heterogenność epidemiologiczną i metodologiczną poszczególnych publikacji oraz prawdopodobny błąd systematyczny związany z raportowaniem korzystnych wyników leczenia.

Należy również pamiętać, że pacjenci z CVT, u których nie występują śpiączka, zaburzenia poznawcze, zakrzepica żył głębokich i krwawienie wewnątrzczaszkowe, mają niskie ryzyko niekorzystnego rokowania. Dlatego proponowanie im agresywnego i potencjalnie szkodliwego leczenia wydaje się niezasadne [347, 370].

Czas trwania leczenia antykoagulacyjnego

Ryzyko nawrotu zakrzepicy jest niskie. Szacowane jest na 2–3% dla kolejnej CVT oraz 3–8% dla pozamózgowych zdarzeń zakrzepowo-zatoro-

wych. Do większości nawrotów dochodzi w czasie pierwszego roku od zachorowania. Aktualnie za główne czynniki ryzyka kolejnego zdarzenia u osób dorosłych uważa się płeć męską, obecność nowotworu (zwłaszcza zespołów mieloproliferacyjnych), incydent zakrzepowy w przeszłości oraz brak jednoznacznej przyczyny CVT [371, 372].

Odpowiedź na pytanie o optymalny czas antykoagulacji (3–6 mies. v. 12 mies.) ma szansę dać toczące się aktualnie badanie *EXtending oral antiCOAgulation treatment after acute Cerebral Vein Thrombosis* (EXCOA-CVT, <http://www.excoa-cvt.com>).

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

Dotychczas w warunkach badania klinicznego z randomizacją ocenie poddano jedynie dabigatran. W badaniu RE-SPECT porównywano leczenie dabigatranem w dawce 2 razy 150 mg z leczeniem warfaryną (docelowy INR 2,0–3,0) u pacjentów z CVT otrzymujących przez pierwszych 5–15 wyłącznie LMWH. Wstępne wyniki sugerujące równoważność obu terapii ogłoszono w październiku 2018 roku podczas *World Stroke Congress 2018*, ale nie zostały jeszcze opublikowane.

W odniesieniu do pozostałych NOAC nie ma badań klinicznych. Są jedynie opisy serii przypadków, które nie dają podstawy do formułowania uniwersalnych wniosków [373, 374].

Leczenie wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego

Wzmożone ciśnienie śródczaszkowe dość często występuje w ostrym okresie CVT i stanowi główną przyczynę zgonów [342]. Dominującym objawem jest ból głowy z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego. Należy jednak zaznaczyć, że obrzęk tarczy może być nieobecny. Stosuje się wówczas zazwyczaj standardowe postępowanie przeciwdziałające narastaniu ciśnienia śródczaszkowego i monitoruje ostrość wzroku. Obrzęk o niewielkim nasileniu zmniejsza się pod wpływem leczenia przeciwwzrostowego, które ułatwia odpływ żylny.

Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań z randomizacją porównujących różne metody terapii wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego u chorych z CVT. Stosowany bywa wówczas acetazolamid (lek moczopędny z grupy inhibitorów anhidrazy węglanowej), który poprzez zmniejszenie produkcji płynu mózgowo-rdzeniowego może powodować redukcję ciśnienia śródczaszkowego, zmniejszając tym samym

ból głowy i zapobiegając utracie wzroku [375]. Uważa się jednak, że jego wpływ jest prawdopodobnie niewystarczający, aby w sposób istotny wpłynąć na rokowanie w ostrym okresie choroby [346, 347, 376].

Steroidy

Stosowanie steroidów w leczeniu CVT teoretycznie mogłoby być pomocne w mechanizmie redukcji obrzęku naczyniopochodnego. Obarczone jest jednak działaniem prozakrzepowym. Analiza *post hoc* badania *International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis* (ISCVT) nie wykazała, by stosowanie steroidów wpływało korzystnie na rokowanie. Co więcej, było ono szkodliwe w grupie chorych bez ogniskowych zmian w mózgu [377]. Dlatego uważa się, że steroidy mogą być stosowane jedynie w przypadkach uzasadnionych współistnieniem choroby zapalnej (np. toczeń układowy lub choroba Behçeta) [346, 347, 378, 379].

Nakłucie lędźwiowe z upustem płynu mózgowo-rdzeniowego

U chorych z objawami nadciśnienia śródczaszkowego można rozważyć terapeutyczne nakłucie lędźwiowe [380]. Brak jednak w tym obszarze kontrolowanych badań z randomizacją. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym ISCVT nakłucie diagnostyczne przeprowadzono u 36% pacjentów. Nie wykazało ono istotnego wpływu na przebieg choroby i ostateczny efekt leczenia w sześciomiesięcznej obserwacji [342].

Wykonanie upustu płynu wymaga wstrzymania leczenia antykoagulacyjnego, a jego efekt jest krótkotrwały. Dlatego sugeruje się wykonywanie go tylko w sytuacjach nagłych, zwłaszcza zagrożenia utraty wzroku [347, 362].

Układ zastawkowy/drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego

Wodogłowie jest niezbyt częstym powikłaniem CVT. Występuje zwykle w przypadkach zakrzepicy żył głębokich, zmian w tylnej jamie czaszki lub krwotoku dokomorowego. Publikowane dotychczas nieliczne opisy przypadków i serie przypadków nie dają podstaw do rekomendowania izolowanego drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego [347, 381, 382].

Chirurgiczna dekompresja

Wklinowanie z efektem masy jest główną przyczyną zgonów w ostrym okresie CVT. Większość chorych z klinicznymi i radiologicznymi cechami wkliniowania umiera.

Hemikraniektomia jest zabiegiem stosowanym w przypadkach zagrożenia życia w przebiegu szybko narastającego obrzęku oraz zagrażającego wklonowania z narastającymi w sposób ostry zaburzeniami świadomości i ewentualnie objawami porażenia nerwu III. Liczne opisy przypadków i wyniki badań nierandomizowanych sugerują, że może ona zapobiegać zgonom w przebiegu CVT i nie powoduje narastania ciężkiej niepełnosprawności [383–385]. Spośród pacjentów poddawanych dekompresji, rozumianej jako hemikraniektomia lub ewakuacja krwiaka, około 31% uzyskało powrót samodzielności, 19% zmarło, a 3% przeżyło z bardzo ciężką niesprawnością [347].

Leczenie napadów padaczkowych

Napady padaczkowe w początkowej fazie choroby obserwowane są u 37% dorosłych z CVT. Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia napadów to: obecność zmian nadnamiotowych, zakrzepica żył korowych, zakrzepica zatoki strzałkowej górnej oraz zakrzepica w okresie okołoporodowym [386].

Obecnie brakuje jednoznacznych dowodów przemawiających za stosowaniem leków przeciwpadaczkowych w profilaktyce napadów [387]. Pojedyncze prace wskazują jednak na związek pomiędzy występowaniem napadów w ostrym okresie CVT a ryzykiem zgonu oraz na zmniejszenie ryzyka wystąpienia wczesnych powtórnych napadów przy zastosowaniu leczenia przeciwpadaczkowego u chorych z obecnością zmian nadnamiotowych i napadami w początkowym okresie CVT [388].

American Heart Association/American Stroke Association zalecają włączenie leków przeciwpadaczkowych po pierwszym napadzie, który występuje w początkowym okresie choroby u pacjenta ze zmianami o lokalizacji nadnamiotowej [346]. Z kolei *European Stroke Organization* i *European Academy of Neurology* rekomendują wdrożenie leczenia u chorych z wczesnymi napadami i ogniskiem krwotocznym [389].

Zakrzepica żylna mózgu w okresie ciąży

Ciąża i okres połogu sprzyjają nadkrzepliwości. Zapadalność na CVT szacowana jest na 116/100 tys. ciąż. Co istotne, CVT odpowiada za ponad połowę (57%) wszystkich UM wśród ciężarnych. Około 70% zdarzeń ma miejsce w III trymestrze ciąży i pierwszych czterech tygodniach połogu. Za

czynniki ryzyka uważa się cięcie cesarskie, przedłużającą się hospitalizację oraz wiek matki [349].

W okresie ciąży bezpieczne i skuteczne są LMWH [390]. Natomiast w okresie połogu można stosować zarówno LMWH, jak i VKA (docelowa wartość INR 2,0–3,0 s) przez co najmniej 6 miesięcy [346].

Antykoncepcja po CVT

Wyniki opublikowanego niedawno przeglądu systematycznego potwierdzają, że stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych powoduje niemal ośmiokrotny wzrost względnego ryzyka wystąpienia CVT. Ryzyko to pozostaje wysokie również przy stosowaniu preparatów nowej generacji [391].

Zakrzepica żylna mózgu a kolejna ciąża

Przebyty incydent CVT oraz zakrzepica w przebiegu ciąży i okresie połogu nie jest przeciwwskazaniem do kolejnych ciąż [346, 347]. Ryzyko powikłań podczas kolejnej ciąży u kobiet z przebytem CVT jest wyższe niż podstawowe ryzyko w populacji ogólnej, ale nadal uznawane jest za obiektywnie niskie. W niedawnym systematycznym przeglądzie piśmiennictwa (13 badań, 217 ciąż) nawrót CVT stwierdzono w 0,5% przypadków, a incydent zakrzepowy pozamózgowy w 3% przypadków [392]. Natomiast wskaźnik poronień wydaje się nie odbiegać od obserwowanego w populacji ogólnej [347, 392].

Profilaktyczne stosowanie LMWH w czasie kolejnej ciąży

Dane dotyczące skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej u kobiet ciężarnych po przebytem CVT pochodzą z niewielkich badań obserwacyjnych i charakteryzują się wieloma ograniczeniami metodologicznymi [347].

Wyniki metaanalizy badań z randomizacją służących ocenie bezpieczeństwa i skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej u kobiet w ciąży z przebytem zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym innym niż CVT wskazują możliwą (aczkolwiek nieosiągającą istotności statystycznej) korzyść nieobarczona istotnym wzrostem częstości powikłań krwotocznych [393]. Ponadto systematyczny przegląd piśmiennictwa wykazał tendencję w kierunku mniejszej częstości poronień u pacjentek otrzymujących leki przeciwzakrzepowe (19% v. 11%) [392].

Biorąc pod uwagę podwyższone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w tej grupie pacjen-

REKOMENDACJA 6. Postępowania w zakrzepicy żyłnej mózgu

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Diagnostyka		
U chorych z podejrzeniem CVT sugeruje się oznaczenie stężenia D-dimerów w surowicy. Jego przydatność u pacjentów z izolowanym bólem głowy oraz pacjentów z długim czasem trwania objawów (> 7 dni) jest jednak ograniczona	Niska	Słaby
Nie zaleca się wykonywania badań skринingowych w kierunku trombofilii u wszystkich chorych z CVT. Sugeruje się przeprowadzenie skринingu u pacjentów z wysokim ryzykiem ciężkiej trombofilii i z obciążeniem rodzinnym zakrzepicą żylną, u chorych w młodym wieku i w przypadkach zakrzepicy bez potwierdzonych czynników ryzyka (przemijających lub trwałych)	Niska	Słaby
U pacjentów z podejrzeniem zakrzepicy żył mózgowych potwierdzenie rozpoznania przy użyciu wenografii TK może być stosowane jako metoda równoważna wenografii MR	Bardzo niska	Słaby
Leczenie		
Zaleca się terapię heparynami w dawkach terapeutycznych w ostrym okresie CVT, również w przypadkach z obecnością krwawienia wewnątrzczaszkowego w przebiegu zachorowania	Umiarkowana	Silny
Sugeruje się, aby leczenie antykoagulacyjne w okresie ostrym było prowadzone raczej z użyciem LMWH niż UFH. Zalecenie to nie dotyczy chorych z przeciwwskazaniami do stosowania LMWH lub sytuacji, w których konieczne może być szybkie odwrócenie efektu przeciwkrzepliowego (np. planowana interwencja neurochirurgiczna)	Niska	Słaby
Brakuje wystarczających danych uzasadniających rekomendowanie trombolizy i/lub mechanicznej trombektomii w CVT. Wspomniane terapie mogą być proponowane niektórym pacjentom wysokiego ryzyka, doznającym istotnej progresji choroby pomimo prawidłowo prowadzonego standardowego leczenia i po wykluczeniu innych przyczyn pogorszenia	Bardzo niska	Słaby
Prewencja wtórna z zastosowaniem antagonistów witaminy K powinna być prowadzona przez okres 3–12 miesięcy	Bardzo niska	Słaby
Pacjenci z nawrotowymi incydentami zakrzepicy żyłnej lub obarczeni czynnikiem wysokiego ryzyka nawrotu mogą wymagać stałej antykoagulacji. Należy wówczas stosować się do zaleceń dotyczących prewencji nawrotów zakrzepicy specyficznych dla konkretnego czynnika ryzyka, o ile takie zalecenia istnieją	Bardzo niska	Słaby
Sugeruje się niestosowanie acetazolamidu u chorych w ostrym okresie CVT jako terapii mającej korzystnie wpłynąć na ostateczny efekt funkcjonalny lub zmniejszyć ryzyko zgonu	Niska	Słaby
W przypadkach izolowanego nadciśnienia śródczaszkowego wtórnego do CVT i przejawiającego się silnym bólem głowy oraz pogorszeniem ostrości widzenia można rozważyć terapię acetazolamidem, o ile jego profil bezpieczeństwa zostanie uznany za akceptowalny	Bardzo niska	Słaby
Nie zaleca się stosowania steroidów u chorych w ostrym okresie, o ile nie jest to wskazane z uwagi na choroby współistniejące	Niska	Słaby
Nakłucie łędźwiowe z upustem płynu mózgowo-rdzeniowego może być rozważone w przypadku objawów nadciśnienia śródczaszkowego z powodu potencjalnie korzystnego wpływu na ryzyko utraty wzroku i ból głowy	Bardzo niska	Słaby
Sugeruje się, aby u chorych w ostrym okresie CVT z zagrażającym wkliniowaniem nie wykonywać rutynowo izolowanego chirurgicznego drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego	Bardzo niska	Słaby
U chorych w fazie ostrej CVT z obecnością zmiany lub zmian ogniskowych w mózgu zagrażających wkliniowaniem podnamiotowym należy rozważyć przeprowadzenie odbarczającej hemikraniektomii	Niska	Silny
Po pierwszym napadzie padaczkowym u pacjentów ze zmianami nadnamiotowymi w przebiegu CVT zaleca się czasowe włączenie leczenia przeciwpadaczkowego, aby zapobiec wczesnym nawrotom napadów padaczkowych	Niska	Słaby
U kobiet z CVT w ciąży i w okresie połogu zaleca się stosowanie LMWH	Niska	Słaby
Sugeruje się, aby kobiety w wieku rozrodczym po przebytych incydencie CVT nie przyjmowały doustnych leków antykoncepcyjnych. Należy poinformować pacjentki o ryzyku związanym ze stosowaniem wspomnianych leków	Bardzo niska	Słaby
Przebyty epizod żyłnej zakrzepicy mózgu nie stanowi przeciwwskazania do kolejnej ciąży. Należy jednak poinformować pacjentki o podwyższonym ryzyku zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w okresie ciąży	Niska	Słaby
Podczas ciąży i połogu u kobiet po przebytych incydencie CVT zaleca się stosowanie LMWH w dawkach profilaktycznych, o ile nie ma przeciwwskazań do takiego leczenia lub nie ma wskazań do terapeutycznej antykoagulacji z innych względów	Bardzo niska	Słaby

CVT (cerebral venous thrombosis) — zakrzepica żylna mózgu; TK — tomografia komputerowa; MR (magnetic resonance) — rezonans magnetyczny; LMWH (low-molecular-weight heparins) — heparyny drobnocząsteczkowe; UFH (unfractionated heparin) — heparyna niefrakcjonowana

tek, możliwe ryzyko nawrotu CVT i tendencję do mniejszego ryzyka poronień, eksperci rekomendują stosowanie LMWH w dawce profilaktycznej [347].

PIŚMIENNICTWO

1. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, et al. 2018 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*. 2018; 49: e46–e99, doi: [10.1161/STR.000000000000158](#), indexed in Pubmed: [29367334](#).
2. Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquiére D, et al. Heart and Stroke Foundation of Canada Canadian Stroke Best Practices Advisory Committee. Canadian stroke best practice recommendations: hyperacute stroke care guidelines, update 2015. *Int J Stroke*. 2015; 10(6): 924–940, doi: [10.1111/ijis.12551](#), indexed in Pubmed: [26148019](#).
3. Powers W, Derdeyn C, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. *Stroke*. 2015; 46(10): 3020–3035, doi: [10.1161/str.0000000000000074](#).
4. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014; 9(7): 840–855, doi: [10.1111/ijis.12309](#), indexed in Pubmed: [25156220](#).
5. Grupa Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Postępowanie w udarze mózgu. *Neurol Neurochir Pol*. 2012; 46(Suppl 1): S1–114.
6. Kim JY, Bae HJ. Spontaneous intracerebral hemorrhage: management. *J Stroke*. 2017; 19(1): 28–39, doi: [10.5853/jos.2016.01935](#), indexed in Pubmed: [28178413](#).
7. Hemphill J, Greenberg S, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2015; 46(7): 2032–2060, doi: [10.1161/str.0000000000000069](#).
8. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, doi: [10.1002/14651858.cd000197.pub3](#).
9. Ahmed N, Steiner T, Caso V, et al. ESO-KSU session participants. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *Eur Stroke J*. 2017; 2(2): 95–102, doi: [10.1177/2396987317699144](#), indexed in Pubmed: [29900406](#).
10. Schlemm L, Schlemm E. Clinical benefit of improved Prehospital stroke scales to detect stroke patients with large vessel occlusions: results from a conditional probabilistic model. *BMC Neurol*. 2018; 18(1): 16, doi: [10.1186/s12883-018-1021-8](#), indexed in Pubmed: [29427993](#).
11. Rodríguez-Pardo J, Fuentes B, Alonso de Leciana M, et al. Madrid Stroke Network. The direct referral to endovascular center criteria: a proposal for pre-hospital evaluation of acute stroke in the Madrid Stroke Network. *Eur J Neurol*. 2017; 24(3): 509–515, doi: [10.1111/ene.13233](#), indexed in Pubmed: [28102025](#).
12. Schlemm E, Ebinger M, Nolte CH, et al. optimal transport destination for ischemic stroke patients with unknown vessel status: use of prehospital triage scores. *Stroke*. 2017; 48(8): 2184–2191, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.017281](#), indexed in Pubmed: [28655816](#).
13. Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, et al. STRATIS Investigators. Interhospital transfer before thrombectomy is associated with delayed treatment and worse outcome in the STRATIS Registry (Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke). *Circulation*. 2017; 136(24): 2311–2321, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028920](#), indexed in Pubmed: [28943516](#).
14. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014; 384(9958): 1929–1935, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](#), indexed in Pubmed: [25106063](#).
15. Ganesh A, Goyal M. Thrombectomy for acute ischemic stroke: recent insights and future directions. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018; 18(9): 59, doi: [10.1007/s11910-018-0869-8](#), indexed in Pubmed: [30033493](#).
16. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27(5): 493–501, doi: [10.1159/000210432](#), indexed in Pubmed: [19342825](#).
17. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1): 35–41, doi: [10.1161/01.str.24.1.35](#).
18. Aull S, Lalouschek W, Schnider P, et al. Dynamic changes of plasma lipids and lipoproteins in patients after transient ischemic attack or minor stroke. *Am J Med*. 1996; 101(3): 291–298, doi: [10.1016/s0002-9343\(96\)00199-4](#).
19. Rübenthaler J, Reiser M, Clevert DA. Diagnostic vascular ultrasonography with the help of color Doppler and contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasonography*. 2016; 35(4): 289–301, doi: [10.14366/ug.16027](#), indexed in Pubmed: [27669962](#).
20. Gasparian GG, Sanossian N, Shiroishi MS, et al. Imaging of occlusive thrombi in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015; 10(3): 298–305, doi: [10.1111/ijis.12435](#), indexed in Pubmed: [25545291](#).
21. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(4): 377–387, doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)70027-X](#), indexed in Pubmed: [25748102](#).
22. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017; 22(3), doi: [10.1111/anec.12447](#), indexed in Pubmed: [28480632](#).
23. Boulanger JM, Lindsay MP, Gubitz G, et al. Canadian stroke best practice recommendations for acute stroke management: prehospital, emergency department, and acute inpatient stroke care, 6th edition, update 2018. *Int J Stroke*. 2018; 13(9): 949–984, doi: [10.1177/1747493018786616](#), indexed in Pubmed: [30021503](#).
24. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000; 355(9216): 1670–1674, indexed in Pubmed: [10905241](#).
25. Nagel S, Sinha D, Day D, et al. e-ASPECTS software is non-inferior to neuroradiologists in applying the ASPECT score to computed tomography scans of acute ischemic stroke patients. *Int J Stroke*. 2017; 12(6): 615–622, doi: [10.1177/1747493016681020](#), indexed in Pubmed: [27899743](#).
26. Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, et al. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke*. 2008; 39(9): 2485–2490, doi: [10.1161/STROKEAHA.107.511162](#), indexed in Pubmed: [18617663](#).
27. Berkhemer OA, Jansen IGH, Beumer D, et al. MR CLEAN Investigators. Collateral status on baseline computed tomographic angiography and intra-arterial treatment effect in patients with proximal anterior circulation Stroke. *Stroke*. 2016; 47(3): 768–776, doi: [10.1161/STROKEAHA.115.011788](#), indexed in Pubmed: [26903582](#).
28. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018; 378(1): 11–21, doi: [10.1056/NEJMoa1706442](#), indexed in Pubmed: [29129157](#).
29. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018; 378(8): 708–718, doi: [10.1056/NEJMoa1713973](#), indexed in Pubmed: [29364767](#).
30. Huynh TJ, Demchuk AM, Dowlatshahi D, et al. PREDICT/Sunnybrook ICH CTA Study Group. Spot sign number is the most important spot sign characteristic for predicting hematoma expansion using first-pass computed tomography angiography: analysis from the PREDICT study. *Stroke*. 2013; 44(4): 972–977, doi: [10.1161/STROKEAHA.111.000410](#), indexed in Pubmed: [23444309](#).
31. Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, et al. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. *Stroke*. 2009; 40(9): 2994–3000, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.554667](#), indexed in Pubmed: [19574553](#).
32. Ederies A, Demchuk A, Chia T, et al. Postcontrast CT extravasation is associated with hematoma expansion in CTA spot negative patients. *Stroke*. 2009; 40(5): 1672–1676, doi: [10.1161/STROKEAHA.108.541201](#), indexed in Pubmed: [19286577](#).
33. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, et al. CT angiography „spot sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007; 38(4): 1257–1262, doi: [10.1161/01.STR.0000259633.59404.f3](#), indexed in Pubmed: [17322083](#).
34. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2004; 292(15): 1823–1830, doi: [10.1001/jama.292.15.1823](#), indexed in Pubmed: [15494579](#).

35. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018; 379(7): 611–622, doi: [10.1056/NEJMoa1804355](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355), indexed in Pubmed: [29766770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29766770/).
36. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al. Technology Assessment Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34(8): e109–e137, doi: [10.1161/01.STR.0000082721.62796.09](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000082721.62796.09), indexed in Pubmed: [12869717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12869717/).
37. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, et al. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke*. 1992; 23(9): 1250–1256, indexed in Pubmed: [1519279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1519279/).
38. Bamford J, Dennis M, Sandercock P, et al. The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53(10): 824–829, doi: [10.1136/jnnp.53.10.824](https://doi.org/10.1136/jnnp.53.10.824).
39. Katsanos AH, Korantzopoulos P, Tsivgoulis G, et al. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in structural brain lesions. *Int J Cardiol*. 2013; 167(2): 328–334, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.06.107](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.107), indexed in Pubmed: [22809542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22809542/).
40. Fan Yu, Jiang M, Gong D, et al. Cardiac troponin for predicting all-cause mortality in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2018; 38(2), doi: [10.1042/BSR20171178](https://doi.org/10.1042/BSR20171178), indexed in Pubmed: [29437906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437906/).
41. Lasek-Bal A, Kowalewska-Twardela T, Gąsior Z, et al. The significance of troponin elevation for the clinical course and outcome of first-ever ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 38(3): 212–218, doi: [10.1159/000365839](https://doi.org/10.1159/000365839), indexed in Pubmed: [25358959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25358959/).
42. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, et al. Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke*. 2000; 31(9): 2043–2048, indexed in Pubmed: [10978027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10978027/).
43. Bahouth MN, Gaddis A, Hillis AE, et al. Pilot study of volume contracted state and hospital outcome after stroke. *Neurol Clin Pract*. 2018; 8(1): 21–26, doi: [10.1212/CPJ.0000000000000419](https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000419), indexed in Pubmed: [29517060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29517060/).
44. Lee SJ, Hwang YH, Hong JM, et al. Impact of varying levels of hyperglycemia on clinico-radiographic outcomes after endovascular reperfusion treatment. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 9832, doi: [10.1038/s41598-018-28175-6](https://doi.org/10.1038/s41598-018-28175-6), indexed in Pubmed: [29959399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959399/).
45. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001; 32(10): 2426–2432, indexed in Pubmed: [11588337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11588337/).
46. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol*. 2001; 58(8): 1209–1212, indexed in Pubmed: [11493160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11493160/).
47. Yamada T, Shojima N, Hara K, et al. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2017; 43(1): 1–15, doi: [10.1007/s00134-016-4523-0](https://doi.org/10.1007/s00134-016-4523-0), indexed in Pubmed: [27637719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637719/).
48. Hermanides J, Plummer MP, Finnis M, et al. Glycaemic control targets after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018; 22(1): 11, doi: [10.1186/s13054-017-1883-y](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1883-y), indexed in Pubmed: [29351760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29351760/).
49. Roquer J, Giralte-Steinhilber E, Cerdà G, et al. Glycated hemoglobin value combined with initial glucose levels for evaluating mortality risk in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2015; 40(5-6): 244–250, doi: [10.1159/000440735](https://doi.org/10.1159/000440735), indexed in Pubmed: [26484656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26484656/).
50. Yao M, Ni J, Zhou L, et al. SMART Investigators. Elevated fasting blood glucose is predictive of poor outcome in non-diabetic stroke patients: a sub-group analysis of SMART. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0160674, doi: [10.1371/journal.pone.0160674](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160674), indexed in Pubmed: [27494527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27494527/).
51. Wada S, Yoshimura S, Inoue M, et al. Outcome prediction in acute stroke patients by continuous glucose monitoring. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(8), doi: [10.1161/JAHA.118.008744](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008744), indexed in Pubmed: [29650712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650712/).
52. Bellolio M, Gilmore R, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, doi: [10.1002/14651858.cd005346.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.cd005346.pub4).
53. Ferdinand P, Roffe C. Hypoxia after stroke: a review of experimental and clinical evidence. *Exp Transl Stroke Med*. 2016; 8: 9, doi: [10.1186/s13231-016-0023-0](https://doi.org/10.1186/s13231-016-0023-0), indexed in Pubmed: [27980710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27980710/).
54. Olavarria VV, Arima H, Anderson CS, et al. Head position and cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 37(6): 401–408, doi: [10.1159/000362533](https://doi.org/10.1159/000362533), indexed in Pubmed: [24993471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24993471/).
55. Anderson C, Arima H, Lavados P, et al. Cluster-randomized, crossover trial of head positioning in acute stroke. *N Engl J Med*. 2017; 376(25): 2437–2447, doi: [10.1056/nejmoa1615715](https://doi.org/10.1056/nejmoa1615715).
56. Roffe C, Nevatte T, Sim J, et al. Stroke Oxygen Study Investigators and the Stroke OxygenStudy Collaborative Group. Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: the stroke oxygen study randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318(12): 1125–1135, doi: [10.1001/jama.2017.11463](https://doi.org/10.1001/jama.2017.11463), indexed in Pubmed: [28973619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973619/).
57. Lioutas VA, Marchina S, Caplan LR, et al. Endotracheal intubation and in-hospital mortality after intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2018; 45(5-6): 270–278, doi: [10.1159/000489273](https://doi.org/10.1159/000489273), indexed in Pubmed: [29898436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29898436/).
58. Asehnoun K, Roquilly A, Cinotti R. Respiratory MANAGEMENT IN PATIENTS WITH SEVERE BRAIN INJURY. *Crit Care*. 2018; 22(1): 76, doi: [10.1186/s13054-018-1994-0](https://doi.org/10.1186/s13054-018-1994-0), indexed in Pubmed: [29558976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558976/).
59. Steidl C, Bösel J, Suntrup-Krueger S, et al. Initiative for German Neuro-Intensive Trial Engagement (IGNITE). Tracheostomy, extubation, reintubation: airway management decisions in intubated stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2017; 44(1-2): 1–9, doi: [10.1159/000471892](https://doi.org/10.1159/000471892), indexed in Pubmed: [28395275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28395275/).
60. Schönerberger S, Niesen WD, Fuhrer H, et al. SETPOINT2-Study Group, IGNITE-Study Group. Early tracheostomy in ventilated stroke patients: Study protocol of the international multicentre randomized trial SETPOINT2 (Stroke-related Early Tracheostomy vs. Prolonged Orotracheal Intubation in Neurocritical care Trial 2). *Int J Stroke*. 2016; 11(3): 368–379, doi: [10.1177/1747493015616638](https://doi.org/10.1177/1747493015616638), indexed in Pubmed: [26763913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763913/).
61. Prasad K, Krishnan PR. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2010; 122(6): 404–408, doi: [10.1111/j.1600-0404.2010.01326.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01326.x), indexed in Pubmed: [20199523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20199523/).
62. Karlinski MA, Bembenek JP, Baranowska A, et al. Infections diagnosed after admission to a stroke unit and their impact on hospital mortality in Poland from 1995 to 2015. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018; 27(7): 1775–1782, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.005), indexed in Pubmed: [29526387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29526387/).
63. Thompson HJ. Evidence-base for Fever interventions following stroke. *Stroke*. 2015; 46(5): e98–e9e100, doi: [10.1161/STROKEAHA.115.008188](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008188), indexed in Pubmed: [25873595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25873595/).
64. Ridder Ide, Hertog Hd, Gemert Hv, et al. PAIS 2 (Paracetamol [Acetaminophen] in Stroke 2). *Stroke*. 2017; 48(4): 977–982, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.015957](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015957).
65. Wästfelt M, Cao Y, Ström JO. Predictors of post-stroke fever and infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2018; 18(1): 49, doi: [10.1186/s12883-018-1046-z](https://doi.org/10.1186/s12883-018-1046-z), indexed in Pubmed: [29685118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685118/).
66. Vermeij JD, Westendorp WF, Dippel DWJ, et al. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 1: CD008530, doi: [10.1002/14651858.CD008530.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008530.pub3), indexed in Pubmed: [29355906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29355906/).
67. Wu TC, Grotta JC. Hypothermia for acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013; 12(3): 275–284, doi: [10.1016/S1474-4422\(13\)70013-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70013-9), indexed in Pubmed: [23415567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415567/).
68. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, et al. Collaborators. Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke*. 2016; 47(12): 2888–2895, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.014200](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014200), indexed in Pubmed: [27834742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27834742/).
69. Bath P, Appleton J, Krishnan K, et al. Blood pressure in acute stroke. *Stroke*. 2018; 49(7): 1784–1790, doi: [10.1161/strokeaha.118.021254](https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.021254).
70. Kim BJ, Cho YJ, Hong KS, et al. Trajectory groups of 24-hour systolic blood pressure after acute ischemic stroke and recurrent vascular events. *Stroke*. 2018; 49(8): 1836–1842, doi: [10.1161/STROKEAHA.118.021117](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021117), indexed in Pubmed: [30012819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012819/).
71. Berge E, Cohen G, Lindley RJ, et al. Effects of blood pressure and blood pressure-lowering treatment during the first 24 hours among patients in the third international stroke trial of thrombolytic treatment for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015; 46(12): 3362–3369, doi: [10.1161/STROKEAHA.115.010319](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010319), indexed in Pubmed: [26486868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26486868/).
72. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, et al. Systolic blood pressure within 24 hours after thrombectomy for acute ischemic stroke correlates with outcome. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(5), doi: [10.1161/JAHA.117.006167](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006167), indexed in Pubmed: [28522673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522673/).
73. Xu T, Zhang Y, Bu X, et al. CATIS investigators. Blood pressure reduction in acute ischemic stroke according to time to treatment: a subgroup analysis of the China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke trial. *J Hypertens*. 2017; 35(6): 1244–1251, doi: [10.1097/HJH.0000000000001288](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001288),

- indexed in Pubmed: [28169880](#).
74. Bahouth MN, Gottesman RF, Szanton SL. Primary 'dehydration' and acute stroke: a systematic research review. *J Neurol*. 2018; 265(10): 2167–2181, doi: [10.1007/s00415-018-8799-6](#), indexed in Pubmed: [29497817](#).
 75. Huang WY, Weng WC, Peng TI, et al. Association of hyponatremia in acute stroke stage with three-year mortality in patients with first-ever ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 34(1): 55–62, doi: [10.1159/000338906](#), indexed in Pubmed: [22759703](#).
 76. Gao F, Wang CT, Chen C, et al. Effect of hypokalemia on functional outcome at 3 months post-stroke among first-ever acute ischemic stroke patients. *Med Sci Monit*. 2017; 23: 2825–2832, indexed in Pubmed: [28600907](#).
 77. Gariballa SE, Robinson TG, Fotherby MD. Hypokalemia and potassium excretion in stroke patients. *J Am Geriatr Soc*. 1997; 45(12): 1454–1458, indexed in Pubmed: [9400554](#).
 78. Burgos R, Bretón I, Cereda E, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018; 37(1): 354–396, doi: [10.1016/j.clnu.2017.09.003](#), indexed in Pubmed: [29274834](#).
 79. Kłęk S, Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, et al. Leczenie żywieniowe w neurologii — stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów. *Pol Przegląd Neurol*. 2017; 13: 106–119.
 80. Geeganage C, Beavan J, Ellender S, et al. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD000323, doi: [10.1002/14651858.CD000323.pub2](#), indexed in Pubmed: [23076886](#).
 81. Dennis M, Lewis S, Cranswick G, et al. FOOD Trial Collaboration. FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. *Health Technol Assess*. 2006; 10(2): iii–iv, ix, indexed in Pubmed: [16409880](#).
 82. Joundi RA, Saposnik G, Martino R, et al. Outcomes among patients with direct enteral vs nasogastric tube placement after acute stroke. *Neurology*. 2018; 90(7): e544–e552, doi: [10.1212/WNL.0000000000004962](#), indexed in Pubmed: [29367443](#).
 83. Leng X, Leung TW, Wong KS. Antiplatelet therapy after stroke: should it differ in the acute and chronic phase after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2018; 31(1): 14–22, doi: [10.1097/WCO.0000000000000509](#), indexed in Pubmed: [29084062](#).
 84. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. 2000; 31(6): 1240–1249, indexed in Pubmed: [10835439](#).
 85. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016; 388(10042): 365–375, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30468-8](#), indexed in Pubmed: [27209146](#).
 86. Wong KS, Amarenco P, Albers GW, et al. SOCRATES Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of ticagrelor in relation to aspirin use within the week before randomization in the SOCRATES trial. *Stroke*. 2018; 49(7): 1678–1685, doi: [10.1161/STROKEAHA.118.020553](#), indexed in Pubmed: [29915123](#).
 87. Malhotra K, Goyal N, Kasunich AS, et al. Ticagrelor for stroke prevention in patients with vascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2018; 390: 212–218, doi: [10.1016/j.jns.2018.05.001](#), indexed in Pubmed: [29801891](#).
 88. Wang X, Zhao X, Johnston SC, et al. CHANCE investigators. Effect of clopidogrel with aspirin on functional outcome in TIA or minor stroke: CHANCE substudy. *Neurology*. 2015; 85(7): 573–579, doi: [10.1212/WNL.0000000000001844](#), indexed in Pubmed: [26283758](#).
 89. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013; 369: 11–9.
 90. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018; 379(3): 215–225, doi: [10.1056/NEJMoa1800410](#), indexed in Pubmed: [29766750](#).
 91. Zuo FT, Liu H, Wu HJ, et al. The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese patients: a randomized and controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(1): e5497, doi: [10.1097/MD.0000000000005497](#), indexed in Pubmed: [28072691](#).
 92. Squizzato A, Bellesini M, Takeda A, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 12: CD005158, doi: [10.1002/14651858.CD005158.pub4](#), indexed in Pubmed: [29240976](#).
 93. Ding L, Peng B. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy in the elderly for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2018; 25(10): 1276–1284, doi: [10.1111/ene.13695](#), indexed in Pubmed: [29855121](#).
 94. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Antiplatelet regimen for patients with breakthrough strokes while on aspirin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017; 48(9): 2610–2613, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.017895](#), indexed in Pubmed: [28701574](#).
 95. Yang Y, Zhou M, Zhong Xi, et al. Dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke Vasc Neurol*. 2018; 3(2): 107–116, doi: [10.1136/svn-2018-000168](#), indexed in Pubmed: [30022798](#).
 96. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, et al. Oxford Vascular Study. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet*. 2017; 390(10093): 490–499, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30770-5](#), indexed in Pubmed: [28622955](#).
 97. Jing J, Meng X, Zhao X, et al. Dual antiplatelet therapy in transient ischemic attack and minor stroke with different infarction patterns: subgroup analysis of the CHANCE randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018; 75(6): 711–719, doi: [10.1001/jamaneurol.2018.0247](#), indexed in Pubmed: [29582084](#).
 98. Li Z, Wang Y, Zhao X, et al. CHANCE Investigators. Treatment effect of clopidogrel plus aspirin within 12 hours of acute minor stroke or transient ischemic attack. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(3): e003038, doi: [10.1161/JAHA.115.003038](#), indexed in Pubmed: [27001965](#).
 99. Xu J, Tao Y, Li H, et al. Different levels of blood pressure, different benefit from dual antiplatelet therapy in minor stroke or TIA patients. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 3884, doi: [10.1038/s41598-017-04169-8](#), indexed in Pubmed: [28634365](#).
 100. Amarenco P, Albers G, Denison H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2017; 16(4): 301–310, doi: [10.1016/s1474-4422\(17\)30038-8](#).
 101. Pan Y, Jing J, Chen W, et al. Risks and benefits of clopidogrel–aspirin in minor stroke or TIA. *Neurology*. 2017; 88(20): 1906–1911, doi: [10.1212/wnl.0000000000003941](#).
 102. Sandercock PAG, Leong TS. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4: CD000119, doi: [10.1002/14651858.CD000119.pub4](#), indexed in Pubmed: [28374884](#).
 103. Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8): CD000103, doi: [10.1002/14651858.CD000103.pub2](#), indexed in Pubmed: [25159027](#).
 104. Secades JJ, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al. Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25(8): 1984–1996, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010](#), indexed in Pubmed: [27234918](#).
 105. Ziganshina L, Abakumova T, Vernay L. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016, doi: [10.1002/14651858.cd007026.pub4](#).
 106. Chamorro A, Dirnagl U, Urra X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016; 15(8): 869–881, doi: [10.1016/S1474-4422\(16\)00114-9](#), indexed in Pubmed: [27180033](#).
 107. Muresanu DF, Heiss WD, Hoernberg V, et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (cars): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2016; 47(1): 151–159, doi: [10.1161/STROKEAHA.115.009416](#), indexed in Pubmed: [26564102](#).
 108. Guekht A, Vester J, Heiss WD, et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci*. 2017; 38(10): 1761–1769, doi: [10.1007/s10072-017-3037-z](#), indexed in Pubmed: [28707130](#).
 109. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci*. 2018; 39(4): 629–640, doi: [10.1007/s10072-017-3214-0](#), indexed in Pubmed: [29248999](#).
 110. Wardlaw J, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, doi: [10.1002/14651858.cd000213.pub3](#).
 111. Bivard A, Huang X, Levi CR, et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: analysis of 2 trials. *Neurology*. 2017; 89(1): 62–67, doi: [10.1212/WNL.0000000000004062](#), indexed in Pubmed: [28576782](#).
 112. Shi L, Liang F, Li Y, et al. Desmoteplase for acute ischemic stroke within 3 to 9 hours after symptom onset: evidence from randomized controlled

- trials. Sci Rep. 2016; 6: 33989, doi: [10.1038/srep33989](https://doi.org/10.1038/srep33989), indexed in Pubmed: [27671010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27671010/).
113. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16(10): 781–788, doi: [10.1016/S1474-4422\(17\)30253-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30253-3), indexed in Pubmed: [28780236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780236/).
114. https://www.boehringer-ingenheim.pl/sites/pl/files/documents/poland_pdf/chpl_actilyse_20_mg_20180227.pdf (03.12.2018).
115. Food and Drug Administration. Label for ACTIVASE. Suppl 5203 2015.
116. Kummer RV, Mori E, Truelsen T, et al. Desmoteplase 3 to 9 hours after major artery occlusion stroke. *Stroke*. 2016; 47(12): 2880–2887, doi: [10.1161/strokeaha.116.013715](https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.013715).
117. Elmaraezy A, Abushouk AI, Saad S, et al. Desmoteplase for acute ischemic stroke: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017; 16(7): 789–799, doi: [10.2174/1871527315666161213110104](https://doi.org/10.2174/1871527315666161213110104), indexed in Pubmed: [27978795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27978795/).
118. Khairi B, Osman M, Abdalla A, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 46(4): 440–450, doi: [10.1007/s11239-018-1721-3](https://doi.org/10.1007/s11239-018-1721-3), indexed in Pubmed: [30117036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30117036/).
119. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018; 378(17): 1573–1582, doi: [10.1056/NEJMoa1716405](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716405), indexed in Pubmed: [29694815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29694815/).
120. Wardlaw J, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, doi: [10.1002/14651858.cd000213.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd000213.pub3).
121. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016; 47(2): 581–641, doi: [10.1161/STR.0000000000000086](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000086), indexed in Pubmed: [26696642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26696642/).
122. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology. 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(3): 870–947, doi: [10.1161/STR.0b013e318284056a](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a), indexed in Pubmed: [23370205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370205/).
123. Członkowska A, Kobayashi A. Postępowanie w udarze mózgu — wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Aktualizacja 2013: leczenie trombolityczne. *Neurol Neurochir Pol*. 2013; 47(4): 303–309, doi: [10.5114/ninp.2013.36754](https://doi.org/10.5114/ninp.2013.36754).
124. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25(5): 457–507, doi: [10.1159/000131083](https://doi.org/10.1159/000131083), indexed in Pubmed: [18477843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477843/).
125. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke*. 2016; 47(9): 2373–2379, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.013644](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013644), indexed in Pubmed: [27507856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27507856/).
126. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014; 384(9958): 1929–1935, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5), indexed in Pubmed: [25106063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25106063/).
127. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaboration. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016; 15(9): 925–933, doi: [10.1016/S1474-4422\(16\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30076-X), indexed in Pubmed: [27289487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27289487/).
128. Karlinski M, Kobayashi A, Mikulik R, et al. SITS-EAST Collaborative Group. Intravenous alteplase in ischemic stroke patients not fully adhering to the current drug license in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke*. 2012; 7(8): 615–622, doi: [10.1111/j.1747-4949.2011.00733.x](https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00733.x), indexed in Pubmed: [22309238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309238/).
129. Karlinski M, Kobayashi A, Członkowska A, et al. Safe Implementation of Treatments in Stroke — East Registry (SITS-EAST) Investigators, SITS Poland Collaborative Group. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients not fully adhering to the European licence in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2012; 46(1): 3–14, indexed in Pubmed: [22426757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22426757/).
130. Kobayashi A, Członkowska A, Ahmed N, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke in Poland: an analysis based on the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) Registry. *Acta Neurol Scand*. 2009; 122(4): 229–236, doi: [10.1111/j.1600-0404.2009.01294.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01294.x).
131. Mundiyanapurath S, Hees K, Ahmed N, et al. Predictors of symptomatic intracranial haemorrhage in off-label thrombolysis: an analysis of the Safe Implementation of Treatments in Stroke registry. *Eur J Neurol*. 2017; 25: 213–214.
132. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *The Lancet*. 2007; 369(9558): 275–282, doi: [10.1016/s0140-6736\(07\)60149-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60149-4).
133. Wang X, Robinson TG, Lee TH, et al. Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (ENCHANTED) Investigators. Low-dose vs standard-dose alteplase for patients with acute ischemic stroke: secondary analysis of the ENCHANTED randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2017; 74(11): 1328–1335, doi: [10.1001/jamaneurol.2017.2286](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2286), indexed in Pubmed: [28973174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973174/).
134. Robinson TG, Wang X, Arima H, et al. ENCHANTED Investigators. Low-versus standard-dose alteplase in patients on prior antiplatelet therapy: the ENCHANTED trial (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study). *Stroke*. 2017; 48(7): 1877–1883, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.016274](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016274), indexed in Pubmed: [28619899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28619899/).
135. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333(24): 1581–1588, doi: [10.1056/nejm199512143332401](https://doi.org/10.1056/nejm199512143332401).
136. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359(13): 1317–1329, doi: [10.1056/NEJMoa0804656](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656), indexed in Pubmed: [18815396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18815396/).
137. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379(9834): 2352–2363, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60768-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60768-5), indexed in Pubmed: [22632908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22632908/).
138. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2013; 12(8): 768–776, doi: [10.1016/s1474-4422\(13\)70130-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70130-3).
139. Gensicke H, Al Sultan AS, Strbian D, et al. Thrombolysis in Stroke Patients (TRISP) Collaborators. Intravenous thrombolysis and platelet count. *Neurology*. 2018; 90(8): e690–e697, doi: [10.1212/WNL.0000000000004982](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004982), indexed in Pubmed: [29367438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367438/).
140. Urrutia VC, Faigle R, Zeiler SR, et al. Safety of intravenous alteplase within 4.5 hours for patients awakening with stroke symptoms. *PLoS One*. 2018; 13(5): e0197714, doi: [10.1371/journal.pone.0197714](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197714), indexed in Pubmed: [29787575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29787575/).
141. Dankbaar JW, Bienfait HP, van den Berg C, et al. on behalf of the DUST investigators. Wake-up stroke versus stroke with known onset time: clinical and multimodality CT imaging characteristics. *Cerebrovasc Dis*. 2018; 45(5-6): 236–244, doi: [10.1159/000489566](https://doi.org/10.1159/000489566), indexed in Pubmed: [29772576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29772576/).
142. Amiri H, Bluhmki E, Bendtszus M, et al. European Cooperative Acute Stroke Study-4: extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: ExTEND. *Int J Stroke*. 2016; 11(2): 260–267, doi: [10.1177/1747493015620805](https://doi.org/10.1177/1747493015620805), indexed in Pubmed: [26783318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26783318/).
143. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(4): 299–309, doi: [10.1016/S1474-4422\(08\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70044-9), indexed in Pubmed: [18296121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18296121/).
144. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *JAMA*. 1999; 282(21): 2019–2026, indexed in Pubmed: [10591384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10591384/).
145. Mishra N, Diener HC, Lyden P, et al. Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke. *Stroke*. 2010; 41(12): 2840–2848, doi: [10.1161/strokeaha.110.586206](https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.586206).
146. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. VISTA collaborators, SITS collaborators. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*. 2010; 341: c6046, doi: [10.1136/bmj.c6046](https://doi.org/10.1136/bmj.c6046), indexed in Pubmed: [21098614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21098614/).

147. Berge E, Cohen G, Roaldsen MB, et al. IST-3 Collaborative Group. Effects of alteplase on survival after ischaemic stroke (IST-3): 3 year follow-up of a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15(10): 1028–1034, doi: [10.1016/S1474-4422\(16\)30139-9](#), indexed in Pubmed: [27450474](#).
148. Ahmed N, Lees KR, Ringbale PA, et al. The SITS Investigators. Outcome after stroke thrombolysis in patients >80 years treated within 3 hours vs >3–4.5 hours. *Neurology.* 2017; 89(15): 1561–1568, doi: [10.1212/WNL.0000000000004499](#), indexed in Pubmed: [28887377](#).
149. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995; 274(13): 1017–1025, indexed in Pubmed: [7563451](#).
150. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. PRISMS Investigators. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 320(2): 156–166, doi: [10.1001/jama.2018.8496](#), indexed in Pubmed: [29998337](#).
151. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke.* 1997; 28(11): 2109–2118, indexed in Pubmed: [9368550](#).
152. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, et al. The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned? *Int J Stroke.* 2009; 4(5): 354–364, doi: [10.1111/j.1747-4949.2009.00337.x](#), indexed in Pubmed: [19765124](#).
153. Butcher KS, Lee SB, Parsons MW, et al. EPITHET Investigators. Differential prognosis of isolated cortical swelling and hypoattenuation on CT in acute stroke. *Stroke.* 2007; 38(3): 941–947, doi: [10.1161/01.STR.0000258099.69995.b6](#), indexed in Pubmed: [17272776](#).
154. Na DG, Kim EY, Ryoo JW, et al. CT sign of brain swelling without concomitant parenchymal hypoattenuation: comparison with diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2005; 235(3): 992–948, doi: [10.1148/radiol.2353040571](#), indexed in Pubmed: [15860675](#).
155. Wardlaw JM, Dorman PJ, Lewis SC, et al. Can stroke physicians and neuroradiologists identify signs of early cerebral infarction on CT? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67(5): 651–653, indexed in Pubmed: [10519873](#).
156. Grotta JC, Chiu D, Lu M, et al. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rTPA therapy. *Stroke.* 1999; 30(8): 1528–1533, indexed in Pubmed: [10436095](#).
157. Kalafut MA, Schriger DL, Saver JL, et al. Detection of early CT signs of > 1/3 middle cerebral artery infarctions: interrater reliability and sensitivity of CT interpretation by physicians involved in acute stroke care. *Stroke.* 2000; 31(7): 1667–1671, indexed in Pubmed: [10884471](#).
158. Farzin B, Fahed R, Guilbert F, et al. Early CT changes in patients admitted for thrombectomy: intrarater and interrater agreement. *Neurology.* 2016; 87(3): 249–256, doi: [10.1212/WNL.0000000000002860](#), indexed in Pubmed: [27316243](#).
159. Schröder J, Thomalla G. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for evaluation of acute stroke imaging. *Front Neurol.* 2017; 7, doi: [10.3389/fneur.2016.00245](#).
160. von Kummer R, Allen KL, Holle R, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology.* 1997; 205(2): 327–333, doi: [10.1148/radiology.205.2.9356611](#), indexed in Pubmed: [9356611](#).
161. Larue V, von Kummer R, Müller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke.* 2001; 32(2): 438–441, indexed in Pubmed: [11157179](#).
162. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke.* 2006; 37(4): 973–978, doi: [10.1161/01.STR.0000206215.62441.56](#), indexed in Pubmed: [16497977](#).
163. Mowla A, Kamal H, Lail NS, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with thrombocytopenia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26(7): 1414–1418, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.021](#), indexed in Pubmed: [28438515](#).
164. Cucchiara BL, Jackson B, Weiner M, et al. Usefulness of checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2007; 38(5): 1639–1640, doi: [10.1161/STROKEAHA.106.480889](#), indexed in Pubmed: [17379817](#).
165. Rost NS, Masrur S, Pervez MA, et al. Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2009; 73(23): 1957–1962, doi: [10.1212/WNL.0b013e3181c5b46d](#), indexed in Pubmed: [19940272](#).
166. Yong AiW, Morris Z, Shuler K, et al. Acute symptomatic hypoglycaemia mimicking ischaemic stroke on imaging: a systemic review. *BMC Neurol.* 2012; 12: 139, doi: [10.1186/1471-2377-12-139](#), indexed in Pubmed: [23171315](#).
167. Nguyen PL, Chang JJ. Stroke Mimics and acute stroke evaluation: clinical differentiation and complications after intravenous tissue plasminogen activator. *J Emerg Med.* 2015; 49(2): 244–252, doi: [10.1016/j.jemermed.2014.12.072](#), indexed in Pubmed: [25802155](#).
168. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, et al. VISTA Collaborators. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? *Stroke.* 2013; 44(3): 727–733, doi: [10.1161/STROKEAHA.112.674622](#), indexed in Pubmed: [23391774](#).
169. Liu M, Pan Y, Zhou L, et al. Predictors of post-thrombolysis symptomatic intracranial hemorrhage in Chinese patients with acute ischemic stroke. *PLoS One.* 2017; 12(9): e0184646, doi: [10.1371/journal.pone.0184646](#), indexed in Pubmed: [28922363](#).
170. Mundiyanapurath S, Hees K, Ahmed N, et al. Predictors of symptomatic intracranial haemorrhage in off-label thrombolysis: an analysis of the Safe Implementation of Treatments in Stroke registry. *Eur J Neurol.* 2018; 25(2): 340–e11, doi: [10.1111/ene.13507](#), indexed in Pubmed: [29105904](#).
171. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Zand R, et al. Antiplatelet pretreatment and outcomes in intravenous thrombolysis for stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017; 264(6): 1227–1235, doi: [10.1007/s00415-017-8520-1](#), indexed in Pubmed: [28550481](#).
172. Luo S, Zhuang M, Zeng W, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis of 19 studies. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(5), doi: [10.1161/JAHA.116.003242](#), indexed in Pubmed: [27207999](#).
173. Robinson T, Wang X, Arima H, et al. Low- versus standard-dose alteplase in patients on prior antiplatelet therapy. *Stroke.* 2017; 48(7): 1877–1883, doi: [10.1161/strokeaha.116.016274](#).
174. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke patients on dual antiplatelets. *Ann Neurol.* 2018; 84(1): 89–97, doi: [10.1002/ana.25269](#), indexed in Pubmed: [30048012](#).
175. Bembenek JP, Karlinski M, Mendel TA, et al. Temporal trends in vascular risk factors and etiology of urban Polish stroke patients from 1995 to 2013. *J Neurol Sci.* 2015; 357(1–2): 126–130, doi: [10.1016/j.jns.2015.07.011](#), indexed in Pubmed: [26187297](#).
176. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowane we współpracy z EA-CTS. *Kardiologia Pol.* 2016; 74(12): 1359–1469, doi: [10.5603/kp.2016.0172](#).
177. Xian Y, O'Brien EC, Liang L, et al. Association of Preceding Antithrombotic Treatment with acute ischemic stroke severity and in-hospital outcomes among patients with atrial fibrillation. *JAMA.* 2017; 317(10): 1057–1067, doi: [10.1001/jama.2017.1371](#), indexed in Pubmed: [28291892](#).
178. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39(16): 1330–1393, doi: [10.1093/eurheartj/ehy136](#), indexed in Pubmed: [29562325](#).
179. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. ESC Scientific Document Group. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J.* 2017; 38(27): 2137–2149, doi: [10.1093/eurheartj/ehw058](#), indexed in Pubmed: [27282612](#).
180. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: expert opinion. *Int J Stroke.* 2017; 12(1): 9–12, doi: [10.1177/1747493016669849](#), indexed in Pubmed: [27694315](#).
181. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur. Heart J.* 2017; 38(12): 860–868, doi: [10.1093/eurheartj/ehw069](#).
182. Touzé E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants. *Eur J Neurol.* 2018; 25(5): 747–e52, doi: [10.1111/ene.13582](#), indexed in Pubmed: [29360254](#).
183. Purrrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. RASUNOA Investigators (Registry of Acute Stroke Under New Oral Anticoagulants). Coagulation testing in acute ischemic stroke patients taking non-vitamin k antagonist oral anticoagulants. *Stroke.* 2017; 48(1): 152–158, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.014963](#), indexed in Pubmed: [27899756](#).
184. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, et al. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke

- who take non-vitamin k antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation*. 2017; 135(11): 1024–1035, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023940](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023940), indexed in Pubmed: [28119380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28119380/).
185. Suzuki K, Aoki J, Sakamoto Y, et al. Low risk of ICH after reperfusion therapy in acute stroke patients treated with direct oral anti-coagulant. *J Neurol Sci*. 2017; 379: 207–211, doi: [10.1016/j.jns.2017.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.06.004), indexed in Pubmed: [28716241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716241/).
 186. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany — a national case collection. *Int J Stroke*. 2017; 12(4): 383–391, doi: [10.1177/1747493017701944](https://doi.org/10.1177/1747493017701944), indexed in Pubmed: [28494694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28494694/).
 187. Pikija S, Sztrihai LK, Sebastian Mutzenbach J, et al. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs*. 2017; 31(9): 747–757, doi: [10.1007/s40263-017-0460-x](https://doi.org/10.1007/s40263-017-0460-x), indexed in Pubmed: [28808918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28808918/).
 188. Purruccer JC, Wolf M, Haas K, et al. Safety of endovascular thrombectomy in patients receiving non-vitamin k antagonist oral anticoagulants. *Stroke*. 2016; 47(4): 1127–1130, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.012684](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012684), indexed in Pubmed: [26931156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931156/).
 189. Seiffge DJ, Kägi G, Michel P, et al. Novel Oral Anticoagulants in Stroke Patients Study Group. Rivaroxaban plasma levels in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018; 83(3): 451–459, doi: [10.1002/ana.25165](https://doi.org/10.1002/ana.25165), indexed in Pubmed: [29394504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29394504/).
 190. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego — Pradaxa. 2015.
 191. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych Produktów Biobójczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego — Xarelto. 2018.
 192. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych Produktów Biobójczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego — Apiksaban. Vol. MIXI. 2017.
 193. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych Produktów Biobójczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego — Praxbind. 2015.
 194. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/praxbind-epar-public-assessment-report_en.pdf (03.12.2018).
 195. Heo YA, Heo YA. Andexanet alfa: first global approval. *Drugs*. 2018; 78(10): 1049–1055, doi: [10.1007/s40265-018-0940-4](https://doi.org/10.1007/s40265-018-0940-4), indexed in Pubmed: [29926311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926311/).
 196. Sartori M, Cosmi B. Andexanet alfa to reverse the anticoagulant activity of factor Xa inhibitors: a review of design, development and potential place in therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 45(3): 345–352, doi: [10.1007/s11239-018-1617-2](https://doi.org/10.1007/s11239-018-1617-2), indexed in Pubmed: [29372400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29372400/).
 197. Karlinski M, Kobayashi A, Członkowska A, et al. Safe Implementation of Treatments in Stroke — East Registry (SITS-EAST) Investigators. Intravenous thrombolysis for stroke recurring within 3 months from the previous event. *Stroke*. 2015; 46(11): 3184–3189, doi: [10.1161/STROKEAHA.115.010420](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010420), indexed in Pubmed: [26451024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451024/).
 198. Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN, et al. IST-3 Collaborative Group. Alteplase for acute ischemic stroke: outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial. *Stroke*. 2015; 46(3): 746–756, doi: [10.1161/STROKEAHA.114.006573](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006573), indexed in Pubmed: [25613308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613308/).
 199. Mishra NK, Ahmed N, Davalos A, et al. SITS and VISTA Collaborators. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology*. 2011; 77(21): 1866–1872, doi: [10.1212/WNL.0b013e318238ee42](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318238ee42), indexed in Pubmed: [22094479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22094479/).
 200. Mishra NK, Davis SM, Kaste M, et al. VISTA Collaboration. Comparison of outcomes following thrombolytic therapy among patients with prior stroke and diabetes in the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Diabetes Care*. 2010; 33(12): 2531–2537, doi: [10.2337/dc10-1125](https://doi.org/10.2337/dc10-1125), indexed in Pubmed: [20843977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843977/).
 201. Chen G, Wang X, Robinson TG, et al. ENCHANTED Investigators. Comparative effects of low-dose versus standard-dose alteplase in ischemic patients with prior stroke and/or diabetes mellitus: The ENCHANTED trial. *J Neurol Sci*. 2018; 387: 1–5, doi: [10.1016/j.jns.2018.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.01.014), indexed in Pubmed: [29571842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571842/).
 202. del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke. A pilot study. *Stroke*. 1988; 19(3): 307–313, indexed in Pubmed: [3354013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3354013/).
 203. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. 1988; 19(10): 1216–1222, indexed in Pubmed: [3176080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3176080/).
 204. Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, et al. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke*. 1988; 19(7): 802–812, indexed in Pubmed: [3388452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3388452/).
 205. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Stroke*. 1998; 29(1): 4–11, indexed in Pubmed: [9445320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9445320/).
 206. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Stroke*. 1999; 28(21): 2003–2011, indexed in Pubmed: [10591382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10591382/).
 207. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007; 38(10): 2633–2639, doi: [10.1161/STROKEAHA.107.488551](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.488551), indexed in Pubmed: [17702958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17702958/).
 208. Ciccone A, Valassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368(10): 904–913, doi: [10.1056/nejmoa1213701](https://doi.org/10.1056/nejmoa1213701).
 209. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368(10): 914–923, doi: [10.1056/NEJMoa1212793](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212793), indexed in Pubmed: [23394476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23394476/).
 210. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368(10): 893–903, doi: [10.1056/NEJMoa1214300](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214300), indexed in Pubmed: [23390923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23390923/).
 211. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012; 380(9849): 1231–1240, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61299-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61299-9), indexed in Pubmed: [22932714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22932714/).
 212. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 380(9849): 1241–1249, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61384-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61384-1), indexed in Pubmed: [22932715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22932715/).
 213. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. ASTER Trial Investigators. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the ASTER randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318(5): 443–452, doi: [10.1001/jama.2017.9644](https://doi.org/10.1001/jama.2017.9644), indexed in Pubmed: [28763550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28763550/).
 214. Muir KW, Ford GA, Messow CM, et al. PISTE Investigators. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(1): 38–44, doi: [10.1136/jnnp-2016-314117](https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314117), indexed in Pubmed: [27756804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27756804/).
 215. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15(11): 1138–1147, doi: [10.1016/S1474-4422\(16\)30177-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30177-6), indexed in Pubmed: [27567239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567239/).
 216. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372(24): 2296–2306, doi: [10.1056/NEJMoa1503780](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503780), indexed in Pubmed: [25882510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882510/).
 217. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372(24): 2285–2295, doi: [10.1056/NEJMoa1415061](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415061), indexed in Pubmed: [25882376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882376/).
 218. Campbell B, Mitchell P, Churilov L, et al. endovascular thrombectomy for ischemic stroke increases disability-free survival, quality of life, and life expectancy and reduces cost. *Front Neurol*. 2017; 8, doi: [10.3389/fneur.2017.00657](https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00657).
 219. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372(11): 1019–1030, doi: [10.1056/NEJMoa1414905](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414905), indexed in Pubmed: [25671798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25671798/).
 220. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372(1): 11–20, doi: [10.1056/NEJMoa1411587](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411587), indexed in Pubmed: [25517348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517348/).
 221. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, et al. THERAPY Trial Investigators. Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. *Stroke*. 2016; 47(9): 2331–2338, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.013372](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013372), indexed in Pubmed: [27486173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486173/).
 222. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-

- analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387(10029): 1723–1731, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X), indexed in Pubmed: [26898852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26898852/).
223. Fiehler J, Cognard C, Gallitelli M, et al. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *Int J Stroke*. 2016; 11(6): 701–716, doi: [10.1177/1747493016647735](https://doi.org/10.1177/1747493016647735), indexed in Pubmed: [27462090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27462090/).
224. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018; 378(8): 708–718, doi: [10.1056/NEJMoa1713973](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973), indexed in Pubmed: [29364767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29364767/).
225. Slawski DE, Salahuddin H, Shawver J, et al. Mechanical thrombectomy in elderly stroke patients with mild-to-moderate baseline disability. *Interv Neurol*. 2018; 7(5): 246–255, doi: [10.1159/000487333](https://doi.org/10.1159/000487333), indexed in Pubmed: [29765394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29765394/).
226. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, et al. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005; 36(10): 2121–2125, doi: [10.1161/01.STR.0000182099.04994.fc](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000182099.04994.fc), indexed in Pubmed: [16151026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151026/).
227. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, et al. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013; 44(4): 1153–1157, doi: [10.1161/STROKEAHA.111.000604](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000604), indexed in Pubmed: [23471266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23471266/).
228. Hansen CK, Christensen A, Ovesen C, et al. Stroke severity and incidence of acute large vessel occlusions in patients with hyper-acute cerebral ischemia: results from a prospective cohort study based on CT-angiography (CTA). *Int J Stroke*. 2015; 10(3): 336–342, doi: [10.1111/ijis.12383](https://doi.org/10.1111/ijis.12383), indexed in Pubmed: [25319377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25319377/).
229. Behme D, Kabbasch C, Kowoll A, et al. Intravenous thrombolysis facilitates successful recanalization with stent-retriever mechanical thrombectomy in middle cerebral artery occlusions. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25(4): 954–959, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.007), indexed in Pubmed: [26851970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851970/).
230. Tsigoulis G, Katsanos A, Mavridis D, et al. Endovascular thrombectomy with or without systemic thrombolysis? *Ther Adv Neurol Disord*. 2016; 10(3): 151–160, doi: [10.1177/1756285616680549](https://doi.org/10.1177/1756285616680549).
231. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a meta-analysis. *Stroke*. 2017; 48(9): 2450–2456, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.017320](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017320), indexed in Pubmed: [28747462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747462/).
232. van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, et al. BASICS Study Group. The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013; 14: 200, doi: [10.1186/1745-6215-14-200](https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-200), indexed in Pubmed: [23835026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23835026/).
233. Liu X, Xu G, Liu Y, et al. BEST Trial Investigators. Acute basilar artery occlusion: Endovascular Interventions versus Standard Medical Treatment (BEST) Trial-Design and protocol for a randomized, controlled, multicenter study. *Int J Stroke*. 2017; 12(7): 779–785, doi: [10.1177/1747493017701153](https://doi.org/10.1177/1747493017701153), indexed in Pubmed: [28361616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361616/).
234. Lindsberg P, Sairanen T, Nagel S, et al. Recanalization treatments in basilar artery occlusion — systematic analysis. *Eur Stroke J*. 2016; 1(1): 41–50, doi: [10.1177/2396987316629889](https://doi.org/10.1177/2396987316629889).
235. Marnat G, Mourand I, Eker O, et al. Endovascular management of tandem occlusion stroke related to internal carotid artery dissection using a distal to proximal approach: insight from the RECOAT study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016; 37(7): 1281–1288, doi: [10.3174/ajnr.A4752](https://doi.org/10.3174/ajnr.A4752), indexed in Pubmed: [26965467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26965467/).
236. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sørensen LH, et al. Effect of general anesthesia and conscious sedation during endovascular therapy on infarct growth and clinical outcomes in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018; 75(4): 470–477, doi: [10.1001/jamaneurol.2017.4474](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4474), indexed in Pubmed: [29340574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29340574/).
237. Fahed R, Redjem H, Blanc R, et al. Endovascular management of acute ischemic strokes with tandem occlusions. *Cerebrovasc Dis*. 2016; 41(5-6): 298–305, doi: [10.1159/000444068](https://doi.org/10.1159/000444068), indexed in Pubmed: [26866928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866928/).
238. Assis Z, Menon BK, Goyal M, et al. ESCAPE Trialists. Acute ischemic stroke with tandem lesions: technical endovascular management and clinical outcomes from the ESCAPE trial. *J Neurointerv Surg*. 2018; 10(5): 429–433, doi: [10.1136/neurintsurg-2017-013316](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013316), indexed in Pubmed: [29021311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29021311/).
239. Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, et al. Effect of conscious sedation vs general anesthesia on early neurological improvement among patients with ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316(19): 1986–1996, doi: [10.1001/jama.2016.16623](https://doi.org/10.1001/jama.2016.16623), indexed in Pubmed: [27785516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27785516/).
240. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Löwhagen Hendén P, et al. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: the anstroke trial (Anesthesia During Stroke). *Stroke*. 2017; 48(6): 1601–1607, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.016554](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016554), indexed in Pubmed: [28522637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522637/).
241. Davis MJ, Menon BK, Baghirzada LB, et al. Calgary Stroke Program. Anesthetic management and outcome in patients during endovascular therapy for acute stroke. *Anesthesiology*. 2012; 116(2): 396–405, doi: [10.1097/ALN.0b013e318242a5d2](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318242a5d2), indexed in Pubmed: [22222475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22222475/).
242. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson JE, et al. Hypotension during endovascular treatment of ischemic stroke is a risk factor for poor neurological outcome. *Stroke*. 2015; 46(9): 2678–2680, doi: [10.1161/STROKEAHA.115.009808](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009808), indexed in Pubmed: [26173727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26173727/).
243. Schönenberger S, Uhlmann L, Ungerer M, et al. association of blood pressure with short- and long-term functional outcome after stroke thrombectomy: post hoc analysis of the SIESTA trial. *Stroke*. 2018; 49(6): 1451–1456, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.019709](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019709), indexed in Pubmed: [29720440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720440/).
244. Mehta T, Desai N, Mehta K, et al. Outcomes of early carotid stenting and angioplasty in large-vessel anterior circulation strokes treated with mechanical thrombectomy and intravenous thrombolytics. *Interv Neuroradiol*. 2018; 24(4): 392–397, doi: [10.1177/1591019918768574](https://doi.org/10.1177/1591019918768574), indexed in Pubmed: [29697301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29697301/).
245. Papanagiotou P, Haussen DC, Turjman F, et al. TITAN Investigators. Carotid stenting with antithrombotic agents and intracranial thrombectomy leads to the highest recanalization rate in patients with acute stroke with tandem lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11(13): 1290–1299, doi: [10.1016/j.jcin.2018.05.036](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.05.036), indexed in Pubmed: [29976365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976365/).
246. Akpinar CK, Gürkaş E, Aytac E. Carotid angioplasty-assisted mechanical thrombectomy without urgent stenting may be a better option in acute tandem occlusions. *Interv Neuroradiol*. 2017; 23(4): 405–411, doi: [10.1177/1591019917701113](https://doi.org/10.1177/1591019917701113), indexed in Pubmed: [28504557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28504557/).
247. Wilson MP, Murad MH, Krings T, et al. Management of tandem occlusions in acute ischemic stroke - intracranial versus extracranial first and extracranial stenting versus angioplasty alone: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2018; 10(8): 721–728, doi: [10.1136/neurintsurg-2017-013707](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013707), indexed in Pubmed: [29523749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523749/).
248. Slawski DE, Jumaa MA, Salahuddin H, et al. Emergent carotid endarterectomy versus stenting in acute stroke patients with tandem occlusion. *J Vasc Surg*. 2018; 68(4): 1047–1053, doi: [10.1016/j.jvs.2017.12.077](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.12.077), indexed in Pubmed: [29789214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29789214/).
249. Gory B, Pötin M, Haussen DC, et al. TITAN Investigators. Thrombectomy in acute stroke with tandem occlusions from dissection versus atherosclerotic cause. *Stroke*. 2017; 48(11): 3145–3148, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.018264](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018264), indexed in Pubmed: [28974628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28974628/).
250. van de Graaf RA, Chalos V, Del Zoppo GJ, et al. Periprocedural antithrombotic treatment during acute mechanical thrombectomy for ischemic stroke: a systematic review. *Front Neurol*. 2018; 9: 238, doi: [10.3389/fneur.2018.00238](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00238), indexed in Pubmed: [29713305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713305/).
251. Lavine SD, Cockroft K, Hoh B, et al. Training guidelines for endovascular ischemic stroke intervention: an international multi-society consensus document. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016; 37(4): E31–34, doi: [10.3174/ajnr.A4766](https://doi.org/10.3174/ajnr.A4766).
252. Jansen O, Szikora I, Causin F, et al. Standards of practice in interventional neuroradiology. *Neuroradiology*. 2017; 59(6): 541–544, doi: [10.1007/s00234-017-1837-8](https://doi.org/10.1007/s00234-017-1837-8), indexed in Pubmed: [28526977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526977/).
253. Pierot L, Jayaraman M, Szikora I, et al. Standards of practice in acute ischemic stroke intervention: international recommendations. *J Neurointerv Surg*. 2018; 10(11): 1121–1126, doi: [10.1136/neurintsurg-2018-014287](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014287).
254. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, et al. ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke*. 2016; 11(1): 134–147, doi: [10.1177/1747493015609778](https://doi.org/10.1177/1747493015609778), indexed in Pubmed: [26763029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763029/).
255. Heiss WD. Malignant MCA Infarction: pathophysiology and imaging for early diagnosis and management decisions. *Cerebrovasc Dis*. 2016; 41(1-2): 1–7, doi: [10.1159/000441627](https://doi.org/10.1159/000441627), indexed in Pubmed: [26581023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26581023/).
256. Gupta A, Sattur MG, Aoun RJ, et al. Hemispherectomy for ischemic and hemorrhagic stroke: facts and controversies. *Neurosurg Clin N Am*. 2017; 28(3): 349–360, doi: [10.1016/j.nec.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.nec.2017.02.010), indexed in Pubmed: [28600010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28600010/).
257. Torbey MT, Bösel J, Rhoney DH, et al. Evidence-based guidelines for the management of large hemispheric infarction: a statement for health care professionals from the Neurocritical Care Society and the German Society for Neuro-intensive Care and Emergency Medicine. *Neurocrit*

- Care. 2015; 22(1): 146–164, doi: [10.1007/s12028-014-0085-6](#), indexed in Pubmed: [25605626](#).
258. Yang MH, Lin HY, Fu J, et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: a systematic review and meta-analysis. *Surgeon*. 2015; 13(4): 230–240, doi: [10.1016/j.surge.2014.12.002](#), indexed in Pubmed: [25661677](#).
259. Alexander P, Heels-Ansdell D, Siemieniuk R, et al. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016; 6(11): e014390, doi: [10.1136/bmjopen-2016-014390](#), indexed in Pubmed: [27884858](#).
260. Dasenbrock H, Robertson F, Vaitkevicius H, et al. Timing of decompressive hemicraniectomy for stroke. *Stroke*. 2017; 48(3): 704–711, doi: [10.1161/strokeaha.116.014727](#).
261. Ong CJ, Gluckstein J, Laurido-Soto O, et al. Enhanced Detection of Edema in Malignant Anterior Circulation Stroke (EDEMA) Score: a risk prediction tool. *Stroke*. 2017; 48(7): 1969–1972, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.016733](#), indexed in Pubmed: [28487333](#).
262. Maier IL, Behme D, Schnieder M, et al. Early computed tomography-based scores to predict decompressive hemicraniectomy after endovascular therapy in acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173737, doi: [10.1371/journal.pone.0173737](#), indexed in Pubmed: [28282456](#).
263. Kamran S, Salam A, Akhtar N, et al. Predictors of decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery stroke. *Neurosurg Rev*. 2018; 42(1): 175–181, doi: [10.1007/s10143-018-0974-9](#).
264. Wang JZ, Vyas MV, Saposnik G, et al. Incidence and management of seizures after ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2017; 89(12): 1220–1228, doi: [10.1212/WNL.0000000000004407](#), indexed in Pubmed: [28835405](#).
265. Zhao Y, Li X, Zhang K, et al. The progress of epilepsy after stroke. *Curr Neuropharmacol*. 2018; 16(1): 71–78, doi: [10.2174/1570159X15666170613083253](#), indexed in Pubmed: [28606039](#).
266. Strzelczyk A, Haag A, Raupach H, et al. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol*. 2010; 257(8): 1322–1326, doi: [10.1007/s00415-010-5520-9](#), indexed in Pubmed: [20309571](#).
267. Farrokhi S, Tahsili-Fahadan P, Ritzl EK, et al. Antiepileptic drugs in critically ill patients. *Crit Care*. 2018; 22(1): 153, doi: [10.1186/s13054-018-2066-1](#), indexed in Pubmed: [29880020](#).
268. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006; 66(8): 1182–1186, doi: [10.1212/01.wnl.0000208400.08722.7c](#), indexed in Pubmed: [16636234](#).
269. Anderson CS, Chakera TM, Stewart-Wynne EG, et al. Spectrum of primary intracerebral hemorrhage in Perth, Western Australia, 1989–90: incidence and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57(8): 936–940, indexed in Pubmed: [8057117](#).
270. Counsell C, Boonyakarnkul S, Dennis M, et al. Primary intracerebral hemorrhage in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Cerebrovasc Dis*. 1995; 5(1): 26–34, doi: [10.1159/000107814](#).
271. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, et al. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993; 78(2): 188–191, doi: [10.3171/jns.1993.78.2.0188](#), indexed in Pubmed: [8421201](#).
272. Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(6): 660–667, doi: [10.1136/jnnp-2013-306476](#), indexed in Pubmed: [24262916](#).
273. Schneider H, Huynh T, Demchuk A, et al. Combining spot sign and intracerebral hemorrhage score to estimate functional outcome. *Stroke*. 2018; 49(6): 1511–1514, doi: [10.1161/strokeaha.118.020679](#).
274. Inohara T, Xian Y, Liang Li, et al. Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. *JAMA*. 2018; 319(5): 463–473, doi: [10.1001/jama.2017.21917](#), indexed in Pubmed: [29372247](#).
275. Hemphill J, Bonovich D, Besmertis L, et al. The ICH Score. *Stroke*. 2001; 32(4): 891–897, doi: [10.1161/01.str.32.4.891](#).
276. Sembill JA, Gerner ST, Volbers B, et al. Severity assessment in maximally treated ICH patients: the max-ICH score. *Neurology*. 2017; 89(5): 423–431, doi: [10.1212/WNL.0000000000004174](#), indexed in Pubmed: [28679602](#).
277. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. INTERSTROKE investigators, INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376(9735): 112–123, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](#), indexed in Pubmed: [20561675](#).
278. Chapman N, Huxley R, Anderson C, et al. Writing Committee for the PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke*. 2004; 35(1): 116–121, doi: [10.1161/01.STR.0000106480.76217.6F](#), indexed in Pubmed: [14671247](#).
279. Samarasekera N, Smith C, Al-Shahi Salman R. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(3): 275–281, doi: [10.1136/jnnp-2011-300371](#), indexed in Pubmed: [22056966](#).
280. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol*. 2018; 17(3): 232–240, doi: [10.1016/S1474-4422\(18\)30006-1](#), indexed in Pubmed: [29331631](#).
281. Schlunk F, Greenberg SM. The pathophysiology of intracerebral hemorrhage formation and expansion. *Transl Stroke Res*. 2015; 6(4): 257–263, doi: [10.1007/s12975-015-0410-1](#), indexed in Pubmed: [26073700](#).
282. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update. *J Stroke*. 2017; 19(1): 3–10, doi: [10.5853/jos.2016.00864](#), indexed in Pubmed: [28178408](#).
283. Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, et al. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013; 44(11): 3044–3049, doi: [10.1161/STROKEAHA.113.001564](#), indexed in Pubmed: [24065713](#).
284. Majidi S, Suarez JI, Qureshi AI. Management of acute hypertensive response in intracerebral hemorrhage patients after ATACH-2 trial. *Neurocrit Care*. 2017; 27(2): 249–258, doi: [10.1007/s12028-016-0341-z](#), indexed in Pubmed: [28004328](#).
285. Al-Shahi Salman R, Frantzijs J, Lee RJ, et al. VISTA-ICH Collaboration, ICH Growth Individual Patient Data Meta-analysis Collaborators. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2018; 17(10): 885–894, doi: [10.1016/S1474-4422\(18\)30253-9](#), indexed in Pubmed: [30120039](#).
286. Zazulia AR, Diringer MN, Derdeyn CP, et al. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1999; 30(6): 1167–1173, indexed in Pubmed: [10356094](#).
287. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35(2): 93–112, doi: [10.1159/000346087](#), indexed in Pubmed: [23406828](#).
288. van Asch CJJ, Velthuis BK, Rinkel GJE, et al. DIAGRAM Investigators. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. *BMJ*. 2015; 351: h5762, doi: [10.1136/bmj.h5762](#), indexed in Pubmed: [26553142](#).
289. Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, et al. PREDICT/Sunnybrook ICH CTA study group. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2012; 11(4): 307–314, doi: [10.1016/S1474-4422\(12\)70038-8](#), indexed in Pubmed: [22405630](#).
290. Fischer U, Cooney MT, Bull LM, et al. Acute post-stroke blood pressure relative to premorbid levels in intracerebral haemorrhage versus major ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2014; 13(4): 374–384, doi: [10.1016/S1474-4422\(14\)70031-6](#), indexed in Pubmed: [24582530](#).
291. Rodriguez-Luna D, Piñero S, Rubiera M, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2013; 20(9): 1277–1283, doi: [10.1111/ene.12180](#), indexed in Pubmed: [23647568](#).
292. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Subcommittee of the Acute Cardiac Care and General Cardiology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(10): e604–e633, doi: [10.1161/CIR.0000000000000477](#), indexed in Pubmed: [28167634](#).
293. Vemmos KN, Tsvigoulis G, Spengos K, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med*. 2004; 255(2): 257–265, indexed in Pubmed: [14746563](#).
294. Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *Lancet Neurol*. 2009; 8(10): 938–948, doi: [10.1016/S1474-4422\(09\)70184-X](#), indexed in Pubmed: [19747655](#).
295. Appleton JP, Sprigg N, Bath PM, et al. Blood pressure management in acute stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2016; 1(2): 72–82, doi: [10.1136/svn-2016-000020](#), indexed in Pubmed: [28959467](#).

296. Dastur CK, Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol*. 2017; 2(1): 21–29, doi: [10.1136/svn-2016-000047](#), indexed in Pubmed: [28959487](#).
297. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013; 368(25): 2355–2365, doi: [10.1056/NEJMoA1214609](#), indexed in Pubmed: [23713578](#).
298. Manning L, Hirakawa Y, Arima H, et al. INTERACT2 investigators. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(4): 364–373, doi: [10.1016/S1474-4422\(14\)70018-3](#), indexed in Pubmed: [24530176](#).
299. Qureshi A, Palesch Y, Barsan W, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016; 375(11): 1033–1043, doi: [10.1056/nejmoa1603460](#).
300. Kamel H, Hemphill JC. Characteristics and sequelae of intracranial hypertension after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012; 17(2): 172–176, doi: [10.1007/s12028-012-9744-7](#), indexed in Pubmed: [22833445](#).
301. Dennis M, Sandercock P, Graham C, et al. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. *Health Technology Assessment*. 2015; 19(76): 1–90, doi: [10.3310/hta19760](#).
302. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(5): 893–898, doi: [10.1111/j.1538-7836.2011.04241.x](#), indexed in Pubmed: [21324058](#).
303. Dennis M, Sandercock P, Graham C, et al. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 382(9891): 516–524, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61050-8](#), indexed in Pubmed: [23727163](#).
304. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. TICH-2 Investigators. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018; 391(10135): 2107–2115, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31033-X](#), indexed in Pubmed: [29778325](#).
305. Al-Shahi Salman R, Law ZK, Bath PM, et al. Haemostatic therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 4: CD005951, doi: [10.1002/14651858.CD005951.pub4](#), indexed in Pubmed: [29664991](#).
306. Hemorrhagic Stroke Academia Industry (HEADS) Roundtable Participants. Unmet needs and challenges in clinical research of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2018; 49(5): 1299–1307, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.019541](#), indexed in Pubmed: [29618558](#).
307. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. STICH II Investigators. STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005; 365(9457): 387–397, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)17826-X](#), indexed in Pubmed: [15680453](#).
308. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013; 382(9890): 397–408, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60986-1](#), indexed in Pubmed: [23726393](#).
309. Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: a cooperative study on 205 cases. *Neurol Res*. 1984; 6: 145–151.
310. Firsching R, Huber M, Frowein RA. Cerebellar haemorrhage: management and prognosis. *Neurosurg Rev*. 1991; 14(3): 191–194, indexed in Pubmed: [1944934](#).
311. Loon Jv, Calenberg FV, Coffin J, et al. Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage a consecutive series of 49 cases and review of the literature. *Acta Neurochirurgica*. 1993; 122(3–4): 187–193, doi: [10.1007/bf01405527](#).
312. Luney MS, English SW, Longworth A, et al. Acute posterior cranial fossa hemorrhage-is surgical decompression better than expectant medical management? *Neurocrit Care*. 2016; 25(3): 365–370, doi: [10.1007/s12028-015-0217-7](#), indexed in Pubmed: [27071924](#).
313. Satopää J, Meretoja A, Koivunen RJ, et al. Treatment of intracerebellar haemorrhage: Poor outcome and high long-term mortality. *Surg Neurol Int*. 2017; 8: 272, doi: [10.4103/sni.sni_168_17](#), indexed in Pubmed: [29204307](#).
314. Hackenberg KAM, Unterberg AW, Jung CS, et al. Does suboccipital decompression and evacuation of intraparenchymal hematoma improve neurological outcome in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage? *Clin Neurol Neurosurg*. 2017; 155: 22–29, doi: [10.1016/j.clineuro.2017.01.019](#), indexed in Pubmed: [28226284](#).
315. Hanley DF, Lane K, McBee N, et al. CLEAR III Investigators. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet*. 2017; 389(10069): 603–611, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32410-2](#), indexed in Pubmed: [28081952](#).
316. Wang D, Liu J, Norton C, et al. Local fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Neurosurg*. 2017; 107: 1016–1024.e1, doi: [10.1016/j.wneu.2017.07.135](#), indexed in Pubmed: [28778779](#).
317. Staykov D, Kuramatsu JB, Bardutzky J, et al. Efficacy and safety of combined intraventricular fibrinolysis with lumbar drainage for prevention of permanent shunt dependency after intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: A randomized trial and individual patient data meta-analysis. *Ann Neurol*. 2017; 81(1): 93–103, doi: [10.1002/ana.24834](#), indexed in Pubmed: [27888608](#).
318. Huttner HB, Nagel S, Tognoni E, et al. Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: lumbar drainage for communicating hydrocephalus. *Stroke*. 2007; 38(1): 183–187, doi: [10.1161/01.STR.0000251795.02560.62](#), indexed in Pubmed: [17122427](#).
319. Kim DB, Park SK, Moon BH, et al. Comparison of craniotomy and decompressive craniectomy in large supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2018; 50: 208–213, doi: [10.1016/j.jocn.2018.01.066](#), indexed in Pubmed: [29428269](#).
320. Yao Z, Ma Lu, You C, et al. Decompressive craniectomy for spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2018; 110: 121–128, doi: [10.1016/j.wneu.2017.10.167](#), indexed in Pubmed: [29129764](#).
321. Xia Z, Wu X, Li J, et al. Minimally invasive surgery is superior to conventional craniotomy in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2018; 115: 266–273, doi: [10.1016/j.wneu.2018.04.181](#), indexed in Pubmed: [29730105](#).
322. Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2016; 24(1): 6–46, doi: [10.1007/s12028-015-0222-x](#), indexed in Pubmed: [26714677](#).
323. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, et al. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology*. 2002; 59(2): 193–197, indexed in Pubmed: [12136056](#).
324. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, et al. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology*. 2000; 55(7): 947–951, indexed in Pubmed: [11061249](#).
325. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. CROMIS-2 collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018; 17(6): 539–547, doi: [10.1016/S1474-4422\(18\)30145-5](#), indexed in Pubmed: [29778365](#).
326. Schryver EDe, Algra A, Kappelle L, et al. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, doi: [10.1002/14651858.cd001342.pub3](#).
327. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol*. 1997; 42(6): 857–865, doi: [10.1002/ana.410420606](#), indexed in Pubmed: [9403477](#).
328. Wilson D, Seiffge DJ, Traenka C, et al. And the CROMIS-2 Collaborators. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology*. 2017; 88(18): 1693–1700, doi: [10.1212/WNL.0000000000003886](#), indexed in Pubmed: [28381513](#).
329. Ko D, Razouki Z, Otis J, et al. Anticoagulation reversal in vitamin K antagonist-associated intracerebral hemorrhage: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 46(2): 227–237, doi: [10.1007/s11239-018-1667-5](#), indexed in Pubmed: [29687299](#).
330. Ovesen C, Purruker J, Gluud C, et al. Prothrombin complex concentrate versus placebo, no intervention, or other interventions in critically bleeding patients associated with oral anticoagulant administration: a protocol

- for a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Syst Rev.* 2018; 7(1): 169, doi: [10.1186/s13643-018-0838-y](#), indexed in Pubmed: [30342540](#).
331. Steiner T, Poli S, Griebbe M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15(6): 566–573, doi: [10.1016/S1474-4422\(16\)00110-1](#), indexed in Pubmed: [27302126](#).
332. Kuramatsu JB, Germer ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015; 313(8): 824–836, doi: [10.1001/jama.2015.0846](#), indexed in Pubmed: [25710659](#).
333. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2: CD001100, doi: [10.1002/14651858.CD001100.pub4](#), indexed in Pubmed: [28182249](#).
334. Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol.* 2014; 71(9): 1181–1185, doi: [10.1001/jamaneurol.2014.1210](#), indexed in Pubmed: [25069522](#).
335. Karaszewski B, Houlden H, Smith EE, et al. What causes intracerebral bleeding after thrombolysis for acute ischaemic stroke? Recent insights into mechanisms and potential biomarkers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(10): 1127–1136, doi: [10.1136/jnnp-2014-309705](#), indexed in Pubmed: [25814492](#).
336. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, et al. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: a multicenter retrospective study. *JAMA Neurol.* 2015; 72(12): 1451–1457, doi: [10.1001/jamaneurol.2015.2371](#), indexed in Pubmed: [26501741](#).
337. Goldstein JN, Marrero M, Masrur S, et al. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol.* 2010; 67(8): 965–969, doi: [10.1001/archneurol.2010.175](#), indexed in Pubmed: [20697046](#).
338. Ferro JM, Canhão P, Aguiar de Sousa D, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis. *Presse Med.* 2016; 45: e429–e450.
339. Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, et al. ISCVT Investigators. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke.* 2005; 36(9): 1927–1932, doi: [10.1161/01.STR.0000177894.05495.54](#), indexed in Pubmed: [16100024](#).
340. Saadatnia M, Salehi M, Movahedian A, et al. Factor V Leiden, factor V Cambridge, factor II GA20210, and methylenetetrahydrofolate reductase in cerebral venous and sinus thrombosis: a case-control study. *J Res Med Sci.* 2015; 20(6): 554–562, doi: [10.4103/1735-1995.165956](#), indexed in Pubmed: [26600830](#).
341. Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(Suppl 1): S238–S244, doi: [10.1111/jth.12945](#).
342. Ferro JM, Canhão P, Stam J, et al. ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004; 35(3): 664–670, doi: [10.1161/01.STR.0000117571.76197.26](#), indexed in Pubmed: [14976332](#).
343. Dentali F, Poli D, Scoditti U, et al. Cerebral Venous Thrombosis International Study Investigators. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(7): 1297–1302, doi: [10.1111/j.1538-7836.2012.04774.x](#), indexed in Pubmed: [22578023](#).
344. Ferro JM, Canhão P, Stam J, et al. ISCVT Investigators. Delay in the diagnosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: influence on outcome. *Stroke.* 2009; 40(9): 3133–3138, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.553891](#), indexed in Pubmed: [19608994](#).
345. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol.* 2007; 6(2): 162–170, doi: [10.1016/S1474-4422\(07\)70029-7](#), indexed in Pubmed: [17239803](#).
346. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42(4): 1158–1192, doi: [10.1161/STR.0b013e31820a8364](#), indexed in Pubmed: [21293023](#).
347. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, et al. European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis — endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol.* 2017; 24(10): 1203–1213, doi: [10.1111/ene.13381](#), indexed in Pubmed: [28833980](#).
348. Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, et al. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(4): 582–589, doi: [10.1111/j.1538-7836.2012.04637.x](#), indexed in Pubmed: [22257124](#).
349. Bonneville F. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Diagn Interv Imaging.* 2014; 95(12): 1145–1150, doi: [10.1016/j.diii.2014.10.006](#), indexed in Pubmed: [25465119](#).
350. Ferro JM, Canhão P. Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management. *Curr Cardiol Rep.* 2014; 16(9): 523, doi: [10.1007/s11886-014-0523-2](#), indexed in Pubmed: [25073867](#).
351. Buyck PJ, De Keyser F, Vanneste D, et al. CT density measurement and H:H ratio are useful in diagnosing acute cerebral venous sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34(8): 1568–1572, doi: [10.3174/ajnr.A3469](#), indexed in Pubmed: [23471024](#).
352. Leach JL, Strub WM, Gaskill-Shipley MF. Cerebral venous thrombus signal intensity and susceptibility effects on gradient recalled-echo MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007; 28(5): 940–945, indexed in Pubmed: [17494675](#).
353. Boukobza M, Crassard I, Bousser MG, et al. MR imaging features of isolated cortical vein thrombosis: diagnosis and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009; 30(2): 344–348, doi: [10.3174/ajnr.A1332](#), indexed in Pubmed: [19095790](#).
354. Agid R, Shelef I, Scott JN, et al. Imaging of the intracranial venous system. *Neurologist.* 2008; 14(1): 12–22, doi: [10.1097/NRL.0b013e318157f791](#), indexed in Pubmed: [18195652](#).
355. Wong GK, Siu DY, Abrigo JM, et al. Computed tomographic angiography and venography for young or nonhypertensive patients with acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2011; 42(1): 211–213, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.592337](#), indexed in Pubmed: [21088241](#).
356. Liang L, Korogi Y, Sugahara T, et al. Evaluation of the intracranial dural sinuses with a 3D contrast-enhanced MP-RAGE sequence: prospective comparison with 2D-TOF MR venography and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22(3): 481–492, indexed in Pubmed: [11237970](#).
357. Qu H, Yang M. Early imaging characteristics of 62 cases of cerebral venous sinus thrombosis. *Exp Ther Med.* 2013; 5(1): 233–236, doi: [10.3892/etm.2012.796](#), indexed in Pubmed: [23251274](#).
358. Lafitte F, Boukobza M, Guichard JP, et al. MRI and MRA for diagnosis and follow-up of cerebral venous thrombosis (CVT). *Clin Radiol.* 1997; 52(9): 672–679, indexed in Pubmed: [9313731](#).
359. Bruijn Sde, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke.* 1999; 30(3): 484–488, doi: [10.1161/01.str.30.3.484](#).
360. Einhäupl KM, Villringer A, Mehraein S, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *The Lancet.* 1991; 338(8767): 597–600, doi: [10.1016/0140-6736\(91\)90607-q](#).
361. Coutinho J, de Bruijn SF, Devereux G, et al. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(8): CD002005, doi: [10.1002/14651858.CD002005.pub2](#), indexed in Pubmed: [21833941](#).
362. Zuurbier S, Coutinho J. Cerebral venous thrombosis. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 906: 183–193.
363. Misra UK, Kalita J, Chandra S, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2012; 19(7): 1030–1036, doi: [10.1111/j.1468-1331.2012.03690.x](#), indexed in Pubmed: [22416902](#).
364. Coutinho J, Ferro J, Canhão P, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2010; 41(11): 2575–2580, doi: [10.1161/strokeaha.110.588822](#).
365. Viegas LD, Stolz E, Canhão P, et al. Systemic thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2014; 37(1): 43–50, doi: [10.1159/000356840](#), indexed in Pubmed: [24356180](#).
366. Nyberg EM, Case D, Nagae LM, et al. The addition of endovascular intervention for dural venous sinus thrombosis: single-center experience and review of literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26(10): 2240–2247, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.006](#), indexed in Pubmed: [28606660](#).
367. Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, et al. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. *Stroke.* 2015; 46(5): 1263–1268, doi: [10.1161/STROKEAHA.114.007465](#), indexed in Pubmed: [25899238](#).
368. Borhani Haghighi A, Mahmoodi M, Edgell RC, et al. Mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a comprehensive literature review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20(5): 507–515, doi: [10.1177/1076029612470968](#), indexed in Pubmed: [23297370](#).

369. Coutinho JM, Ferro JM, Zuurbier SM, et al. Thrombolysis or anticoagulation for cerebral venous thrombosis: rationale and design of the TO-ACT trial. *Int J Stroke*. 2013; 8(2): 135–140, doi: [10.1111/j.1747-4949.2011.00753.x](https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00753.x), indexed in Pubmed: [22340437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22340437/).
370. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1): 129–143, doi: [10.1007/s11239-015-1308-1](https://doi.org/10.1007/s11239-015-1308-1), indexed in Pubmed: [26780742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780742/).
371. Miranda B, Ferro J, Canhão P, et al. Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis. *Stroke*. 2010; 41(9): 1901–1906, doi: [10.1161/strokeaha.110.581223](https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.581223).
372. Palazzo P, Agius P, Ingrand P, et al. Venous thrombotic recurrence after cerebral venous thrombosis: a long-term follow-up study. *Stroke*. 2017; 48(2): 321–326, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.015294](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015294), indexed in Pubmed: [27980127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27980127/).
373. Mendonça MD, Barbosa R, Cruz-e-Silva V, et al. Oral direct thrombin inhibitor as an alternative in the management of cerebral venous thrombosis: a series of 15 patients. *Int J Stroke*. 2015; 10(7): 1115–1118, doi: [10.1111/ijis.12462](https://doi.org/10.1111/ijis.12462), indexed in Pubmed: [25708372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25708372/).
374. Geisbüsch C, Richter D, Herweh C, et al. Novel factor xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: first experience in 7 patients. *Stroke*. 2014; 45(8): 2469–2471, doi: [10.1161/STROKEAHA.114.006167](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006167), indexed in Pubmed: [25070963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070963/).
375. Wall M, McDermott MP, Kiebertz KD, et al. NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA*. 2014; 311(16): 1641–1651, doi: [10.1001/jama.2014.3312](https://doi.org/10.1001/jama.2014.3312), indexed in Pubmed: [24756514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24756514/).
376. Silvius SM, de Sousa DA, Ferro JM, et al. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(9): 555–565, doi: [10.1038/nrneurol.2017.104](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.104), indexed in Pubmed: [28820187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28820187/).
377. Canhão P, Cortesão A, Cabral M, et al. ISCVT Investigators. Are steroids useful to treat cerebral venous thrombosis? *Stroke*. 2008; 39(1): 105–110, doi: [10.1161/STROKEAHA.107.484089](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.484089), indexed in Pubmed: [18063833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18063833/).
378. Aguiar de Sousa D, Mestre T, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: a systematic review. *J Neurol*. 2011; 258(5): 719–727, doi: [10.1007/s00415-010-5885-9](https://doi.org/10.1007/s00415-010-5885-9), indexed in Pubmed: [21210139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21210139/).
379. Vidailhet M, Piette JC, Wechsler B, et al. Cerebral venous thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 1990; 21(8): 1226–1231, indexed in Pubmed: [2389304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2389304/).
380. Coutinho JM, Middeldorp S, Stam J. Advances in the treatment of cerebral venous thrombosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2014; 16(7): 299, doi: [10.1007/s11940-014-0299-0](https://doi.org/10.1007/s11940-014-0299-0), indexed in Pubmed: [24832478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24832478/).
381. Lobo S, Ferro JM, Barinagarrementeria F, et al. ISCVT Investigators. Shunting in acute cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 37(1): 38–42, doi: [10.1159/000356524](https://doi.org/10.1159/000356524), indexed in Pubmed: [24356100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356100/).
382. Zuurbier SM, van den Berg R, Troost D, et al. Hydrocephalus in cerebral venous thrombosis. *J Neurol*. 2015; 262(4): 931–937, doi: [10.1007/s00415-015-7652-4](https://doi.org/10.1007/s00415-015-7652-4), indexed in Pubmed: [25663408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663408/).
383. Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, et al. Second International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT 2) Investigators. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke*. 2011; 42(10): 2825–2831, doi: [10.1161/STROKEAHA.111.615393](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.615393), indexed in Pubmed: [21799156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21799156/).
384. Raza E, Shamim MS, Wadiwala MF, et al. Decompressive surgery for malignant cerebral venous sinus thrombosis: a retrospective case series from Pakistan and comparative literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23(1): e13–e22, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.045](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.045), indexed in Pubmed: [24119368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119368/).
385. Théaudin M, Crassard I, Bresson D, et al. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis?: a series of 12 patients. *Stroke*. 2010; 41(4): 727–731, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.572909](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.572909), indexed in Pubmed: [20185780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185780/).
386. Fam D, Saposnik G. Stroke Outcomes Research Canada Working Group. Critical care management of cerebral venous thrombosis. *Curr Opin Crit Care*. 2016; 22(2): 113–119, doi: [10.1097/MCC.0000000000000278](https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000278), indexed in Pubmed: [26645556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645556/).
387. Price M, Günther A, Kwan JSK, et al. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4(8): CD005501, doi: [10.1002/14651858.CD005501.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005501.pub3), indexed in Pubmed: [25086250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25086250/).
388. Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, et al. ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke*. 2008; 39(4): 1152–1158, doi: [10.1161/STROKEAHA.107.487363](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.487363), indexed in Pubmed: [18309177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18309177/).
389. Einhäupl K, Stam J, Bousser MG, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010; 17(10): 1229–1235, doi: [10.1111/j.1468-1331.2010.03011.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03011.x), indexed in Pubmed: [20402748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20402748/).
390. Demir CF, Inci MF, Özkan F, et al. Clinical and radiological management and outcome of pregnancies complicated by cerebral venous thrombosis: a review of 19 cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(8): 1252–1257, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.07.004), indexed in Pubmed: [22902146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22902146/).
391. Amoozegar F, Ronksley PE, Sauve R, et al. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2015; 6: 7, doi: [10.3389/fneur.2015.00007](https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00007), indexed in Pubmed: [25699010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25699010/).
392. Aguiar de Sousa D, Canhão P, Ferro JM. Safety of Pregnancy After Cerebral Venous Thrombosis: A Systematic Review. *Stroke*. 2016; 47(3): 713–718, doi: [10.1161/STROKEAHA.115.011955](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011955), indexed in Pubmed: [26797665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797665/).
393. Bain E, Wilson A, Tooher R, et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2): CD001689, doi: [10.1002/14651858.CD001689.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001689.pub3), indexed in Pubmed: [24519568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24519568/).

Profilaktyka wtórna udaru mózgu

Wprowadzenie

Powtórny udar mózgu (UM) jest częstym następstwem przebytych incydentów naczyniowych lub przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischemic attack*) i odpowiada za znaczną chorobowość i śmiertelność u pacjentów z chorobami naczyniowymi mózgu. Zmniejsza szansę przeżycia, pogarsza poudarową sprawność ruchową i wydłuża czas hospitalizacji [1].

Po udarze niedokrwinnym mózgu ryzyko nawrotu sięga 10–12% w pierwszym roku i 5–8% w każdym następnym [2, 3]. Skumulowane ryzyko powtórnego udaru wynosi więc w ciągu pięciu lat aż 30–40%. Ponadto 15% chorych może dodatkowo doznać zawału serca, a podobny odsetek pacjentów umrze w następstwie chorób naczyniowych. Należy podkreślić, że u chorych po udarze wśród wtórnych następstw chorób naczyniowych (udar, zawał serca, śmierć naczyniowa) aż 75% stanowią UM [4]. Najwyższe ryzyko nawrotu dotyczy bezpośredniego okresu po UM — od 2,2% w przypadku udarów lakunarnych do 7,9% nawrotów w ciągu pierwszych 30 dni w przypadku udaru na tle miażdżycy dużych tętnic domózgowych [5, 6].

Częstość nawrotów zależy od podtypu udaru i jest najwyższa u pacjentów z udarami zatorowymi pochodzenia sercowego oraz w przypadkach znacznego zwężenia tętnic szyjnych. W krwotokach mózgowych (po wykluczeniu tętniaków) ryzyko powtórnych krwawień wynosi 3–7% w ciągu roku i 19% w ciągu 5 lat [6].

Kolejny udar ma najczęściej taką samą etiopatogenezę jak poprzedzający; dotyczy to głównie udarów zatorowych pochodzenia sercowego. U części pacjentów, zwłaszcza z zatorami pochodzenia tętniczego i udarami zatokowymi, patogeneza (a także lokalizacja) udaru może być inna. Po udarach niedokrwiniowych 5% nawrotów stanowią udary krwotoczne, podczas gdy po krwotokach mózgowych w 42% mogą wystąpić udary niedokrwienne [5, 6].

Przemijające niedokrwienie mózgu jest uznawane za czynnik ryzyka udaru. Od połowy XX wieku TIA określano jako stan nagły, spowodowany zaburzeniami krążenia z zakresu unaczynienia

przez jedną z tętnic mózgowych i charakteryzujący się obecnością objawów neurologicznych z regionu unaczynienia przez tę tętnicę, ale całkowicie ustępujących w ciągu 24 h [7]. Uważano, że TIA nie pozostawia trwałych uszkodzeń morfologicznych mózgu. Dzięki rozwojowi badań neuroobrazowych i coraz powszechniejszemu ich wykonywaniu okazało się, że w około połowie klasycznych przypadków TIA występują nowe zmiany w mózgu, charakterystyczne dla świeżego niedokrwienia [8]. Odkrycie to zaowocowało propozycjami zmian definicji UM i tym samym TIA, które określono jako przemijające ogniskowe objawy neurologiczne trwające typowo poniżej godziny i wywołane miejscowym niedokrwieniem niepowodującym zawału mózgu lub siatkówki [7]. Kolejne definicje TIA, z 2009 i 2013 roku, wzmacniają znaczenie badań neuroobrazowych w uwiarygodnieniu ogniska zawałowego i różnicowaniu z udarem dokonanym [9, 10]. Niektórzy autorzy podkreślają jednak, że ważniejszy w definicjach TIA i udaru jest obraz kliniczny, a nie wyniki neuroobrazowania, nie popierają propozycji Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Amerykańskiego Towarzystwa Udarowego (*American Heart Association, American Stroke Association, AHA/ASA*) z 2013 roku oraz zwracają uwagę na niespójności poszczególnych propozycji określeń TIA [11]. W każdym przypadku przemijającego niedokrwienia mózgu należy wykonać badanie neuroobrazowe (tomografię komputerową [TK], a w miarę możliwości rezonans magnetyczny [MR, *magnetic resonance*] z opcją dyfuzji [DWI, *diffusion-weighted imaging*]). Po stwierdzeniu ogniskowych zmian niedokrwiniowych przypadek **taki należy traktować jako udar** (porównaj definicja udaru — część „Organizacja leczenia udaru mózgu”). Przemijające niedokrwienie mózgu należy uznać za stan wymagający natychmiastowej diagnostyki (nie tylko obrazowej, ale i ustalenia przyczyny niedokrwienia) oraz wdrożenia profilaktyki.

Badania epidemiologiczne wykazały, że największe zagrożenie udarem występuje w pierwszych dniach po TIA [12–14]. W dłuższej perspektywie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych

Tabela 1. Skale ABCD2 i ABCD3

	Kryterium	Liczba punktów
A	Wiek ≥ 60 . roku życia	1
B	Ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mm Hg	1
C	Objawy kliniczne:	
	• jednostronne osłabienie siły mięśniowej	2
	• zaburzenia mowy bez osłabienia siły mięśniowej	1
D	Czas trwania objawów:	1
	• 10–59 min	2
	• ≥ 60 min	
D	Cukrzyca	1
D*	Kolejny epizod TIA — co najmniej 1 incydent TIA w okresie 7 dni poprzedzających diagnozowany epizod TIA	2

*Dodatkowy składnik skali ABCD3 w porównaniu ze skalą ABCD2; TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijające niedokrwienie mózgu

REKOMENDACJA 1. Ogólne zalecenia dotyczące profilaktyki

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Profilaktyka wtórna po udarze powinna być ustalona i wdrożona przed wypisaniem chorego z oddziału udarowego	Niska	Silny
Diagnostyka i wdrożenie profilaktyki udaru u osób z TIA powinny być przeprowadzone jak najszybciej po wystąpieniu objawów	Wysoka	Silny

TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijające niedokrwienie mózgu

u chorych po TIA lub małym udarze oszacowano na 6,4% w pierwszym roku i 6,4% w kolejnych czterech latach (skumulowane ryzyko od 2. do 5. roku od udaru) [9]. W badaniach z randomizacją wykazano również, że wczesne zastosowanie profilaktyki wtórnej udaru po TIA znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru aż o około 80% [16, 17].

Dostęp do badań obrazowych i pełnej diagnostyki TIA nie zawsze jest łatwy, dlatego obecnie stosuje się klasyfikację kliniczną ułatwiającą lekarzowi wyłonienie pacjentów wymagających natychmiastowej interwencji w pierwszej kolejności. W tabeli 1 przedstawiono skalę ABCD2 [18, 19] (*Age* — wiek; *Blood pressure* — ciśnienie tętnicze; *Clinic* — objawy kliniczne; *Duration* — czas trwania objawów; *Diabetes* — cukrzyca) i ABCD3 (wzbogaconą o dodatkowe *D* — *dual TIA*, czyli powtórny TIA), która określa chorych z TIA pod kątem ryzyka UM (dalsze modyfikacje tej skali polegają na uwzględnieniu wyników badań neuroobrazowych).

Hospitalizacji wymagają osoby z punktacją 3 i powyżej oraz osoby z punktacją 0–2, jeżeli nie jest możliwe przeprowadzenie diagnostyki ambulatoryjnej w ciągu 24 h lub wiadomo, co jest przyczyną zaburzeń krążenia — na przykład

chory ma zwężenie tętnicy szyjnej lub migotanie przedsionków [20]. Im wyższa punktacja, tym większe zagrożenie udarem w kolejnych dniach, utrzymujące się do nawet trzech miesięcy [21, 22].

Warto podkreślić, że profilaktyka powtórznego UM obejmuje działania w zakresie modyfikacji stylu życia, zalecane w profilaktyce pierwotnej UM. Innymi słowy, profilaktyka wtórna polega na uzupełnieniu profilaktyki pierwotnej o działania ukierunkowane na eliminację/ograniczenie czynników bezpośrednio odpowiedzialnych za wystąpienie pierwszego udaru [23].

Zasady diagnostyki i stosowania profilaktyki udaru po przebyciu TIA są takie same jak w przypadku profilaktyki nawrotu po udarze.

Leczenie przeciwplatekcyjne

W licznych badaniach klinicznych dowiedziono korzystnego działania leków przeciwplatekcyjnych w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym o różnej etiologii [24]. Stosowanie leków przeciwplatekcyjnych u chorych z UM zapobiega wczesnym i późnym powikłaniom sercowo-naczyniowym [25]. Wykazano, że kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 160 (nieдоступnej w preparatach ASA zarejestrowanych w Polsce i z tej przyczyny w zaleceniach

poniżej rekomendowana jest dawka 150 mg do 300 mg, zastosowany w ciągu 48 h od UM, zmniejsza ryzyko wystąpienia ponownego udaru lub zgonu w pierwszych tygodniach od udaru u 9 na 1000 leczonych [26, 27]. Zmniejszone ryzyko nawrotu, zawału serca oraz ograniczenie ciężkości kolejnego udaru związane ze stosowaniem ASA w ostrej fazie udaru niedokrwiennego są szczególnie widoczne u chorych z lekkim lub umiarkowanym ciężkim udarem [28].

Badanie CHANCE przeprowadzone w Chinach z udziałem 5170 chorych wskazało na korzyści z bardziej agresywnego leczenia przeciwplatekowego, opartego na dwóch lekach antyagregacyjnych stosowanych od pierwszej do 21. doby od początku objawów u chorych z TIA wysokiego ryzyka (≥ 4 pkt. w skali ABCD2) lub z niewielkim UM (≤ 3 pkt. w Skali Udarowej Narodowego Instytutu Zdrowia [NIHSS, *National Institute of Health Stroke Scale*]) [29]. Korzyści te obejmowały zmniejszenie ryzyka ponownego udaru o 32% w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Należy jednak pamiętać, że stosowanie terapii skojarzonej ASA z kłopidogrelem w dłuższym okresie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, w tym krwawienia śródczaszkowego, którego wyraźny wzrost występowania obserwowano średnio po upływie 3–4 miesięcy terapii dwoma powyższymi lekami. Mając na uwadze ryzyko powikłań krwotocznych skojarzonej terapii przeciwplatekowej, w badaniu POINT przeprowadzonym w podobnej populacji chorych z TIA wysokiego ryzyka lub lekkim UM leczenie kłopidogrelem (w większej dawce nasycającej 600 mg, następnie 75 mg) i ASA (dawki 50–325 mg) prowadzono przez 90 dni [30]. Obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zdarzeń niedokrwiennych (liczonych razem UM, zawałów serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych) o 25% w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu, które wiązało się jednak ze wzrostem ryzyka powikłań krwotocznych. Z tego powodu sugeruje się stosowanie podwójnej terapii tylko przez 3 tygodnie, kiedy ryzyko nawrotu jest największe, a ryzyko powikłań krwotocznych — znacznie mniejsze.

W badaniach klinicznych ASA stosowano w szerokim zakresie dawek, od 30 do 325 mg (w pierwszych badaniach dawka dochodziła nawet do 1200 mg), jednak dawki 75 do 150 mg wydają się być równie skuteczne i bezpieczniejsze [31]. Działanie antyagregacyjne osiąga się przy małych dawkach leku, a ryzyko działań niepożądanych, szczególnie uszkodzenie przewodu po-

karmowego, zależy od dawki [32]. W tym miejscu warto podkreślić, że profilaktyczne stosowanie inhibitorów pompy protonowej można uzasadnić tylko u chorych obciążonych wysokim ryzykiem uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego przez niesteroidowe leki przeciwzapalne. Dodatkowo, z uwagi na fakt, że inne niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać przeciwplatekowe działanie ASA, należy go podawać co najmniej 2 h wcześniej [33].

Kwas acetylosalicylowy nie tylko istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu udaru, szczególnie w ciągu pierwszych 6 tygodni, ale także zmniejsza ciężkość kolejnego epizodu niedokrwiennego, i to niezależnie od jego etiologii [34].

W długotrwałej profilaktyce UM lekami skutecznymi oprócz ASA okazały się być także:

- kłopidogrel w dawce 75 mg [35, 36];
- dipirydamol w postaci preparatu o zmodyfikowanym uwalnianiu (MR, *modified release*) w dawce 200 mg 2 razy/dobę, w połączeniu z niewielką (25 mg) dawką ASA (lek niezarejestrowany w Polsce) [37–39].

Skuteczność wszystkich wymienionych leków jest zbliżona. Wybór powinien być podyktowany przede wszystkim względami indywidualnymi, to jest kosztami, dostępnością, współistniejącymi chorobami kardiologicznymi i tym podobnymi. Warto zaznaczyć, że niewymieniony wyżej tikagrelor w badaniu SOCRATES okazał się nie przewyższać skutecznością ASA. Nie ma jednak powodów do przerywania leczenia tikagrelorem chorych z niedokrwiennym UM, którzy otrzymywali uprzednio ten lek z przyczyn kardiologicznych [40].

W przypadku ponownego UM u chorych leczonych profilaktycznie ASA korzystniejsze wydaje się być wczesne (w ciągu pierwszych dni) dodanie innego leku przeciwplatekowego lub zmiana na inny lek niż kontynuacja monoterapii ASA [41].

Badania kliniczne przeprowadzone z udziałem chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi wykazały korzystne, synergistyczne działanie różnych leków przeciwplatekowych, różniących się mechanizmem hamowania agregacji płytek krwi. W przeciwieństwie do badań kardiologicznych, długotrwałe leczenie skojarzone kłopidogrelem i ASA nie przyniosło wyższej skuteczności niż monoterapia każdym z tych leków [42, 43]. Wiąże się natomiast ze zwiększonym ryzykiem poważnych powikłań krwotocznych, w tym krwotoków śródczaszkowych. W szczególnych przypadkach, u chorych z nawracającymi ostrymi zespołami

REKOMENDACJA 2. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwplatekowego

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Wszyscy chorzy ze świeżym udarem niedokrwiennym mózgu, którzy nie mają ku temu przeciwwskazań, powinni otrzymać jak najszybciej w ciągu pierwszych 48 h leczenie ASA doustnie, w dawce 150–300 mg/d. W przypadku leczenia trombolitycznego stosowanie ASA powinno być opóźnione i wdrożone w 2. dobie, tj. między 24. a 48. godziną od początku objawów	Wysoka	Silny
Wszyscy chorzy po udarze mózgu niedokrwiennym, którzy nie otrzymują doustnych antykoagulantów po okresie ostrym, powinni otrzymywać leczenie przeciwplatekowe. Do wyboru pozostają: • ASA w dawce 75–150 mg/d. • kłopidogrel w dawce 75 mg/d. • dipirydamol w połączeniu z ASA w dawce 2 ×/d. po 200 mg dipirydamolu (w postaci o przedłużonym uwalnianiu) i 25 mg ASA (preparat niezarejestrowany w Polsce)	Wysoka	Silny
W przypadku niekardiogenego UM z niewielkim zespołem neurologicznym (0–3 pkt w NIHSS) lub przemijających zaburzeń krążenia o wysokim ryzyku wczesnego nawrotu (≥ 4 pkt w ABCD2) można rozważyć zastosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej wg następującego schematu: 1) przez pierwszych 21 dni kłopidogrel (jednorazowa dawka wysycająca 300–600 mg, następnie 75 mg/d.) w połączeniu z ASA (75–150 mg/d.); 2) przez kolejnych 69 dni monoterapia kłopidogrelem (75 mg/d.) albo ASA (75–150 mg/d.). Po upływie 90 dni od rozpoczęcia leczenia należy przejść do konwencjonalnej długoterminowej profilaktyki wtórnej UM	Średnia	Słaby
U chorych z powtórным udarem mózgu, którzy przyjmowali ASA, można rozważyć zmianę lub dodanie innego z powyżej wymienionych leków przeciwplatekowych; nie ma uzasadnienia dla zwiększania dawki ASA	Średnia	Słaby

ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; UM — udar mózgu

wieńcowymi lub po implantacji stentu, łączne zastosowanie ASA i kłopidogrelu może być uzasadnione. Intensywne, trwające do 90 dni leczenie ASA i kłopidogrelem chorych ze zwężeniem dużych tętnic wewnątrzmożgowych okazało się zaś skuteczniejszą metodą zapobiegania powtórным udarom w porównaniu z balonoplastyką i stentowaniem oraz było związane z mniejszym ryzykiem nawrotu w porównaniu do historycznych badań określających skuteczność monoterapii przeciwplatekowej [44].

Leczenie doustnymi antykoagulantami

Od 20 do 30% udarów niedokrwiennych ma pochodzenie sercowo-zatorowe. Najczęściej przyczynę zatorowości kardiogennej stanowią: migotanie przedsionków, wady zastawkowe, sztuczne zastawki, świeży zawał serca ze skrzepiną w lewej komorze, kardiomiopatia rozstrzeniowa i zapalenie wsierdzia. Udar kardiogeny charakteryzuje się wysoką częstością nawrotów, cięższym przebiegiem i wyższą śmiertelnością w porównaniu do udaru niedokrwiennego o odmiennej etiologii [45].

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest najczęstszym zaburzeniem rytmu serca, występującym u 1–2% populacji ogólnej. Częstość

występowania AF wzrasta z wiekiem. Migotanie przedsionków stwierdza się u 6–26% chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Jest ono niezależnym czynnikiem ryzyka udaru — pięciokrotnie zwiększa niebezpieczeństwo jego wystąpienia [46, 47]. U osób w wieku powyżej 80. roku życia AF jest najsilniejszym, pojedynczym czynnikiem ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu [48]. Ryzyko to jest podobne w różnych postaciach migotania przedsionków: napadowej, przetrwałej i utrwalonej [49].

Diagnostyka migotania przedsionków

Badanie elektrokardiogramem (EKG) metodą Holtera ma przewagę nad rutynowym EKG, ponieważ umożliwia wykrycie bezobjawowych epizodów AF u kolejnych 5% chorych. Powinno być ono wykonane w każdym przypadku udaru o nieustalonej etiologii [50].

Należy zauważyć, że 24-godzinne EKG metodą Holtera nie jest jednak wystarczająco czułe. Jak wykazało badanie EMBRACE, u chorych po przebytych kryptogeny udarze niedokrwiennym mózgu (szacowana częstość wynosi od 20% do 40% wszystkich udarów) lub TIA wydłużenie badania EKG do 30 dni zwiększyło wykrywalność epizodów AF trwających co najmniej 30 s z 3,2% w grupie z badaniem 24-godzinnym do 16,1% w grupie z obserwacją 30-dniową. W przypadku epizodów AF trwających

Tabela 2. Skala CHA₂DS₂-VASc ryzyka udaru i innych powikłań zakrzepowo-zatorowych w niezastawkowym migotaniu przedsionków

Czynnik ryzyka	Punktacja
Niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory (EF ≤ 40%)	1
Nadciśnienie tętnicze	1
Wiek > 75 lat	2
Cukrzyca	1
Przebyty udar mózgu lub TIA	2
Choroba naczyniowa (zawał serca, miażdżycza naczyń obwodowych, blaszki miażdżycowe w aortalii)	1
Wiek 65–74 lata	1
Płeć żeńska	1

EF (ejection fraction) — frakcja wyrzutowa; TIA (transient ischemic attack) — przemijające niedokrwienie mózgu

co najmniej 2,5 min odsetki te wyniosły odpowiednio 2,5% w porównaniu z 9,9% [51]. Z kolei u chorych z udarem kryptogennym, u których w 24-godzinym badaniu EKG nie stwierdzono AF, zastosowanie wszczepialnych systemów telemetrycznych spowodowało wykrycie AF po sześciu miesiącach monitorowania u 8,9% chorych, a po roku — u 12,4%; w tym samym czasie u chorych diagnozowanych konwencjonalnie stwierdzono AF u zaledwie odpowiednio 1,4% i 2% chorych [52]. Również w badaniu *Find-AF* wykazano, że trzykrotnie powtarzane (po wystąpieniu udaru oraz po upływie 3 i 6 miesięcy), 10-dniowe EKG metodą Holtera u chorych z udarem niedokrwinnym w wieku powyżej 60 lat pozwoliło wykryć AF u 14%, a w grupie ze standardowym 24-godzinym badaniem AF — tylko u 5% badanych [53]. Należy więc w miarę możliwości dążyć do wydłużania czasu monitorowania EKG, szczególnie u chorych z udarem kryptogennym. Negatywny wynik badania EKG metodą Holtera (szczególnie ograniczonego w czasie do 1–2 dni) nie wyklucza AF.

Profilaktyka wtórna u chorych z udarem lub przemijającym niedokrwieniem mózgu i migotaniem przedsionków

Każdy chory po przebytych UM lub TIA spowodowanym AF powinien otrzymać leczenie po uwzględnieniu ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych.

Leczenie antykoagulantami zmniejsza niebezpieczeństwo powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru niedokrwinnego mózgu, lecz zwiększa zagrożenie krwawieniami. Dlatego też w profilaktyce wtórnej można odstąpić od leczenia antykoagulantami lub istotnie opóźnić jego wprowadzenie tylko w sytuacji, gdy potencjalne ryzyko powikłań krwotocznych przewyższa korzyści z takiego leczenia.

Określenie bilansu korzyści i ryzyka związanego z leczeniem antykoagulantami po udarze napotyka trudności w codziennej praktyce klinicznej, toteż w szacowaniu bilansu korzyści i ryzyka są pomocne prognostyczne skale liczbowe. W celu wstępnej oceny ryzyka udaru u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków zaleca się stosowanie skali CHA₂DS₂-VASc (tab. 2) [38, 39]. Ryzyko udaru w zależności od wyniku w skali CHA₂DS₂-VASc przedstawiono w tabeli 3. Zależność ta jest w przybliżeniu liniowa dla 1–4 punktów [40]. Przy punktacji 5–9 narastanie ryzyka udaru jest szybsze.

Wadą skal liczbowych takich jak CHA₂DS₂-VASc czy HAS-BLED (*patrz niżej*) jest to, że skonstruowano je do celów badań klinicznych nieobjmujących ostrej fazy udaru. Nie określono więc ich wartości w tej fazie. W związku z tym powstało wiele nowych propozycji oceny ryzyka leczenia antykoagulacyjnego: skale ORBIT, SAME-TT₂R₂ i inne.

Decyzja o leczeniu koagulantami powinna być poprzedzona analizą ryzyka krwawienia. U chorych z migotaniem przedsionków poddanych terapii antykoagulantami używa się w tym celu skali HAS-BLED (tab. 4). Wynik 3 lub więcej punktów wskazuje na wysokie ryzyko krwawienia podczas terapii antykoagulantami [54].

Leczenie doustnymi antykoagulantami

Doustne antykoagulanty (OAC, *oral anticoagulants*) obejmują antagonistów witaminy K ([VKA, *vitamin K antagonists*] warfaryna, acenokumarol) oraz doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*).

W metaanalizie badań z zastosowaniem ASA wykazano, że lek ten obniża roczne ryzyko

Tabela 3. Skala CHADS₂-VASc i odpowiadające punktacji ryzyko udaru

Wynik w skali CHADS ₂ -VASc	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Roczne ryzyko udaru (%)	0	1,3	2,2	3,2	4,0	6,7	9,8	9,6	6,7	15,2

Tabela 4. Skala HAS-BLED ryzyka krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków (źródło [49])

Czynnik ryzyka	Punktacja
Nadciśnienie tętnicze ^a (<i>Hypertension</i>)	1
Nieprawidłowa czynność nerek ^b lub wątroby ^c (<i>Abnormal renal and liver function</i>)	1 lub 2
Udar mózgu (<i>Stroke</i>)	1
Krwawienie ^d (<i>Bleeding</i>)	1
Niestabilne wartości INR (<i>Labile INRs</i>) ^e	1
Podeszły wiek, tzn. > 65 lat (<i>Elderly</i>)	1
Leki ^f lub alkohol (<i>Drugs or alcohol</i>)	1 lub 2

^aSkurczowe ciśnienie tętnicze > 160 mm Hg; ^bprzewlekła dializoterapia, stan po przeszczepie nerki lub stężenie kreatyniny w surowicy > 200 μmol/l; ^cprzewlekła choroba wątroby lub cechy biochemiczne istotnego uszkodzenia wątroby (np. bilirubina > 2 × górna granica normy + ALAT/AspAT/fosfatasa zasadowa > 3 × górna granica normy); ^dkrwawienie w wywiadzie lub predyspozycja do krwawień (np. skaza krwotoczna, niedokrwistość itd.); ^ewahające się wysokie wartości INR lub wykraczające poza przedział terapeutyczny (np. > 40% oznaczeń); ^fjednoczesne przyjmowanie leków przeciwplatekcyjnych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych; ALAT (*alanine aminotransferase*) — aminotranferaza alaninowa; AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotranferaza asparaginianowa; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

względne udaru w AF o 21% w porównaniu z placebo. Efekt leczenia zależy od dawki i jest najwyższy dla dawki 325 mg/dobę [56]. Leczenie warfaryną obniża zaś ryzyko powtórnego udaru u chorych z AF aż o 66% (w metaanalizach redukcja ryzyka bezwzględnego z 12% do 4%) [57]. Stosowanie doustnych antykoagulantów jako leków pierwszego rzutu u chorych wysokiego ryzyka (z AF) w stosunku do ASA zmniejsza liczbę udarów o 23 na 1000 leczonych rocznie (jednocześnie zwiększa ryzyko wystąpienia poważnego powikłania krwotocznego o 9/1000 leczonych/rok), co wskazuje na ewidentne korzyści wynikające z leczenia antykoagulacyjnego [58]. W badaniu ACTIVE wykazano istotną przewagę leczenia antykoagulantami w porównaniu z ASA w połączeniu z kłopidogrelem w prewencji zdarzeń naczyniowych u chorych z migotaniem przedsionków i wysokim ryzykiem udaru mózgu, szczególnie w przypadkach dotychczas leczonych przewlekle antykoagulacyjnie [59]. W tym miejscu warto także odnotować wyniki badania ACTIVE A, przeprowadzonego w grupie chorych, którzy nie mogli być leczeni doustnymi antykoagulantami. Skojarzone leczenie kłopidogrelem z ASA powodowało zmniejszenie częstości występowania UM o 28% i wiązało się ze wzrostem ryzyka krwawień pozaczaszkowych o 51%, w porównaniu z monoterapią ASA [60]. Mimo to obecnie w tej grupie chorych leczeniem z wyboru jest stosowanie antykoagulantów z grupy inhibitorów czynnika Xa, to jest apiksabanu (*patrz dalej*). Wydaje się więc, że skojarzone leczenie przeciwplatekowe może być opcją terapeutyczną tylko w przypadku niemożności stosowania antagonistów witaminy K lub

innych doustnych antykoagulantów u chorych z małym ryzykiem powikłań krwotocznych.

Podeszły wiek nie stanowi przeciwwskazania do terapii doustnymi antykoagulantami. Badania BAFTA i WASPO wykazały, że stosowanie warfaryny u chorych z AF w wieku 75–90 lat jest bezpieczne i skuteczne [61, 62].

Czas włączenia leczenia antykoagulacyjnego po udarze u chorych z migotaniem przedsionków

Leczenie OAC powinno być rozpoczęte po wykluczeniu krwawienia wewnątrzczaszkowego w badaniu neuroobrazującym (TK lub MR) i w sytuacji dobrej kontroli nadciśnienia tętniczego.

Ryzyko wczesnego nawrotu udaru niedokrwinnego w udarach spowodowanych AF jest wysokie i wynosi do 8% w pierwszych 2 tygodniach od jego wystąpienia [63]. Z kolei bardzo wczesne włączenie terapii OAC może zwiększać ryzyko wtórnego ukrwotoczenia udaru. Dlatego optymalny czas włączenia leczenia antykoagulacyjnego po udarze z AF jest istotną sprawą.

Decyzja musi być podjęta indywidualnie u każdego chorego po rozważeniu ryzyka powtórnego udaru i krwawienia wewnątrzczaszkowego, które zależy między innymi od rozległości ogniska zażalowego. Rozpoczęcie terapii doustnym antykoagulantem u chorych z AF i TIA powinno nastąpić tak szybko, jak to możliwe, ponieważ zmniejszy to ryzyko wystąpienia kolejnego incydentu naczyniowego o 80% [64]. Chorzy z klinicznie niewielkim udarem (np. brak zaburzeń świadomości i ≤ 10 pkt. wg NIHSS) odnoszą również większą korzyść z wczesnego leczenia OAC w porównaniu

z ASA, ale nie powinno być ono wprowadzane bezpośrednio po wystąpieniu udaru [65, 66].

Trwa kilka dużych badań określających optymalny moment wprowadzenia terapii OAC po udarze lub TIA. Do czasu ich zakończenia pozostają wyniki mniejszych, już zakończonych analiz. W badaniu RAF stwierdzono, że najbezpieczniejsze i najbardziej skuteczne jest rozpoczęcie leczenia doustnymi antykoagulantami pomiędzy 4. a 14. dniem od udaru niedokrwiennego. Wiąże się to z redukcją powikłań zarówno zakrzepowozatorowych, jak i krwotocznych o 47% [67]. Dla chorych leczonych VKA za dzień efektywnej terapii przyjmowano taki, w którym międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) osiągał wartości między 2 a 3 (należy przy tym pamiętać, że NOAC osiągają skuteczność znacznie szybciej, w ciągu kilku godz. od podania leku). Czynniki związane z większym ryzykiem powikłań krwotocznych były: wysoka punktacja w skalach CHA₂DS₂-VASc oraz NIHSS, duże ognisko niedokrwienia mózgu oraz typ zastosowanego leczenia antykoagulacyjnego, szczególnie leczenie pomostowe z zastosowaniem heparyny, a następnie antykoagulantu (*patrz dalej*). Kolejne badanie u chorych z niezastawkowym AF, z podaniem wyłącznie OAC, nie wykazało różnic w ryzyku powikłań krwotocznych w grupach o początku leczenia w czwartym i 15. dniu po wystąpieniu udaru niedokrwiennego [68].

Wobec powyższego obecnie — do czasu zakończenia dużych badań — można przyjąć dla leczenia OAC praktyczny algorytm, zaproponowany przez Canavero i wsp. i zaakceptowany przez Europejską Organizację Udarową (ESO, *European Stroke Organisation*) w 2017 roku [69, 70]. Zawiera on następujące wskazania:

- po ostrym UM (także po leczeniu dożylnym rekombinowanym tkankowym aktywatorom plazminogenu lub trombektomii mechanicznej) należy włączyć ASA 150–300 mg/dobę;
- zaleca się unikać włączania antykoagulantów w pierwszych 48 h po udarze;
- powinno się wykonać kontrolne TK lub MR głowy w ciągu 24–72 h po udarze;
- w przypadku niestwierdzenia ukrwotocznienia należy odstawić ASA i włączyć leczenie antykoagulacyjne — preferowane są leki z grupy NOAC:
 - 3–4 dni po udarze w przypadku stwierdzenia małego ogniska udarowego (tj. do 1,5 cm),
 - 7 dni po udarze w przypadku stwierdzenia średniego ogniska udarowego (tj. obejmującego mniej niż zakres jednego naczynia

lub udar typu „ostatniej łąki” [*border zone*]), — 14 dni po udarze w przypadku stwierdzenia dużego ogniska udarowego (tj. udar obejmujący obszar unaczynienia jednej tętnicy lub większy);

- w przypadku ukrwotocznienia udaru powinno się wydłużyć czas do włączenia antykoagulacji zależnie od stanu klinicznego i zakresu ukrwotocznienia (*patrz dalej*);
- po TIA u chorych z AF leczenie antykoagulacyjne — przy braku przeciwwskazań — można włączyć następnego dnia.

Alternatywny algorytm opiera się na nasileniu objawów i w przypadku chorych z udarem niedokrwiennym należy rozważyć włączenie leczenia OAC:

- po upływie 3 dni, jeśli punktacja w NIHSS wynosi mniej niż 8;
- po upływie 6 dni, jeśli punktacja w NIHSS zawiera się w przedziale 8–16 punktów i w kontrolnym badaniu neuroobrazowym wykluczono cechy ukrwotocznienia;
- po upływie 12 dni, jeśli punktacja w NIHSS wynosi ponad 16 punktów i w kontrolnym badaniu neuroobrazowym wykluczono cechy ukrwotocznienia [71].

W przypadku leczenia VKA nie ma danych wskazujących na dodatkową korzyść związaną z osiągnięciem wyższego zakresu INR (3–3,5) lub dołączenia leku przeciwplatekowego u chorych, u których do udaru lub TIA doszło w trakcie właściwego leczenia z terapeutycznym INR [72].

Należy rozważyć korzyści i ryzyko doustnego leczenia antykoagulacyjnego u chorych, którzy nie mogą właściwie stosować takiej terapii. Warto przy tym podkreślić, że leczenie OAC u chorych obarczonych wysokim ryzykiem upadku nie zwiększa częstości powikłań krwotocznych [73]. Podobnie ośpienie nie stanowi formalnego przeciwwskazania do leczenia OAC [74, 75], które swoją drogą może zmniejszać postęp zaburzeń funkcji poznawczych [76]. Mikrokrwawienia, będące często następstwem choroby małych naczyń, wydają się zwiększać ryzyko powikłań krwotocznych po OAC, jednak ryzyko to dotyczy obecności wielu (≥ 5) ognisk mikrokrwawień [77, 78]. Uzupełnienie skali HAS-BLED o mikrokrwawienia, występowanie cukrzycy i rodzaj OAC pozwala istotnie lepiej określić ryzyko objawowych krwotoków wewnątrzczaszkowych niż sama skala [79].

Leczenie doustnymi antykoagulantami powinno być stale kontynuowane. U chorych z AF i wy-

sokim ryzykiem zatorowym (np. po przebytych w ciągu poprzedzających 3 miesięcy udarze/TIA, z CHADS₂-VASc ≥ 5 lub wadą zastawkową serca) znacząco rośnie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w przypadku zaprzestania leczenia OAC, na przykład w związku z planowanym zabiegiem chirurgicznym lub diagnostycznym. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach podważyły stosowaną dotąd w praktyce klinicznej zasadę leczenia pomostowego za pomocą heparyn w AF, to jest stosowania czasowego leczenia heparynami przy konieczności odstawienia leczenia doustnego antykoagulantem lub też w ostrej fazie udaru z AF przed włączeniem antykoagulantu. W badaniu BRIDGE wykazano, że terapia pomostowa z heparyną drobnocząsteczkową u chorych z AF, u których zaistniała konieczność odstawienia antykoagulacji, zwiększa ryzyko epizodów krwotocznych, nie zmniejszając ryzyka epizodów zakrzepowo-zatorowych, w tym udarów niedokrwiennych mózgu [80]. Stwierdzono, że częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych wynosiła 0,4% w grupie nieleczonej i 0,3% w grupie poddanej terapii pomostowej, natomiast zapadalność na duże powikłania krwotoczne wynosiła odpowiednio 1,3% i aż 3,2%. Ryzyko względne dużego powikłania krwotocznego było o 59% mniejsze w grupie nieleczonej przy braku istotnych różnic (różnica bezwzględna 0,1 punktu procentowego) w zakresie epizodów zakrzepowych.

Podobne wyniki w odniesieniu do grupy chorych po udarze niedokrwiennym mózgu uzyskano w badaniu RAF [81]. U chorych z udarem i AF poddanych terapii pomostowej częściej występowały powikłania krwotoczne (w ciągu 14 dni po udarze u 16,8% chorych leczonych wyłącznie heparyną drobnocząsteczkową, u 12,3% chorych leczonych terapią pomostową z heparyną i następnie doustnymi antykoagulantami oraz tylko u 7% nieleczonych heparyną, a jedynie OAC). Chorzy leczeni wyłącznie OAC, bez terapii pomostowej, wykazywali najmniej powikłań (łącznie niedokrwiennych i krwotocznych). Także starsze badania nie potwierdzają większej skuteczności heparyn w porównaniu z ASA u chorych z AF w profilaktyce powtórznego UM w ciągu pierwszych 14 dni od wystąpienia udaru [57–60].

Wobec powyższego obecnie nie zaleca się stosowania terapii pomostowej z heparyną przed włączeniem leczenia antykoagulacyjnego we wczesnej fazie udaru u chorych z AF. Do czasu rozpoczęcia tej terapii należy u tego typu pacjentów stosować ASA w dawce 150–300 mg doustnie.

Europejska Organizacja Udarowa zajmuje mniej jednoznaczne stanowisko, podając w aktualizacji wytycznych z 2017 roku, że terapii pomostowej przed leczeniem doustnymi antykoagulantami można nie stosować u chorych z AF i udarem niedokrwiennym [69].

Około połowa chorych z krwotokiem mózgowym jednocześnie jest obciążona wysokim ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym udaru niedokrwiennego mózgu [82]. Leczenie antykoagulacyjne po przebytych krwotoku mózgowym zmniejsza ryzyko zgonu i wiąże się z istotną poprawą stanu klinicznego oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego zarówno w przypadku udarów płatowych, jak i niepłatowych (*non-lobar*). W przypadku krwotoków płatowych najczęściej spowodowanych nasiloną amyloidozą ryzyko ponownego krwawienia jest większe, jednak ponowne leczenie OAC zmniejsza całkowitą śmiertelność. Na podstawie opublikowanych badań można stwierdzić, że zależnie od rozległości krwawienia oraz chorób towarzyszących rozpoczęcie leczenia antykoagulacyjnego powinno nastąpić od czterech do ośmiu tygodni po krwotoku mózgowym [83–85]. W jednym z badań wykazano, że NOAC — dabigatran — jest obciążony mniejszym ryzykiem powikłań w tej grupie chorych z udarem niż leczenie VKA [86].

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

Obecnie w Polsce dostępne są cztery leki z grupy NOAC (dabigatran, riwaroksaban, apiksaban i edoksaban), których skuteczność i bezpieczeństwo w zapobieganiu UM u chorych z AF potwierdzono w dużych badaniach z randomizacją (ich dokładne omówienie wykracza poza ramy tego opracowania). Wykazały one co najmniej zbliżoną skuteczność do VKA i mniejsze ryzyko powikłań krwotocznych, w tym krwawień śródczaszkowych. Porównanie poszczególnych NOAC jest ograniczone z uwagi na odmienną badaniach klinicznych. Niektórzy autorzy wskazują jednak, że dabigatran i apiksaban są nieco skuteczniejsze, a rywaroksaban i edoksaban podobnie skuteczne jak warfaryna w zapobieganiu udarowi niedokrwiennemu mózgu u chorych z AF, natomiast w zakresie bezpieczeństwa apiksaban i edoksaban związane są z nieco mniejszym ryzykiem dużych krwawień, a rywaroksaban i dabigatran wykazują podobny poziom ryzyka dużych krwawień jak warfaryna [87].

Dodatkowych informacji na temat efektywności i powikłań leczenia NOAC dostarczyły badania

typu *real-world*, czyli obserwacje prowadzone w codziennej praktyce klinicznej. Generalnie wyniki powyższych analiz potwierdziły obserwacje z badań klinicznych z randomizacją [88].

Obecnie NOAC są zalecane jako leki pierwszego wyboru we wtórnej profilaktyce udaru z niezastawkowym AF, przy braku przeciwwskazań. Nie są jednak zalecane w zastawkowym AF, w którym lekami z wyboru w profilaktyce wtórnej pozostają VKA.

Brak konieczności monitorowania leczenia NOAC z pewnością ułatwia długotrwałą profilaktykę, ale niestety wiąże się z małą dostępnością specyficznych badań laboratoryjnych, pozwalających jednoznacznie ocenić antykoagulacyjne działanie tych leków, i tym samym możliwości stosowania leczenia trombolitycznego w ostrej fazie udaru niedokrwienego. Należy zauważyć, że dostępne jest antidotum dla dabigatranu — idarucyzymab. Jest on wskazany u dorosłych pacjentów leczonych dabigatranem w sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie jego działania przeciwkrzepliowego w przypadku:

- nieplanowanego zabiegu chirurgicznego lub innych procedur medycznych w trybie nagłym;
- zagrażającego życiu lub trudnego do opanowania krwawienia.

Co istotne, idarucyzumab wiąże się swoiście z dabigatranem i odwraca jego działanie przeciwkrzepliwe, nie zaburzając działania innych OAC. Opracowano także antidotum dla inhibitorów czynnika Xa (andeksanet).

Antagoniści witaminy K

Optymalne wyniki leczenia VKA w AF uzyskuje się w przedziale wartości INR między 2,0 a 3,0. U chorych po udarze lub TIA, z mechanicznymi zastawkami, zalecany jest wyższy INR docelowy wynoszący 3,0 (2,5–3,5). Leczenie VKA nie zmniejsza ryzyka UM, gdy wskaźnik INR jest mniejszy niż 2,0, przy przekroczeniu wartości 3,5 znacząco wzrasta zaś ryzyko powikłań krwotocznych [89]. Podstawowym ograniczeniem tej terapii jest konieczność indywidualnego dostosowania dawki i trudność w stałym utrzymaniu INR w wąskim przedziale terapeutycznym. Szacuje się, że w praktyce klinicznej tylko połowa chorych ze wskazaniami do terapii VKA otrzymuje taką terapię. U osób leczonych łączny czas utrzymywania się INR w przedziale terapeutycznym zwykle nie przekracza 50%. To wynik trudności w kontroli leczenia, interakcji z lekami i pożywieniem,

zmienności genetycznej i zmian metabolizmu związanych z wiekiem [90].

Większość badań profilaktycznych w UM przeprowadzonych z zastosowaniem VKA dotyczyło pochodnych 4-hydroksykumaryny (warfaryna), a nie 2-hydroksykumaryny (acenokumarol). Wydaje się, że skuteczność i bezpieczeństwo obu pochodnych są zbliżone, jednak warfaryna charakteryzuje się korzystniejszą, bardziej stabilną farmakokinetyką [91].

Metody nefarmakologiczne w profilaktyce udaru u chorych z migotaniem przedsionków

Alternatywą dla długotrwałej terapii OAC u chorych ze współistniejącym dużym ryzykiem zatorowym oraz krwotocznym może być system zamykania uszka lewego przedsionka, zapobiegający przedostawaniu się skrzeplin do układu naczyniowego. W przeprowadzonym badaniu PROTECT-AF ryzyko związane z zabiegiem było niskie (6% powikłań), przy skuteczności porównywalnej z warfaryną i mniejszej częstości występowania krwawień [69]. Badanie PREVA-IL, dotyczące zastosowania w podobnej populacji chorych urządzenia do zamykania uszka WATCHMAN, niestety nie potwierdziło jego skuteczności w zakresie wczesnego pierwszorzędowego punktu końcowego (łącznie liczone udary niedokrwienne lub krwotoczne, powikłania zatorowo-zakrzepowe, zgon sercowo-naczyniowy w ciągu pierwszych 7 dni). Zamknięcie uszka było natomiast porównywalnie skuteczne z leczeniem VKA w zakresie ryzyka pierwszorzędowych punktów końcowych występujących po pierwszym tygodniu od zabiegu [92].

Szczególne przyczyny zatorowości sercowopochodnej

Nie prowadzono dużych randomizowanych badań klinicznych z doustnymi antykoagulantami w innych niż AF chorobach, związanych ze zwiększonym ryzykiem zatorowości kardiogennej zarówno w profilaktyce pierwotnej udaru mózgu, jak i w profilaktyce wtórnej.

Długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów po wymianie zastawki serca jest konieczne ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Optymalne leczenie nie zostało jednak określone. W praktyce klinicznej terapia doustnymi antykoagulantami jest zalecana u chorych z udarem mózgu lub TIA w następujących przypadkach (wg Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*)/Amerykańskiego Towarzystwa Udarowego

REKOMENDACJA 3. Zalecenia dotyczące leczenia antykoagulacyjnego chorych z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*)

Zalecenia	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
W przypadku udarów o nieokreślonej przyczynie można rozważyć wydłużenie monitorowania EKG metodą Holtera > 24 h, w tym zastosowanie metod inwazyjno-telemetrycznych	Średnia	Silny
Stosowanie OAC jest zalecane w profilaktyce kardiogenego udaru mózgu spowodowanego AF u wszystkich chorych bez istotnych przeciwwskazań. Jeśli to możliwe, to w pierwszej kolejności — w przypadku niezastawkowego AF — preferowane są leki z grupy NOAC, w drugiej kolejności VKA (optymalna wartość INR 2,5 [w granicach 2,0–3,0])	Wysoka	Silny
Ryzyko upadków, otępienie i mikrokrwawienia mózgowe nie stanowią przeciwwskazań do zastosowania leczenia OAC, jednak wymagają uwzględnienia w indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka	Niska	Słaby
U pacjentów z AF, którzy nie mogą przyjmować doustnych antykoagulantów, zaleca się stosowanie większych dawek ASA — do 325 mg/d. (w polskich warunkach 300 mg, z uwagi na brak postaci leku zawierającej 325 mg ASA) lub kłopidogrelu w dawce dobowej 75 mg	Średnia	Silny
W ostrej fazie udaru z AF nie zaleca się rutynowego leczenia pomostowego za pomocą heparyny przed włączeniem leczenia antykoagulacyjnego; w tym okresie należy stosować ASA	Średnia	Silny
Doustne antykoagulanty należy włączyć jak najszybciej, optymalnie następnego dnia po TIA u chorych z AF. W przypadku pacjentów z udarem niedokrwinnym czas rozpoczęcia leczenia doustnymi antykoagulantami zależy od nasilenia objawów i ciężkości udaru, wielkości ogniska niedokrwinnego oraz cech ukwotocznienia w kontrolnym badaniu neuroobrazującym	Niska	Słaby
U chorych z AF leczonych OAC, poddawanych małym zabiegom chirurgicznym (stomatologicznym, okulistycznym), nie należy przerywać leczenia antykoagulacyjnego	Niska	Silny
U chorych z AF i udarem krwotocznym można ponownie włączyć leczenie antykoagulacyjne po 4–8 tygodniach od udaru (ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa w pierwszej kolejności należy rozważyć włączenie NOAC)	Niska	Słaby
W przypadku chorych z przeciwwskazaniami do leczenia OAC należy rozważyć zamknięcie uszka lewego przedsionka	Średnia	Słaby

EKG — elektrokardiogram; NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) — doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K; VKA (*vitamin K antagonist*) — antagoniści witaminy K; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; OAC (*oral anticoagulants*) — doustne antykoagulanty; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; TIA (*transient ischemic attack*) — przemijające niedokrwienie mózgu

(ASA, *American Stroke Association*) [93] — zalecenia klasy I):

- w przebiegu świeżego zawału serca powikłanego skrzepliną w lewej komorze serca leczenie antykoagulacyjne powinno być prowadzone przynajmniej przez 3 miesiące; chorzy powinni także otrzymywać ASA;
- u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową, rytmem zatokowym i skrzepliną w lewej komorze serca leczenie antykoagulacyjne powinno być prowadzone przynajmniej przez trzy miesiące;
- u chorych z reumatyczną wadą zastawki mitralnej ze współistniejącym AF lub bez niego uzasadnione jest długotrwałe doustne leczenie VKA z INR w przedziale 2,0–3,0;
- u chorych ze sztucznymi zastawkami serca i przebytym udarem:
 - w przypadkach z wszczepioną mechaniczną zastawką aortalną zaleca się stosowanie VKA z INR 2,5 w przedziale 2,0–3,0,

- w przypadkach z wszczepioną mechaniczną zastawką mitralną zaleca się stosowanie VKA z INR 3,0 w przedziale 2,5–3,5,
- zarówno w przypadku protezy mechanicznej zastawki mitralnej, jak i aortalnej u chorych obciążonych niskim ryzykiem powikłań krwotocznych zaleca się dodanie do VKA ASA w dawce 75–100 mg,
- w przypadkach z biologiczną protezą zastawki mitralnej lub aortalnej długotrwałe leczenie przeciwplatekcyjne ASA w dawce 75–100 mg jest preferowane względem leczenia antykoagulantami.

Rozwarstwienie tętnic domózgowych

Leczenie antykoagulacyjne lub antyagregacyjne należy rozważyć także u chorych po UM w przebiegu rozwarstwienia tętnic szyjnych lub kręgowych. Na podstawie wyników badania CADISS nie ma przesłanek do preferowania którejkolwiek

REKOMENDACJA 4. Zalecenia dotyczące leczenia antykoagulacyjnego chorych ze szczególnymi przyczynami zatorowości

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
U chorych po udarze mózgu ze sztucznymi zastawkami serca zaleca się stosowanie VKA	Średnia	Silny
U chorych po przebytych udarze lub TIA oraz z rozwarstwieniem zewnątrzczaszkowego odcinka tętnicy szyjnej lub kręgosłupowej zaleca się stosowanie OAC lub leków przeciwplatek przez okres $\geq 3-6$ miesięcy	Niska	Słaby
U chorych < 60 . roku życia z PFO po przebytych udarze nielakunarnym lub TIA i możliwym paradoksalnym mechanizmie zatorowym (≥ 7 pkt. w skali RoPE) zaleca się zabiegowe zamknięcie otworu owalnego i leczenie przeciwplatekowe, o ile pacjent nie ma innych wskazań do przewlekłego leczenia antykoagulantami	Wysoka	Silny

VKA (vitamin K antagonist) — antagoniści witaminy K; TIA (transient ischaemic attack) — przemijające niedokrwienie mózgu; OAC (oral anticoagulants) — doustne antykoagulanty; PFO (patent foramen ovale) — przetrwały otwór owalny; RoPE — Risk of Paradoxical Embolism

z tych grup leków — oba sposoby farmakoterapii są równie skuteczne [94]. Także NOAC nie wydają się być bardziej atrakcyjną opcją terapeutyczną względem VKA lub leków przeciwplatekowych [95]. Niestety brakuje informacji o tym, jak długo po udarze w przebiegu rozwarstwienia tętnic zewnątrzczaszkowych należy prowadzić profilaktyczne leczenie przeciwplatekowe lub antykoagulacyjne.

Przetrwały otwór owalny

Opublikowane badania RESPECT *extended follow-up* [96], REDUCE [97], i CLOSE [98] wykazały u chorych poniżej 60. roku życia po przebytych udarze nielakunarnym lub TIA i możliwym paradoksalnym mechanizmie zatorowym przewagę zabiegowego zamknięcia przetrwałego otworu owalnego (PFO, *patent foramen ovale*) i następowego leczenia przeciwplatekowego nad wyłącznie farmakoterapią antyagregacyjną. W celu oceny paradoksalnego mechanizmu zatorowego wykorzystuje się skalę RoPE (*Risk of Paradoxical Embolism*) [99]. W przypadku chorych wymagających leczenia antykoagulantami korzyści z zabiegowego zamknięcia PFO nie są ustalone.

Udar niedokrwienny wywołany zakrzepem z nieustalonego źródła

W ramach udaru kryptogennego postuluje się wyróżnienie udaru niedokrwiennego wywołanego zakrzepem z nieustalonego źródła (ESUS, *embolic stroke of undetermined source*), czyli udaru nielakunarnego o mechanizmie zatorowo-zakrzepowym [100]. Powyższa koncepcja ma na celu optymalizację farmakoterapii w tej grupie chorych w zakresie korzyści bardziej agresywnej terapii, to jest stosowania antykoagulantów zamiast leków przeciwplatekowych. Wyniki badania NAVIGATE ESUS [101] i RE-SPECT ESUS (doniesienie

konferencyjne [102]) nie potwierdziły przewagi stosowania NOAC (odpowiednio riwaroksabanu i dabigatranu) nad ASA. W tym kontekście uzasadnione jest w tej grupie chorych wydłużenie czasu diagnostyki zaburzeń rytmu serca (także z zastosowaniem wszczepialnych rejestratorów arytmii) celem identyfikacji chorych wymagających bardziej agresywnej terapii przeciwkrzepliwej.

Modyfikacja czynników ryzyka**Nadciśnienie tętnicze**

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem ryzyka UM. Jak wskazują wyniki badania INTERSTROKE, aż 45% udarów niedokrwiennych i 74% pierwotnych krwotoków śródczaszkowych może być spowodowane nadciśnieniem tętniczym. Istnieje wyraźna zależność pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego a występowaniem udaru mózgu, zarówno niedokrwiennego, jak i krwotocznego. Również w granicach wartości prawidłowych obserwuje się wzrost zagrożenia UM wraz z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego. Zwiększa ono ryzyko wystąpienia udaru od czterech (udar niedokrwienny) aż do dziewięciu razy (udar krwotoczny). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą ryzyko wystąpienia udaru jest jeszcze większe.

Ciśnienia skurczowe większe niż 140 mm Hg i rozkurczowe większe niż 90 mm Hg są niezależnymi czynnikami ryzyka UM. Wyniki badania SPS3 sugerują natomiast, że w przypadku udarów lakunarnych niższe docelowe wartości ciśnienia — to jest ciśnienie skurczowe poniżej 130 mm Hg — mogą wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem udaru, zwłaszcza krwotocznego [103]. Wyniki badania ACCORD-BP u chorych z cukrzycą wskazują na korzystny wpływ bardziej agresywnego leczenia hipotensyjnego na ryzyko udaru mózgu,

jednak całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe nie ulega zmianie [104].

Wykazano, że leczenie nadciśnienia tętniczego zmniejsza zagrożenie udarem mózgu o 38%, a udaru śmiertelnego — nawet o 40% [105]. Jest ono również skuteczne u osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, co wykazano szczególnie u osób powyżej 80. roku życia, u których redukcja ryzyka udaru wyniosła 34% [106].

Najlepiej udokumentowaną skuteczność w pierwotnej profilaktyce UM mają leki moczopędne, antagoniści wapnia oraz inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i sartany [73, 107]. Dane wskazują na mniej korzystne działanie w ograniczaniu ryzyka UM beta-adrenolityków [108]. W przeglądzie *Cochrane Collaboration* podkreślono także, że nie są dostępne dane, które uzasadniałyby rutynowe stosowanie tych leków po udarze mózgu lub TIA [109].

Znacznie mniej badań klinicznych oceniało skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego we wtórnej profilaktyce udaru [110]. W badaniu PROGRESS, w którym chorym po UM podawano peryndopryl (4 mg) z indapamidem (2,5 mg) lub bez niego, w okresie 5-letniej obserwacji wykazano zmniejszenie ryzyka udaru mózgu o 28%, jednak znamienna statystycznie skuteczność obserwowana była jedynie u osób leczonych oboma lekami [111]. Taka terapia była bezpieczna i dobrze tolerowana, a jej korzystne efekty zaobserwowano również u pacjentów z prawidłowym wyjściowym ciśnieniem tętniczym. Wyniki badania PROGRESS są zbliżone do wyników chińskiego badania PATS, przeprowadzonego z udziałem 5665 chorych z przebytym udarem lub TIA [112], leczonych indapamidem w porównaniu z podawaniem placebo. Badanie MOSES wykazało, że modulacja układu renina–angiotensyna–aldosteron może mieć istotny wpływ na ryzyko ponownego udaru. W badaniu uczestniczyło 1405 chorych wysokiego ryzyka — po udarze mózgu z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym — u których przez średnio 2,5 roku stosowano antagonistę receptora AT₁ dla angiotensyny II (eprosartan) lub antagonistę wapnia (nitrendypinę), w dawkach zapewniających równoważny efekt hipotensyjny: redukcja ciśnienia tętniczego z 150,7/84 mm Hg i 152,0/87,2 mm Hg do 137,5/80,8 mm Hg i 136,0/80,2 mm Hg, odpowiednio dla eprosartanu i nitrendypiny. Leczenie eprosartanem wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu o 25% w porównaniu z nitrendypiną. Pobudzenie

receptorów AT₂ przyniosło więc większe korzyści niż blokowanie kanałów wapnia, które przypuszczalnie prowadziło jedynie do skutecznej redukcji ciśnienia tętniczego [113]. Należy jednak podkreślić, że w tym badaniu tylko u co trzeciego pacjenta stosowano monoterapię (eprosartanem lub nitrendypiną), natomiast większość chorych otrzymywała leczenie skojarzone (z innymi lekami hipotensyjnymi). Przewagi w zapobieganiu UM sartanów nad antagonistami wapnia nie potwierdzono w badaniu VALUE z zastosowaniem walsartanu [114]. Efekt hipotensyjny amlodypiny był jednak silniej wyrażony, zwłaszcza we wczesnym okresie (po miesiącu i po roku leczenia odpowiednio o 4,0/2,1 mm Hg i 1,5/1,3 mm Hg niższe ciśnienie w grupie przyjmującej amlodypinę niż otrzymującej walsartan). Podstawowe znaczenie skutecznego obniżenia ciśnienia tętniczego w zapobieganiu udarowi mózgu potwierdziły także wyniki badania PROFESS (*The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes*) z zastosowaniem telmisartanu przeprowadzone w grupie ponad 20 tys. chorych z UM [115]. W tym badaniu nie odnotowano różnic ryzyka powtórnego udaru mózgu w grupie leczonej telmisartanem w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak w tej ostatniej prowadzono terapię przeciwnadciśnieniową głównie z wykorzystaniem inhibitorów ACE, które powodowały podobną redukcję ciśnienia tętniczego. Ponadto odnotowano słabe stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich dotyczących zażywania telmisartanu. Z kolei analiza wyników grupy leczonej telmisartanem dowiodła, że lek obniżał ryzyko wystąpienia UM niezależnie od obniżenia ciśnienia tętniczego. Warto odnotować, że stosowanie inhibitorów ACE i antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II przed udarem wydaje się zmniejszać wczesną 30-dniową śmiertelność w udarze niedokrwiennym mózgu [116]. W przypadku chorych wymagających terapii skojarzonej równie korzystne jest łączenie inhibitorów ACE zarówno z długodziałającymi pochodnymi dihidropirydynowymi, jak i z lekami tiazydowymi, co wykazano w badaniu ACCOMPLISH [117].

Mimo że najwięcej dowodów klinicznej skuteczności obniżania ciśnienia tętniczego w profilaktyce wtórnej UM zgromadzono dla tiazydów, inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II, to jednak obecnie trudno jest określić optymalny sposób leczenia hipotensyjnego [118, 119].

Wybór leku i docelowej wartości ciśnienia tętniczego powinny być zindywidualizowane i za-

REKOMENDACJA 5. Zalecenia dotyczące kontroli nadciśnienia tętniczego i leczenia hipotensyjnego

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Po udarze mózgu lub TIA ciśnienie tętnicze powinno być regularnie kontrolowane	Średnia	Silny
Terapia hipotensyjna po udarze lub TIA u chorych z uprzednio nierozpoznanym nadciśnieniem powinna rozpocząć się w ciągu kilku dni od początku objawów i utrzymujących się wartości nadciśnienia $\geq 140/90$ mm Hg	Średnia	Silny
Korzyści z leczenia hipotensyjnego udokumentowano przy jego obniżeniu już o 10/5 mm Hg, natomiast docelowe wartości ciśnienia tętniczego wynoszą $< 140/90$ mm Hg. W przypadku udaru lakunarnego można rozważyć wartości ciśnienia skurczowego < 130 mm Hg	Wysoka	Silny
Nie powinno się zbyt szybko i nadmiernie obniżać ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u chorych ze zwężeniem tętnic szyjnych znacznego stopnia	Średnia	Silny
Optymalny wybór leków hipotensyjnych należy indywidualnie ustalić dla każdego pacjenta. Dostępne dane kliniczne wskazują na korzyści wynikające ze stosowania sartanu lub inhibitorów konwertazy angiotensyny w połączeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi lub alternatywnie długodziałającymi antagonistami wapnia	Wysoka	Silny

TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijające niedokrwienie mózgu

leżeć od charakterystyki chorego (zwężenia tętnic zewnątrzczaszkowych, upośledzenia czynności nerek, chorób serca, cukrzycy i innych). W profilaktyce udaru mózgu leczenie hipotensyjne przynosi wymierne korzyści kliniczne już przy obniżeniu ciśnienia o 10/5 mm Hg.

Zaburzenia gospodarki lipidowej

Wysokie stężenie cholesterolu całkowitego, jednak szczególnie frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), triglicerydów i niskie stężenie frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) są czynnikami ryzyka miażdżycy naczyń. Ze względu na różną etiologię udaru niedokrwinnego wiele badań nie potwierdza korelacji między stężeniami cholesterolu i triglicerydów a występowaniem UM. Tylko zależność między dyslipidemią a udarem zatorowo-zakrzepowym wywołanym patologią miażdżycową jest dobrze udokumentowana. Rola dyslipidemii w udarze mózgu o innej etiologii nie jest do końca udowodniona. W badaniu obejmującym prawie 17 tys. chorych wykazano, że genetycznie uwarunkowane wyższe stężenie cholesterolu frakcji LDL powoduje wzrost ryzyka udaru niedokrwinnego, w tym przede wszystkim udaru spowodowanego miażdżycą dużych naczyń; nie wpływa natomiast na ryzyko udaru o innej etiologii (spowodowanego chorobą małych naczyń lub zatorem sercopochodnym) [120].

W metaanalizie obejmującej grupę ponad 170 tys. osób z 26 badań klinicznych z randomizacją, dotyczącej wpływu leczenia statynami na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych *The Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Col-*

laboration, ryzyko pierwszego w życiu udaru niedokrwinnego mózgu zmniejszało się u kobiet i mężczyzn o 21% wraz ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL o 1 mmol/l (40 mg/dl) [121]. Nie określono wartości cholesterolu frakcji LDL, poniżej której nie osiąganoby dalszej redukcji ryzyka udaru i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Efekt ten utrzymywał się w dłuższej obserwacji [122]. Także u osób po 65. roku życia leczenie hipolipemizujące zmniejszało ryzyko udaru niedokrwinnego, choć nie wpływało na długość życia [123].

Metaanaliza badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów hydroksymetyloglutarylokoenzymu A, czyli statyn, wykazała, że u chorych z niestabilną chorobą wieńcową i przebytym zawałem serca nastąpiło obniżenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu o 30%, nawet u osób z prawidłowym stężeniem cholesterolu. Nadal jedynym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność leczenia statynami w profilaktyce wtórnej udaru (a nie choroby niedokrwiennej serca), pozostaje badanie SPARCL [124]. Dostarczyło ono odpowiedzi na pytanie, czy u osób bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie, u których stężenie cholesterolu frakcji LDL w surowicy wynosi między 100 a 190 mg/dl (2,6–4,9 mmol/l), w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiły UM lub TIA niezwiązane z zatorem pochodzenia sercowego, stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg/d w porównaniu z placebo zmniejsza ryzyko ponownego udaru. Obserwacją objęto 4731 pacjentów; kryteria wyłączenia zawierały migotanie przedsionków i inne sercowe przyczyny zatorowości oraz krwawienie podopajęczynówkowe. Po

5 latach leczenia atorwastatyną zaobserwowano obniżenie ryzyka względnego udaru o 18%, w tym udaru niedokrwienego o 22%, TIA o 26% oraz ryzyka zawału serca niezakończonego zgonem o 49% i rewaskularyzacji z dowolnej przyczyny o 45%. Korzystny efekt stosowania atorwastatyny zaobserwowano dopiero po dwóch latach leczenia. W grupie leczonej atorwastatyną odnotowano statystycznie więcej przypadków udaru krwotocznego (55 [2,3%] v. 33 [1,4%] w grupie kontrolnej), jednak liczba zgonów spowodowanych tym udarem nie różniła się między grupami. Ryzyko udaru krwotocznego było większe u mężczyzn, u chorych z wcześniej przebyłym udarem krwotocznym, nadciśnieniem tętniczym i w starszym wieku [125].

W badaniu *Heart Protection Study* (HPS) w grupie 20 tys. osób obciążonych wysokim ryzykiem chorób naczyniowych ponad 3 tys. chorych przeżyło udar niedokrwieny przed włączeniem do badania [126]. U tych pacjentów, nawet bez zawału serca w wywiadzie, obserwowano obniżenie ryzyka kolejnych incydentów naczyniowych dzięki stosowaniu simwastatyny. Statyny okazały się bezpieczne także u chorych powyżej 70. roku życia. Pomimo że w badaniu stosowano dawkę simwastatyny 40 mg, nie określono dokładnie optymalnej dawki leku w profilaktyce wtórnej UM.

W praktyce klinicznej należy rozważyć podawanie statyn w profilaktyce wtórnej u chorych po udarze lub TIA, zwłaszcza u tych, którzy przeżyli zawał serca, mają rozpoznaną miażdżycę naczyń obwodowych lub tętnic szyjnych, cukrzycę oraz podwyższone stężenie cholesterolu LDL w surowicy ponad 70 mg/dl [127]. Leczenie powinno się rozpocząć już w ostrej fazie choroby, nie należy także przerywać i zmieniać leczenia statynami u chorych otrzymujących je przed udarem, jeżeli gospodarka lipidowa była dobrze kontrolowana.

Dane dotyczące korzyści płynących ze stosowania innych leków hipolipemizujących (niacyna, fibraty, leki hamujące wchłanianie cholesterolu — ezetimib oraz inhibitory konwertazy proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 [PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*]) w kontekście redukcji ryzyka UM są ograniczone; brakuje badań przeprowadzonych **wyłącznie** w grupie chorych po udarze. Wymienione leki powinny być stosowane w przypadku braku możliwości uzyskania docelowych wartości stężenia cholesterolu za pomocą statyn lub ich nietolerancji. Pomimo związku niskiego stężenia

cholesterolu frakcji HDL (≤ 40 mg/dl) z większym ryzykiem udaru niedokrwienego, metaanaliza obejmująca dziesięć randomizowanych badań, w których uczestniczyło 37 791 pacjentów, nie wykazała, aby fibraty (klofibrat, bezafibrat, gemfibrozil, fenofibrat) wpływały na ryzyko udaru w prewencji pierwotnej lub wtórnej [128, 129]. Również metaanaliza *Cochrane* opublikowana w 2015 roku, obejmująca 13 badań, w których wzięło udział 16 112 uczestników, wykazała, że fibraty nie wpływają na obniżenie ryzyka udaru niedokrwienego [130]. W badaniu IMPROVE-IT dodanie ezetimibu do simwastatyny zmniejszało ryzyko udaru w porównaniu z monoterapią simwastatyną, a subanaliza podgrupy chorych po udarze wykazała znamienne statystycznie redukcję ryzyka udaru niedokrwienego o 21% i nieznaczny wzrost ryzyka udaru krwotocznego [131]. Przeciwciała monoklonalne przeciwko PCSK9 bardzo obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL, nawet u chorych leczonych statynami i ezetimibem. U pacjentów z wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, u których inne leczenie hipolipemizujące nie przyniosło wystarczającego efektu lub u których nie można zastosować innych leków obniżających stężenie cholesterolu, zastosowanie przeciwciał monoklonalnych wydaje się być uzasadnione. Opublikowane badania kliniczne wskazują, że obok silnego efektu hipolipemizującego takie leczenie powoduje również redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zwłaszcza UM. Wyniki badania FOURIER, w którym co piąty chory miał w wywiadzie udar mózgu, potwierdziły korzyści wynikające z leczenia ewolokumabem, który redukował ryzyko udaru niedokrwienego o 21%, a w grupie osób po udarze mózgu ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych było nawet o 30% mniejsze [132]. Podobnie w badaniu ODDYSEY OUTCOMES dzięki dodaniu alirokumabu do intensywnej terapii statynami ryzyko udaru zmniejszyło się o 27% i efekt ten był najbardziej widoczny w przypadku chorych z wyjściowym podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL (> 100 mg/dl) [133]. Podobnie korzyści obserwowano także w badaniu SPIRE z zastosowaniem bococizumabu [134]. Metaanaliza opublikowana przez zespół *Cochrane Collaboration*, obejmująca 20 badań, w których uczestniczyło 67 237 chorych (w tym także z przebyłym udarem mózgu) leczonych inhibitorami PCSK9 (alirokumabem, bococizumabem, RG7652 i ewolokumabem), wskazuje przede wszystkim na ewidentny efekt redukcji

REKOMENDACJA 6. Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Leczenie statynami powinno być zalecane u chorych po przebytym udarze niedokrwinnym lub TIA o podłożu miażdżycowym celem uzyskania stężenia cholesterolu LDL < 70 mg/dL (< 55mg/dL w przypadku współistnienia choroby wieńcowej) lub co najmniej 50% wartości wyjściowej	Średnia	Silny
Najlepiej udokumentowano skuteczność kliniczną dużych dawek atorwastatyny u chorych ze współistniejącą hipercholesterolemią, chorobą niedokrwienną serca lub objawową miażdżycą	Wysoka	Silny
W celu uzyskania efektywnej redukcji stężenia LDL można rozważyć leczenie skojarzone, tj. dołączenie do statyn ezetimibu lub inhibitorów PCSK9	Średnia	Średni
Prowadzonego przed udarem leczenia statynami nie należy przerywać w ostrej fazie choroby ani go zmieniać, jeżeli gospodarka lipidowa była dobrze kontrolowana przed udarem	Niska	Silny
Nie zaleca się rutynowego stosowania statyn w profilaktyce u chorych z udarem krwotocznym nieleczonych uprzednio statynami i bez cech ryzyka zatorowo-zakrzepowego	Niska	Słaby

TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijające niedokrwienie mózgu; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — konwertaza proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9

cholesterolu frakcji LDL oraz na redukcję liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym udaru niedokrwinnego mózgu [135]. Należy podkreślić, że stosowanie tej grupy leków jest uzależnione od ich refundacji i uwzględnienia potencjalnych kosztów oraz efektywności.

U chorych z udarem krwotocznym korzyści ze stosowania statyn nie są udokumentowane, szczególnie u osób, o których nie stosowano uprzednio tego typu terapii, i u osób nieobciążonych ryzykiem zatorowo-zakrzepowym. Ryzyko kolejnych epizodów krwawienia rośnie w przypadku krwotoków płatowych oraz ognisk mikrokrwawień [136].

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Chorych na cukrzycę cechuje zwiększone ryzyko zapadalności na UM z dwóch powodów. Po pierwsze, są bardziej podatni na powstawanie zmian miażdżycowych; po drugie, współistnieją u nich często inne niezależne czynniki ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze, otyłość oraz zaburzenia gospodarki lipidowej. Wiadomo, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem zagrożenia UM, a ryzyko względne wystąpienia udaru u pacjentów obciążonych cukrzycą wynosi 1,5–3,0 [2, 72]. Zależy ono od typu i stopnia zaawansowania choroby. Zwiększa się, gdy występują dodatkowe czynniki ryzyka, zwłaszcza nadciśnienie tętnicze czy zespół metaboliczny (otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zaburzenia lipidowe) [137]. Wykazano, że skutecz-

ne leczenie nadciśnienia tętniczego w populacji chorych z cukrzycą znacznie zmniejsza ryzyko UM i zgonu w jego przebiegu. W metaanalizie zauważono, że bardziej intensywne leczenie hipotensyjne (< 120 mm Hg) istotnie zmniejszało zagrożenie UM w grupie chorych z cukrzycą [138].

Nie udowodniono, aby ścisła kontrola cukrzycy redukowała ryzyko wystąpienia udaru mózgu (badania ACCORD [139], ADVANCE [140] i VADT [141]). Tym niemniej należy ją stosować ze względu na inne powikłania związane z cukrzycą. Badania wskazują także na odmienności między lekami hipoglikemizującymi a ryzykiem sercowo-naczyniowym, które zmniejsza się w przypadku stosowania nowych leków z grupy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter 2*) (empagliflozyna i kanagliflozyna) oraz liraglutytu. Korzystny wpływ terapii z ich wykorzystaniem na ryzyko UM nie został jednak potwierdzony [142].

Modyfikacja stylu życia

Pacjenci, którzy doznają udaru, są zwykle obciążeni wieloma czynnikami ryzyka chorób naczyniowych, z których część może podlegać modyfikacji. W świetle dostępnych badań wiadomo, że styl życia ma istotny wpływ na występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym UM. Regularny wysiłek fizyczny, prawidłowa dieta i utrzymywanie należytej masy ciała, ograniczenie spożycia alkoholu oraz zaprzestanie palenia tytoniu stanowią niezwykle istotne elementy profilaktyki.

REKOMENDACJA 7. Zalecenia dotyczące leczenia hipoglikemizującego

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
U wszystkich chorych po przebytych udarze mózgu lub TIA cukrzyca powinna być optymalnie kontrolowana	Średnia	Silny
Chorzy na cukrzycę wymagają szczególnie starannej kontroli ciśnienia tętniczego oraz stężenia lipidów osocza	Średnia	Silny

TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijające niedokrwienie mózgu

Ze względu na małą liczbę prospektywnych badań dotyczących znaczenia zmiany trybu życia i modyfikacji czynników ryzyka w profilaktyce wtórnej UM ogólnie uważa się, że należy stosować wytyczne ustalone w tym zakresie dla profilaktyki pierwotnej [2, 33].

Palenie tytoniu

Badania kliniczne wykazały, że palenie papierosów jest niezależnym czynnikiem ryzyka UM oraz że istnieje zależność między liczbą wypalanych papierosów a ryzykiem wystąpienia udaru i innych chorób naczyniowych. Palenie tytoniu zwiększa ryzyko wystąpienia UM 2–4 razy [143]. Jest ono najpoważniejszym czynnikiem wpływającym na rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach; wykazano ścisły związek pomiędzy paleniem papierosów a grubością blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych. Ponadto palenie papierosów może przyczynić się do wystąpienia udaru poprzez zwiększenie lepkości krwi i aktywności procesu krzepnięcia, wzrost stężenia fibrynogenu i ciśnienia krwi oraz wzmożoną agregację płytek. U palących kobiet ryzyko udaru jest większe niż u palących mężczyzn [144]. Zaobserwowano również, że palenie papierosów powoduje spadek przepływu mózgowego w wyniku skurczu naczyń. U osób palących mniej niż 20 papierosów dziennie zaprzestanie palenia obniża ryzyko udaru w ciągu 2–5 lat do poziomu cechującego osoby nigdy niepalące. Zaprzestanie palenia u osób palących więcej niż 20 papierosów dziennie prowadzi również do zmniejszenia zagrożenia UM, jednak pozostanie ono zawsze wyższe niż u osób nigdy niepalących. Palenie nawet jednego papierosa dziennie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym udaru mózgu (nawet do połowy ryzyka cechującego osoby palące 20 papierosów/dzień) [145]. Bierne palenie powoduje także wzrost ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych. Zaleca się zaprzestanie palenia papierosów wszystkim palącym chorym po udarze mózgu lub TIA. W zaprzestaniu palenia może pomóc konsultacja i leczenie w poradni leczenia uzależnień

(terapia behawioralna), stosowanie preparatów zawierających nikotynę, a także farmakoterapia (bupropion, wareniklina).

Aktywność fizyczna

Aktywność fizyczna jest związana z obniżeniem ryzyka UM — zarówno niedokrwinnego, jak i krwotocznego. Mała aktywność fizyczna może być odpowiedzialna nawet za blisko 8% udarów [146]. Obecnie uważa się, że regularny wysiłek fizyczny korzystnie modyfikuje czynniki ryzyka chorób naczyniowych, w tym udaru mózgu, poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego, spadek masy ciała i korzystny wpływ na tolerancję glukozy. Zaleca się wykonywanie ćwiczeń fizycznych o średnim nasileniu powyżej 30 min dziennie (np. szybki spacer, jazda na rowerze, taniec, bieg truchtem) [147]. Wytyczne kanadyjskie wskazują, aby ćwiczenia fizyczne były prowadzone cztery do siedmiu razy w tygodniu w sesjach co najmniej dziesięciominutowych do łącznej liczby 150 min tygodniowo [148]. Ćwiczenia fizyczne zawsze należy dobierać indywidualnie w zależności od wydolności pacjenta i wymagają one nadzoru medycznego (najlepiej prowadzonego przez fizjoterapeutę) [149–151]. Dla zwiększenia bezpieczeństwa pacjenta powinny być one poprzedzone testem wysiłkowym. Trzeba wybrać trening przystosowany do potrzeb i możliwości osoby z niedowładem połowicznym (np. korzystanie z poręczy, cykloergometr ręczny, cykloergometr ręczno-nożny lub nożny), z uwzględnieniem upodobań pacjenta. Szczególnie korzystny jest trening na bieżni ruchomej połączony z ćwiczeniami oporowymi, ćwiczeniami poprawiającymi elastyczność i treningiem ogólnorozwojowym.

Alkohol

Nadużywanie alkoholu powoduje wzrost zagrożenia UM. Nadmierne spożywanie alkoholu, na przykład w czasie weekendu, wiąże się ze wzrostem ryzyka udaru zarówno niedokrwinnego, jak i krwotocznego [152, 153]. W przypadku tego ostatniego wydaje się, że jest to zależność liniowa

REKOMENDACJA 8. Zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Osoby po udarze mózgu powinny zostać poinformowane o znaczeniu zdrowego stylu życia (zaprzestanie palenia tytoniu, regularne ćwiczenia fizyczne, dieta śródziemnomorska z oliwą z oliwek z pierwszego tłoczenia lub mieszanymi orzechami, ograniczenie soli) w profilaktyce udaru	Średnia	Silny
W zaprzestaniu palenia mogą pomóc konsultacja i leczenie w poradni leczenia uzależnień oraz farmakoterapia	Wysoka	Silny
Ograniczenie picia alkoholu u osób nadużywających alkoholu	Średnia	Silny

w stosunku do ilości spożytego alkoholu [154], natomiast zależność o typie krzywej J występuje w przypadku udaru niedokrwiennego [155]. U mężczyzn w średnim wieku picie alkoholu niezależnie od jego typu, w ilości zawierającej 10–30 g etanolu, a u kobiet 5–15 g etanolu powoduje mniejsze ryzyko wystąpienia udaru niż u niepijących [156, 157]. Mimo to u osób poniżej 35. roku życia całkowita śmiertelność wzrasta wraz z ilością spożywanego alkoholu, spożywanego nawet w niewielkich porcjach [158]. Wyniki drugiej fazy badania INTERSTROKE potwierdzają, że niewielkie i umiarkowane spożycie alkoholu istotnie zwiększa ryzyko udaru krwotocznego, ale nie niedokrwiennego [159].

Nadmierne spożywanie alkoholu jest ściśle związane z innymi chorobami, a także problemami społecznymi. Osobom nadużywającym alkoholu zaleca się całkowite zaprzestanie picia lub jego ograniczenie przynajmniej do dawek uznawanych za bezpieczne.

Dieta

Wysokie spożycie soli kuchennej (chlorku sodu) powoduje wzrost ciśnienia tętniczego. Zwiększenie ilości potasu w diecie (warzywa, owoce) potęguje efekt ograniczenia ilości spożywanej soli. Zrezygnowanie z części nasyconych kwasów tłuszczowych w pożywieniu i zwiększenie spożycia ryb również może przyczynić się do obniżenia ciśnienia tętniczego i mieć korzystny wpływ na profil lipidowy [52]. W prospektywnym badaniu PREDIMED ujawniono korzyści ze stosowania diety śródziemnomorskiej wzbogaconej o oliwę z oliwek z pierwszego tłoczenia lub orzechy w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym także pierwszego UM [160].

U niektórych chorych z udarem mózgu obserwuje się podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy, jednak brak jest prospektywnych badań populacyjnych określających ryzyko wystąpienia udaru u tych pacjentów [161]. Stężenie

homocysteiny wzrasta wraz z wiekiem; może być uwarunkowane genetycznie lub być następstwem niedoboru witamin B₆, B₁₂ i kwasu foliowego. W tych przypadkach można rozważać ich suplementację, jednak nie ma danych wskazujących na zmniejszenie ryzyka udaru w następstwie obniżenia stężenia homocysteiny. W badaniu VITATOPS (*VITamins TO Prevent Stroke*) wykazano, że stosowanie 2 mg kwasu foliowego, 25 mg witaminy B₆ i 0,5 mg witaminy B₁₂ jest bezpieczne, jednak nie zmniejsza ryzyka powtórnego udaru ani innych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z niedawno przeżytym udarem niedokrwiennym lub TIA [162, 163]. Podobnie korzyści w postaci redukcji ryzyka udaru wynikającego ze stosowania kwasu foliowego, witaminy B₆ i B₁₂ nie potwierdzono w badaniach HOPE-2 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) i VISP (*Vitamin Intervention for Stroke Prevention*) [164, 165]. Metaanaliza wyników badań VITATOPS i VISP dowiodła, że skuteczność witaminy B₁₂ może być zależna od czynności nerek; korzyści w postaci redukcji ryzyka udaru dotyczyły tylko chorych z ich prawidłową funkcją [166].

Doustne środki antykoncepcyjne

Hormonalne środki antykoncepcyjne nie powinny być zalecane kobietom, które wcześniej przeżyły UM. Zwiększają one ryzyko udaru niezależnie od drogi podania [167–169]. Szczególnie środki antykoncepcyjne zawierające powyżej 50 µg estradiolu w jednej dawce zwiększają istotnie ryzyko udaru mózgu, natomiast środki antykoncepcyjne II generacji, z mniejszą zawartością estrogenów, nie wykazują wyraźnego niekorzystnego działania. Niebezpieczeństwo udaru wydaje się także niezmiennione, jeśli środki antykoncepcyjne zawierają w swoim składzie jedynie same progestageny (noretisteron, dienogest) [170].

Przed rozpoczęciem antykoncepcji hormonalnej należy dokonać pomiaru ciśnienia. Nie jest wymagane rutynowe badanie układu krzepnięcia,

REKOMENDACJA 9. Zalecenia dotyczące stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych oraz hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)

Zalecenia	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Doustne środki antykoncepcyjne nie powinny być stosowane u kobiet po udarze/TIA	Średnia	Silny
Nie powinno się zalecać HTZ u kobiet po udarze mózgu	Wysoka	Silny

TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijające niedokrwienie mózgu

jeśli w rodzinie nie występowały incydenty zakrzepowo-zatorowe. Podczas stosowania doustnej antykoncepcji należy eliminować i leczyć wszystkie możliwe czynniki ryzyka [171, 172]. Kobiety palące papierosy, z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i migreną, a tym bardziej po epizodach zakrzepowo-zatorowych mają zwiększone ryzyko udaru, jeżeli przyjmują jednocześnie środki antykoncepcyjne [173–175].

U kobiet, które przeżyły udar, nie powinno stosować się hormonalnej stymulacji jajników, ponieważ podwyższone stężenie estradiolu z gonadotropinami powoduje nadkrzepliwość i grozi tworzeniem się zakrzepów w mózgowych naczyniach tętniczych i żylnych [170, 176].

Hormonalna terapia zastępcza

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) nie powinna być zalecana kobietom, które wcześniej przeżyły UM. W badaniu *Women's Health Initiative* (WHI), z udziałem kobiet w okresie pomenopauzalnym z niskim ryzykiem chorób naczyniowych, wykazano na przestrzeni ponad pięciu lat czterdziestoprocentowy wzrost ryzyka udaru i trzydziestoprocentowy wzrost ryzyka zawału serca w przypadku kombinowanej terapii estrogenem w dawce 0,626 mg i medroksyprogesteronem w dawce 2,5 mg. Ponadto w grupie kobiet po histerektomii, stosujących jedynie koniugowane estrogeny końskie, odnotowano trzydziestodwujęcioprocentowy wzrost ryzyka udaru niedokrwinnego. Podobnie w badaniu WEST, do którego włączono kobiety już po przeżytym udarze lub TIA, odnotowano trzykrotny wzrost ryzyka udaru w pierwszych sześciu miesiącach przyjmowania estrogenów, chociaż w dalszej 2,8-letniej obserwacji ryzyko powtórnego incydentu było zbliżone do grupy placebo [177]. Niekorzystne działanie HTZ na ryzyko sercowo-naczyniowe potwierdzono w licznych metaanalizach [178–180].

Wczesne pojawienie się menopauzy (< 42. rż.) zwiększa ryzyko udaru ponad trzykrotnie [181]. Metaanaliza przeprowadzona przez Muka i wsp. wykazała, że zwiększone ryzyko chorób układu

sercowo-naczyniowego i śmiertelność z tego powodu dotyczy kobiet, u których menopauza występowała poniżej 45. roku życia [182]. Podobnie wczesny wiek wystąpienia pierwszej miesiączki zwiększa ryzyko udaru [183].

Być może czas włączenia HTZ w okresie menopauzy ma istotne znaczenie. Obserwowano, że wczesne rozpoczęcie HTZ — w ciągu 5 lat od ostatniej miesiączki — wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia łącznie udarów niedokrwiniowych i krwotocznych, jak również udarów krwotocznych, w porównaniu z kobietami niestosującymi HTZ. Późniejsze wdrożenie HTZ składającej się jedynie z koniugowanych estrogenów końskich zwiększało ryzyko udarów, natomiast skojarzona terapia zwiększała zagrożenie jedynie udarem krwotocznym [184]. Podobnie w badaniu DOPS, gdzie skojarzona HTZ (estradiol + noretisteron) była wdrażana w ciągu 24 miesięcy po ostatniej miesiączce u kobiet ze średnią wieku 49,7 roku, nie wykazano w 11-letniej obserwacji zwiększonego ryzyka udaru [185].

Uderzenia gorąca u kobiet z wcześniejszą menopauzą można leczyć za pomocą gabapentyny, natomiast nie rekomenduje się w tych przypadkach podawania inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) [170]. Kobiety w okresie menopauzy, które w przeszłości przeżyły udar, powinny zaprzestać palenia papierosów, znormalizować masę ciała i stężenia cholesterolu oraz triglicerydów, a także systematycznie uprawiać ćwiczenia fizyczne.

Endarterektomia i angioplastyka w leczeniu objawowego zwężenia tętnicy szyjnej**Zalecenia ogólne**

Kwalifikując chorego do endarterektomii (CEA, *carotid endarterectomy*) lub przezskórnej angioplastyki tętnicy szyjnej z założeniem stentu (CAS, *carotid angioplasty and stenting*), należy wykonać dwa nieinwazyjne badania tętnic. Ultrasonografia (USG) tętnicy szyjnej metodą podwójnego doplera powinna być podstawowym badaniem w ocenie stopnia zwężenia naczynia. Wynik USG należy

REKOMENDACJA 10. Zalecenia dotyczące diagnostyki zwężenia tętnicy szyjnej

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Klasyczna angiografia dotętnicza jest najdokładniejszą metodą stosowaną w ocenie stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej, ale jest badaniem inwazyjnym	Wysoka	Silny
Ultrasonografia metodą podwójnego doplera może być stosowana w ocenie stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej. Zaleca się, aby wynik badania USG potwierdzić w innym badaniu nieinwazyjnym (angio-TK lub angio-MR)	Średnia	Silny

USG — ultrasonograficzne; TK — tomografia komputerowa; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny

potwierdzić w innym badaniu nieinwazyjnym, najlepiej metodą angio-TK lub angio-MR [186]. W razie wątpliwości powinno się wykonać klasyczną angiografię dotętniczą, która jest najdokładniejszą, lecz inwazyjną, metodą obrazowania stosowaną w ocenie stopnia zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Chorzy ze zwężeniem tętnicy szyjnej, niezależnie od tego, czy zostaną zakwalifikowani do CEA, czy CAS, powinni otrzymywać, stosownie do swojego stanu klinicznego, leczenie przeciwplatekcyjne i statyny oraz stosować się do zaleceń dotyczących czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego zgodnie z wytycznymi podanymi w innych częściach niniejszego opracowania.

Zawarte tu zalecenia odnośnie do CEA i CAS dotyczą wyłącznie tętnic szyjnych, ponieważ jedynie w stosunku do tych naczyń zostały opublikowane wiarygodne badania wieloośrodkowe i przeprowadzono stosowne metaanalizy. Tego typu danych w odniesieniu do tętnic kręgowych jest zbyt mało, a zabiegi wewnątrznacyniowe lub operacyjne rozważa się jedynie w przypadku nawracających objawów pomimo leczenia zachowawczego [187].

Endarterektomia

Pierwszy zabieg CEA wykonano ponad 50 lat temu, ale dopiero trzy duże kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, opublikowane na początku lat 90. XX wieku, udowodniły wyższość CEA w połączeniu z leczeniem farmakologicznym nad samym leczeniem zachowawczym objawowego, ponad 75-procentowego zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej. Przeprowadzone niezależnie od siebie kontrolowane badania — północnoamerykańskie NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*), VACS (*Veterans Affairs Cooperative Study Program*) i europejskie ECST (*European Carotid Surgery Trial*) — wykazały, że CEA skutecznie zmniejsza ryzyko kolejnego udaru i zgonu u tych chorych [188–191]. Metaanaliza połączonych wyników trzech głównych

badan — ECST, NASCET i *Veterans Affairs Trial 309* — potwierdziła, że CEA jest bardzo skuteczna we wtórnej profilaktyce udaru w przypadku leczenia objawowego zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej ponad 70%, z wyjątkiem zwężeń graniczących z całkowitym zamknięciem tętnicy szyjnej [192]. Stwierdzono, że zmniejszenie ryzyka bezwzględne wystąpienia ponownego, tożsownego udaru wynosi aż 16% w ciągu 5 lat po wykonaniu CEA w porównaniu z leczeniem zachowawczym. Oznacza to, że wystarczy zoperować 6 pacjentów, aby zapobiec jednemu udarowi na przestrzeni 5 lat. Korzystny wynik leczenia można osiągnąć jedynie wtedy, gdy łączne ryzyko powikłań okołoperacyjnych (wszystkie udary i zgony w ciągu 30 dni od zabiegu) wynosi nie więcej niż 6%. Należy podkreślić, że przy ryzyku powikłań wynoszącym 10% korzystny efekt CEA będzie porównywalny do wyników leczenia farmakologicznego (stosowanie statyn, leków przeciwplatekcyjnych i hipotensyjnych).

Skuteczność CEA, mimo że znamienna statystycznie, jest wyraźnie mniejsza u pacjentów ze zwężeniem wynoszącym 50–69%. W tej podgrupie chorych można spodziewać się redukcji ryzyka bezwzględne na skutek leczenia operacyjnego wynoszącej 6,5%, co oznacza, że należy zoperować 15 pacjentów, aby uniknąć jednego udaru w ciągu 5 lat po wykonanej endarterektomii [193]. Przed podjęciem decyzji o wykonaniu CEA u pacjenta ze zwężeniem wynoszącym 50–69% należy jednak przeanalizować obecność dodatkowych niekorzystnych czynników ryzyka, takich jak niedrożność przeciwstronnej tętnicy szyjnej, niewyrównana cukrzyca, niestabilne nadciśnienie tętnicze czy lewostronna lokalizacja zwężenia. Ich współistnienie grozi bowiem całkowitym zminimalizowaniem dodatkowych korzyści, których można spodziewać się w przypadku wykonania CEA u pacjentów ze zwężeniem mniejszym niż 70%. Według wspomnianej metaanalizy CEA przynosi tylko niewielki pożytek u pacjentów ze zwężeniem w zakresie 50–69%. Ogólnie korzyść

REKOMENDACJA 11. Zalecenia dotyczące przeprowadzania zabiegów endarterektomii

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Endarterektomia jest zalecana przede wszystkim u pacjentów z objawowym zwężeniem tętnic szyjnych znacznego stopnia (70–99%), bez głębokiego deficytu neurologicznego, którzy przebyli udar niedokrwienny lub TIA. Zalecenie to dotyczy jedynie tych ośrodków chirurgicznych, w których ryzyko wszystkich powikłań okołoperacyjnych (udar lub zgon) wynosi < 6%	Wysoka	Silny
Jeśli CEA jest wskazana, to powinno się ją wykonać najlepiej w ciągu dwóch tygodni od wystąpienia udaru lub TIA	Średnia	Silny
Endarterektomia może być wskazana u niektórych pacjentów ze zwężeniem 50–69%, bez znacznych zaburzeń neurologicznych. Decyzja o zabiegu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, po rozważeniu korzyści takiego leczenia i ryzyka powikłań okołoperacyjnych	Średnia	Silny
Nie ma wskazań do wykonywania CEA u pacjentów ze zwężeniem < 50%	Wysoka	Silny
Pacjenci powinni otrzymywać leki przeciwplatekcyjne przed zabiegiem CEA i po nim. Kwas acetylosalicylowy można stosować przed zabiegiem i po nim. Po upływie miesiąca od zabiegu alternatywnie można stosować także kłopidogrel lub łącznie ASA i dipirydamol o zmodyfikowanym uwalnianiu	Niska	Silny
Kwalifikację do zabiegu i kontrolę pacjentów po CEA szyjnej powinni prowadzić wspólnie neurolog i chirurg naczyniowy, z wykorzystaniem obrazowania radiologicznego	Niska	Silny

TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijające niedokrwienie mózgu; CEA (*carotid endarterectomy*) — endarterektomia; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

mogą przynieść tylko zabiegi wykonywane przez doświadczonego chirurga naczyniowego przy okołoperacyjnym ryzyku powikłań i zgonu mniejszym niż 6% [194].

Skuteczność CEA w zwężeniu powyżej 70%, przy uwzględnieniu wpływu płci, pozostaje kontrowersyjna. Wcześniejsze sugestie o mniejszej skuteczności CEA u kobiet, na podstawie badania NASCET, nie zostały ostatecznie potwierdzone. Co do czasu wykonania CEA po naczyniowym incydencie mózgowym panuje zgodna opinia, że zabieg należy wykonać w ciągu 6 tygodni. U chorych po TIA lub z niewielkim udarem, z grupy niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego, im wcześniej zostanie wykonany zabieg, tym lepszych można się spodziewać korzyści. Największą korzyść uzyskano u mężczyzn w wieku 75 lat lub starszych operowanych w ciągu pierwszych 2 tygodni po incydencie naczyniowym (u kobiet zabieg wykonany po upływie 2 tygodni przynosi wątpliwe efekty). Nie oznacza to, że innych pacjentów należy dyskwalifikować do leczenia, gdyż potencjalnie również i oni mogą odnieść korzyści z CEA, zwłaszcza kiedy zabieg zostanie wykonany odpowiednio wcześniej, ponieważ opóźnienie wyraźnie obniża jego skuteczność [195].

Ze względu na fakt, że w pewnej grupie chorych ze zwężeniem wynoszącym 50–69% wykonanie endarterektomii także jest brane pod uwagę, w tabeli 5 zawarto informacje, u których osób

można oczekiwać związanych z tym zabiegiem korzyści [196].

Endarterektomia szyjna jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem tętnic wewnątrzczaszkowych średniego stopnia, jeśli zwężenie tętnicy szyjnej w odcinku zewnątrzczaszkowym wynosi > 70%. Chorzy z dużym stopniem niepełnosprawności (≥ 3 pkt. w zmodyfikowanej skali Rankina) nie odnoszą korzyści z CEA, jednak ocena musi być zindywidualizowana. Ryzyko powikłań okołoperacyjnych związanych z endarterektomią jest większe u pacjentów ze zmianami niedokrwiennodemielinizacyjnymi o charakterze leukoarajozji.

Przezkórna angioplastyka tętnicy szyjnej z założeniem stentu

Przezkórna angioplastyka z wszczepieniem stentu jest z założenia techniką mniej inwazyjną niż CEA. Jest stale udoskonalana, co ma na celu poprawę jej skuteczności i bezpieczeństwa. Zaletą CAS jest większy komfort podczas zabiegu oraz przewidywany krótszy okres hospitalizacji. Niemniej jej bezpieczeństwo i skuteczność są nadal przedmiotem badań i dyskusji. Przeprowadzono kilka analiz skuteczności i bezpieczeństwa CAS w porównaniu z CEA. Pierwsze duże kontrolowane badanie kliniczne CAVATAS (*Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study*) wykazało porównywalne bezpieczeństwo, a także zbliżony efekt profilaktyczny utrzymujący się do 8 lat od przeprowadzenia zabiegu [196, 197].

Tabela 5. Grupy chorych odnoszących korzyści z leczenia operacyjnego zwężenia tętnic szyjnych (zmodyfikowano na podstawie wyników metaanalizy [196])

Grupy chorych odnoszących korzyści z leczenia	
Zwężenie wynoszące 50–69%	Zwężenie > 70%
Mężczyźni	Mężczyźni i kobiety
Chorzy powyżej 75. roku życia	Wszyscy chorzy bez względu na wiek
Chorzy z zawałem półkulowym	Zarówno chorzy z zawałem półkulowym, jak i TIA (ale nie chorzy jedynie z objawami wzrokowymi)

Stwierdzono jedynie wyższy odsetek pacjentów z restenozą w grupie poddawanej angioplastyce. Badanie SAPHIRE (*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy*), do którego zakwalifikowano chorych obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (klinicznie istotna choroba serca — np. niewydolność krążenia, nieprawidłowa próba wysiłkowa, konieczność przeprowadzenia operacji serca — ciężka choroba płuc, przeciwstronna niedrożność tętnicy szyjnej, przebyta operacja blokowa, napromieniowanie szyi, restenoza po endarterektomii lub wiek > 80 lat) przerwano. Powodem tego był duży odsetek udarów, zawałów serca lub śmierci w ciągu pierwszego miesiąca i udaru lub zgonu z przyczyn naczyniowych od 31 dnia do roku po zabiegu, zwłaszcza w grupie z CEA [198]. Niemniej w trzyletnim okresie obserwacji nie wykazano znamiennej różnicy w efekcie profilaktycznym pomiędzy badanymi grupami [199]. Także w badaniu SPACE (*Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy*) nie wykazano przewagi skuteczności CAS [200]. Z kolei badanie EVA-3S (*Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis*) ujawniło istotnie więcej udarów i zgonów po CAS [201]. Opublikowane w 2010 roku wyniki badania CREST (*Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems*), oparte na analizie chorych z objawowym (> 50%) lub bezobjawowym (> 75%) zwężeniem tętnicy szyjnej, wykazały brak różnic między grupami w występowaniu udaru, zawału lub zgonu w okresie okołozabiegowym i udaru w perspektywie 4 lat [202]. Trzeba jednak pamiętać, że samych udarów i zgonów było znamienne więcej w okresie okołozabiegowym u pacjentów z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej [203]. Wyniki badania ICSS (*International Carotid Stenting Study*) również wykazały wyższe ryzyko udaru, zawału oraz zgonu w perspektywie 120 dni od wykonania

zabiegu w grupie leczonej CAS [204]. Co ciekawe, zarówno wyniki badania CREST, jak i metaanalizy badań ICSS, SPACE i EVA-3S wykazują, że u osób starszych (odpowiednio ≥ 80 i ≥ 70 lat) obserwuje się znamienne niższe ryzyko powikłań po endarterektomii, a u młodszych pacjentów różnica między grupami wydaje się być mniejsza [16, 205]. Ponadto w badaniu CREST porównywano w obu grupach łącznie ryzyko powikłań okołozabiegowych (udar, zawał serca, zgon) oraz występowanie tożstrosnego udaru w perspektywie czterech lat. Tu również zaobserwowano lepsze efekty po endarterektomii, zwłaszcza u pacjentów osiemdziesięcioletnich i starszych [15]. Należy także pamiętać, że w badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa CAS nie zawsze używano systemów protekcyjnych zapobiegających zatorowości. Przeszkórna angioplastyka z wszczepieniem stentu wiąże się z wyższym ryzykiem UM w czasie zabiegu (przede wszystkim niewielkich udarów nieprowadzących do niesprawności), zaś CEA łączy się z wyższym ryzykiem zawału serca [206]. W metaanalizie indywidualnych danych pacjentów wykazano, że CEA jest związana ze znamienne niższym ryzykiem udaru lub zgonu w czasie 120 dni od zabiegu [207]. Ponadto CEA jest bezpieczna u pacjentów po 70. roku życia, a ryzyko powikłań związanych z CAS zwiększa się z wiekiem [208]. Jednak wyniki długofalowej obserwacji pacjentów w badaniu CREST wykazały, że w perspektywie 10 lat po zabiegu nie ma istotnych różnic między CAS i CEA, jeśli chodzi o ryzyko wystąpienia, łącznie liczonych, udaru okołozabiegowego, zgonu, zawału serca i tożstrosnego UM [209].

Wykonanie CAS powinno być rozważone jako metoda alternatywna w stosunku do CEA, a w szczególności w przypadku restenozy po zabiegu CEA lub w zwężeniu tętnicy po radioterapii, zwężeniu w miejscu niedostępnym chirurgicznie oraz w razie występowania medycznych przeciwwskazań do leczenia operacyjnego (ciężka

REKOMENDACJA 12. Zalecenia dotyczące przeprowadzania zabiegów przezskórnej angioplastyki tętnicy szyjnej z założeniem stentu (CAS, *carotid angioplasty and stenting*)

Zalecenie	Jakość dowodu	Poziom zalecenia
Angioplastyka z założeniem stentu tętnicy szyjnej jest zalecana u pacjentów po udarze lub TIA z przeciwwskazaniami do CEA, jeśli zwężenie tętnicy szyjnej w badaniach > 70%	Średnia	Silny
Angioplastyka z założeniem stentu tętnicy szyjnej może być brana pod uwagę w przypadku dużych (> 70%) objawowych zwężeń tętnicy szyjnej, w miejscach niedostępnych chirurgicznie, u chorych z restenozą po CEA lub przebytą dużą operacją na szyi, zwężeniem tętnicy po radioterapii, przeciwstronną niedrożnością tętnicy szyjnej, przeciwstronnym uszkodzeniem nerwu krtaniowego, ciężką chorobą serca lub płuc. Lepsze efekty zastosowania CAS obserwuje się u chorych młodszych < 70. rż.	Średnia	Silny
Angioplastykę z założeniem stentu tętnicy szyjnej należy wykonywać w ośrodkach, w których ryzyko zgonu lub powikłań, związane z zabiegiem, wynosi < 6%	Średnia	Silny
Pacjenci powinni otrzymywać kłopidogrel i ASA bezpośrednio przed zabiegiem CAS oraz przez ≥ 1 miesiąc po nim	Niska	Silny
Angioplastyka z założeniem stentu tętnicy szyjnej może być wykonana w trakcie mechanicznej trombektomii w ostrej fazie udaru jako profilaktyka kolejnego incydentu niedokrwinnego	Średnia	Słaby

TIA (*transient ischemic attack*) — przemijające niedokrwienie mózgu; CEA (*carotid endarterectomy*) — endarterektomia; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

choroba serca — niewydolność serca, nieprawidłowy wynik próby wysiłkowej, konieczność operacji na otwartym sercu; ciężka choroba płuc, przeciwstronna niedrożność tętnicy szyjnej, przeciwstronne uszkodzenie nerwu krtaniowego, przebyta duża operacja na szyi), również u młodszych pacjentów. Zawsze należy brać też pod uwagę dostępność obu metod pod kątem możliwości jak najszybszego wykonania zabiegu po incydencie niedokrwienia mózgu. Ponadto przy wyborze CAS należy rozpatrzyć warunki anatomiczne naczyń, możliwość dojścia dotętniczego dla CAS oraz stan zdrowia pacjenta na okoliczność podania kontrastu w przypadku CAS. Endarterektomia będzie preferowana u pacjentów uczulonych na kontrast, z niewydolnością nerek oraz niewyrównaną chorobą tarczycy.

W celu zmniejszenia ryzyka incydentu naczyniowego przed zabiegiem CAS (co najmniej kilka dni) i 30 dni po nim zaleca się skojarzoną terapię lekami przeciwplatekcyjnymi, to jest ASA (81–325 mg) i kłopidogrelem [210]. U chorych nietolerujących kłopidogrelu można zastosować tikagrelor.

Pojawia się coraz więcej danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stentowania tętnic szyjnych u pacjentów z podwójną patologią (miażdżycowo-zakrzepową niedrożnością lub krytycznym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej w odcinku zewnątrzczaszkowym i zatorową niedrożnością w obrębie jej odgałęzień). Jednak obecnie są to jedynie pojedyncze opisy lub serie przypadków [211].

PIŚMIENNICTWO

- Sandercock P, Tangkanakul C. Very early prevention of stroke recurrence. *Cerebrovasc Dis.* 1997; 7(1): 10–15, doi: [10.1159/000108231](https://doi.org/10.1159/000108231).
- Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, et al. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke.* 1982; 13(3): 290–295, indexed in Pubmed: [7080120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7080120/).
- Wilterdink JL, Easton JD. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol.* 1992; 49(8): 857–863, indexed in Pubmed: [1524519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1524519/).
- Vickrey BG, Rector TS, Wickstrom SL, et al. Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease. *Stroke.* 2002; 33(4): 901–906, indexed in Pubmed: [11935034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11935034/).
- Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, et al. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank. *Stroke.* 1989; 20(8): 983–989, indexed in Pubmed: [2756550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2756550/).
- Yamamoto H, Bogousslavsky J. Mechanisms of second and further strokes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64(6): 771–776, indexed in Pubmed: [9647308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9647308/).
- Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. TIA Working Group. Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med.* 2002; 347(21): 1713–1716, doi: [10.1056/NEJMs020987](https://doi.org/10.1056/NEJMs020987), indexed in Pubmed: [12444191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12444191/).
- Mlynash M, Olivot JM, Tong DC, et al. Yield of combined perfusion and diffusion MR imaging in hemispheric TIA. *Neurology.* 2009; 72(13): 1127–1133, doi: [10.1212/01.wnl.0000340983.00152.69](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340983.00152.69), indexed in Pubmed: [19092109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092109/).
- Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2009; 40(6): 2276–2293, doi: [10.1161/STROKEAHA.108.192218](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.192218), indexed in Pubmed: [19423857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19423857/).
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council

- on Peripheral Vascular Disease, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(7): 2064–2089, doi: [10.1161/STR.0b013e318296aeca](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca), indexed in Pubmed: [23652265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23652265/).
11. Abbott AL, Silvestrini M, Topkian R, et al. Optimizing the Definitions of Stroke, Transient Ischemic Attack, and Infarction for Research and Application in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2017; 8: 537, doi: [10.3389/fneur.2017.00537](https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00537), indexed in Pubmed: [29104559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104559/).
 12. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology*. 2005; 64(5): 817–820, doi: [10.1212/01.WNL.0000152985.32732.EE](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152985.32732.EE), indexed in Pubmed: [15753415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15753415/).
 13. Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC, et al. Oxford Vascular Study. Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. *Neurology*. 2009; 72(22): 1941–1947, doi: [10.1212/WNL.0b013e3181a826ad](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a826ad), indexed in Pubmed: [19487652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487652/).
 14. Lavallée PC, Sissani L, Labreuche J, et al. TIARegistry.org Investigators. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med*. 2016; 374(16): 1533–1542, doi: [10.1056/NEJMoa1412981](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412981), indexed in Pubmed: [27096581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27096581/).
 15. Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, et al. TIARegistry.org Investigators. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018; 378(23): 2182–2190, doi: [10.1056/NEJMoa1802712](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802712), indexed in Pubmed: [29766771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29766771/).
 16. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007; 370(9596): 1432–1442, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61448-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61448-2), indexed in Pubmed: [17928046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17928046/).
 17. Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol*. 2007; 6(11): 953–960, doi: [10.1016/S1474-4422\(07\)70248-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70248-X), indexed in Pubmed: [17928270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17928270/).
 18. Knoflach M, Lang W, Seyfang L, et al. Austrian Stroke Unit Collaborators. Predictive value of ABCD2 and ABCD3-I scores in TIA and minor stroke in the stroke unit setting. *Neurology*. 2016; 87(9): 861–869, doi: [10.1212/WNL.0000000000003033](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003033), indexed in Pubmed: [27473138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27473138/).
 19. Kelly PJ, Albers GW, Chatzikonstantinou A, et al. Validation and comparison of imaging-based scores for prediction of early stroke risk after transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual-patient data from cohort studies. *Lancet Neurol*. 2016; 15(12): 1238–1247, doi: [10.1016/S1474-4422\(16\)30236-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30236-8), indexed in Pubmed: [27751555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27751555/).
 20. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009; 40(6): 2276–2293, doi: [10.1161/STROKEAHA.108.192218](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.192218), indexed in Pubmed: [19423857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19423857/).
 21. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005; 366(9479): 29–36, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)66702-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66702-5), indexed in Pubmed: [15993230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15993230/).
 22. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007; 369(9558): 283–292, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60150-0), indexed in Pubmed: [17258668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17258668/).
 23. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(12): 3754–3832, doi: [10.1161/STR.0000000000000046](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046), indexed in Pubmed: [25355838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25355838/).
 24. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324(7329): 71–86, indexed in Pubmed: [11786451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786451/).
 25. Neill KK, Luer MS. Ischemic stroke prevention: an update on antiplatelet therapy. *Neurol Res*. 2002; 24(4): 381–388, doi: [10.1179/016164102101200186](https://doi.org/10.1179/016164102101200186), indexed in Pubmed: [12069286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12069286/).
 26. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997; 349(9065): 1569–1581, indexed in Pubmed: [9174558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9174558/).
 27. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997; 349(9066): 1641–1649, indexed in Pubmed: [9186381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9186381/).
 28. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016; 388(10042): 365–375, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30468-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30468-8), indexed in Pubmed: [27209146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27209146/).
 29. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2013; 369: 11–19.
 30. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018; 379(3): 215–225, doi: [10.1056/NEJMoa1800410](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800410), indexed in Pubmed: [29766750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29766750/).
 31. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324(7329): 71–86, indexed in Pubmed: [11786451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786451/).
 32. Hankey G, Warlow C. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *The Lancet*. 1999; 354(9188): 1457–1463, doi: [10.1016/S0140-6736\(99\)04407-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04407-4).
 33. Friedewald VE, Bennett JS, Christo JP, et al. AHA Editor's consensus: selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2010; 106(6): 873–884, doi: [10.1016/j.amjcard.2010.04.006](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.04.006), indexed in Pubmed: [20816131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20816131/).
 34. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016; 388(10042): 365–375, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30468-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30468-8), indexed in Pubmed: [27209146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27209146/).
 35. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348(9038): 1329–1339, indexed in Pubmed: [8918275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8918275/).
 36. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345(7): 494–502, doi: [10.1056/NEJMoa010746](https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746), indexed in Pubmed: [11519503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11519503/).
 37. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996; 143(1-2): 1–13, indexed in Pubmed: [8981292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8981292/).
 38. Sobel M, Weinberger J, Halkes PHA, et al. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367(9523): 1665–1673, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)68734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68734-5), indexed in Pubmed: [16714187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16714187/).
 39. Sacco R, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359(12): 1238–1251, doi: [10.1056/nejmoa0805002](https://doi.org/10.1056/nejmoa0805002).
 40. Johnston S, Amarenco P, Albers G, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016; 375(1): 35–43, doi: [10.1056/nejmoa1603060](https://doi.org/10.1056/nejmoa1603060).
 41. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Antiplatelet regimen for patients with breakthrough strokes while on aspirin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017; 48(9): 2610–2613, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.017895](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017895), indexed in Pubmed: [28701574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28701574/).
 42. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9431): 331–337, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)16721-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16721-4), indexed in Pubmed: [15276392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15276392/).
 43. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic

- events. *N Engl J Med.* 2006; 354(16): 1706–1717, doi: [10.1056/NEJMoa060989](#), indexed in Pubmed: [16531616](#).
44. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 993–1003, doi: [10.1056/NEJMoa1105335](#), indexed in Pubmed: [21899409](#).
45. Kimura K, Kazui S, Minematsu K, et al. Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 18(1): 47–56, doi: [10.1159/000078749](#), indexed in Pubmed: [15178987](#).
46. Feinberg W. Primary and secondary stroke prevention. *Curr Opin Neurol.* 1996; 9(1): 46–52, doi: [10.1097/00019052-199602000-00010](#).
47. Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, et al. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke.* 1999; 30(9): 1991–1994, indexed in Pubmed: [10471455](#).
48. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med.* 2003; 349(11): 1015–1016, doi: [10.1056/NEJMp038123](#), indexed in Pubmed: [12968083](#).
49. Hart R, Pearce L, Rothbart R, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am College Cardiol.* 2000; 35(1): 183–187, doi: [10.1016/s0735-1097\(99\)00489-1](#).
50. Liao J, Khalid Z, Scallan C, et al. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke.* 2007; 38(11): 2935–2940, doi: [10.1161/STROKEAHA.106.478685](#), indexed in Pubmed: [17901394](#).
51. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, et al. EMBRACE Steering Committee and Investigators, EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014; 370(26): 2467–2477, doi: [10.1056/NEJMoa1311376](#), indexed in Pubmed: [24963566](#).
52. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014; 370(26): 2478–2486, doi: [10.1056/NEJMoa1313600](#), indexed in Pubmed: [24963567](#).
53. Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, et al. Find-AF (randomised) Investigators and Coordinators. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16(4): 282–290, doi: [10.1016/S1474-4422\(17\)30002-9](#), indexed in Pubmed: [28187920](#).
54. Postępowanie w migotaniu przedsionków. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology 2010. *Med Prakt.* 2010; 10: 15–43.
55. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010; 138(5): 1093–1100, doi: [10.1378/chest.10-0134](#), indexed in Pubmed: [20299623](#).
56. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008; 133(6 Suppl): 546S–592S, doi: [10.1378/chest.08-0678](#), indexed in Pubmed: [18574273](#).
57. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146(12): 857–867, indexed in Pubmed: [17577005](#).
58. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288(19): 2441–2448, indexed in Pubmed: [12435257](#).
59. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. ACTIVE W Investigators, ACTIVE W Investigators, Active Steering Committee, ACTIVE Investigators, ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9526): 1903–1912, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)68845-4](#), indexed in Pubmed: [16765759](#).
60. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 360(20): 2066–2078, doi: [10.1056/NEJMoa0901301](#), indexed in Pubmed: [19336502](#).
61. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. BAFTA investigators, Midland Research Practices Network (MidReC). 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(9586): 493–503, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61233-1](#), indexed in Pubmed: [17693178](#).
62. Rash A, Downes T, Portner R, et al. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing.* 2007; 36(2): 151–156, doi: [10.1093/ageing/af129](#), indexed in Pubmed: [17175564](#).
63. Goldstein LB, Perry A. Early recurrent ischemic stroke. A case-control study. *Stroke.* 1992; 23(7): 1010–1013, indexed in Pubmed: [1615533](#).
64. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet.* 2007; 370(9596): 1432–1442, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61448-2](#), indexed in Pubmed: [17928046](#).
65. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke? *Stroke.* 2010; 41(4): 661–666, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.572883](#), indexed in Pubmed: [20185781](#).
66. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *The Lancet.* 1993; 342(8882): 1255–1262, doi: [10.1016/0140-6736\(93\)92358-z](#).
67. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF Study. *Stroke.* 2015; 46(8): 2175–2182, doi: [10.1161/STROKEAHA.115.008891](#), indexed in Pubmed: [26130094](#).
68. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, et al. Early start of DOAC after ischemic stroke: Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology.* 2016; 87(18): 1856–1862, doi: [10.1212/WNL.0000000000003283](#), indexed in Pubmed: [27694266](#).
69. Canavero I, Miceli G, Paciaroni M. Decision algorithms for direct oral anticoagulant use in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a practical guide for neurologists. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24(3): 396–404, doi: [10.1177/1076029617720068](#), indexed in Pubmed: [28914077](#).
70. Ahmed N, Steiner T, Caso V, et al. ESO-KSU session participants. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *Eur Stroke J.* 2017; 2(2): 95–102, doi: [10.1177/2396987317699144](#), indexed in Pubmed: [29900406](#).
71. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. ESC Scientific Document Group. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015; 17(10): 1467–1507, doi: [10.1093/europace/euv309](#), indexed in Pubmed: [26324838](#).
72. Atkins PT, Feldman HA, Zoble RG, et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke.* 2007; 38(3): 874–880, doi: [10.1161/01.STR.0000258004.64840.0b](#), indexed in Pubmed: [17255547](#).
73. Donzé J, Clair C, Hug B, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med.* 2012; 125(8): 773–778, doi: [10.1016/j.amjmed.2012.01.033](#), indexed in Pubmed: [22840664](#).
74. Gosch M, Iglseder B, Heppner HJ. [Falls and dementia are not contraindications for anticoagulation in older adults with atrial fibrillation]. *Z Gerontol Geriatr.* 2016; 49(5): 458–459, doi: [10.1007/s00391-016-1088-z](#), indexed in Pubmed: [27334314](#).
75. Steinberg BA, Greiner MA, Hammill BG, et al. Contraindications to anticoagulation therapy and eligibility for novel anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther.* 2015; 33(4): 177–183, doi: [10.1111/1755-5922.12129](#), indexed in Pubmed: [25930214](#).
76. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2017; 39(6): 453–460, doi: [10.1093/eurheartj/ehx579](#).
77. Charidimou A, Karayiannis C, Song TJ, et al. International META-MICROBLEEDS Initiative. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: Meta-analysis in stroke patients with AF. *Neurology.* 2017; 89(23): 2317–2326, doi: [10.1212/WNL.0000000000004704](#), indexed in Pubmed: [29117953](#).
78. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: a meta-analysis. *Neurology.* 2016; 87(14): 1501–1510, doi: [10.1212/WNL.0000000000003183](#), indexed in Pubmed: [27590288](#).
79. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. CROMIS-2 collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2018; 17(6): 539–547, doi: [10.1016/S1474-4422\(18\)30145-5](#), indexed in Pubmed: [29778365](#).
80. Douketis J, Spyropoulos A, Kaatz S, et al. perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015; 373(9): 823–833, doi: [10.1056/nejmoa1501035](#).

81. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF Study. *Stroke*. 2015; 46(8): 2175–2182, doi: [10.1161/STROKEAHA.115.008891](#), indexed in Pubmed: [26130094](#).
82. Ottosen TP, Grijsa M, Hansen ML, et al. Use of antithrombotic therapy and long-term clinical outcome among patients surviving intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2016; 47(7): 1837–1843, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.012945](#), indexed in Pubmed: [27301947](#).
83. Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A, et al. Oral anticoagulation and functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2017; 82(5): 755–765, doi: [10.1002/ana.25079](#), indexed in Pubmed: [29028130](#).
84. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, et al. Optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2017; 48(2): 314–320, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.014643](#), indexed in Pubmed: [27999135](#).
85. Murthy SB, Gupta A, Merkle AE, et al. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017; 48(6): 1594–1600, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.016327](#), indexed in Pubmed: [28416626](#).
86. Hernandez I, Zhang Y, Brooks M, et al. Anticoagulation use and clinical outcomes after major bleeding on dabigatran or warfarin in atrial fibrillation. *Stroke*. 2017; 48(1): 159–166, doi: [10.1161/strokeaha.116.015150](#).
87. Lowenstern A, Al-Khatib SM, Sharan L, et al. Interventions for preventing thromboembolic events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018; 169(11): 774–787, doi: [10.7326/M18-1523](#), indexed in Pubmed: [30383133](#).
88. Ntaios G, Papavasileiou V, Makritsis K, et al. Real-world setting comparison of nonvitamin-k antagonist oral anticoagulants versus vitamin-k antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017; 48(9): 2494–2503, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.017549](#), indexed in Pubmed: [28716982](#).
89. Alsheikh-Ali AA, Estes NA. Anticoagulation control in atrial fibrillation: optimizing risks and benefits. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008; 1(2): 72–73, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.108.827329](#), indexed in Pubmed: [20031792](#).
90. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008; 118(20): 2029–2037, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000](#), indexed in Pubmed: [18955670](#).
91. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(12): 1227–1246, doi: [10.2165/00003088-200544120-00003](#), indexed in Pubmed: [16372822](#).
92. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(1): 1–12, doi: [10.1016/j.jacc.2014.04.029](#), indexed in Pubmed: [24998121](#).
93. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(7): 2160–2236, doi: [10.1161/STR.0000000000000024](#), indexed in Pubmed: [24788967](#).
94. Markus HS, Hayter E, Levi C, et al. CADISS trial Investigators. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015; 14(4): 361–367, doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)70018-9](#), indexed in Pubmed: [25684164](#).
95. Caprio FZ, Bernstein RA, Alberts MJ, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with cervical artery dissections. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 38(4): 247–253, doi: [10.1159/000366265](#), indexed in Pubmed: [25401389](#).
96. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377(11): 1022–1032, doi: [10.1056/NEJMoa1610057](#), indexed in Pubmed: [28902590](#).
97. Kasner SE, Kase CS, Turan TN, et al. REDUCE Study Investigators, Gore REDUCE Clinical Study Investigators, Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377(11): 1033–1042, doi: [10.1056/NEJMoa1707404](#), indexed in Pubmed: [28902580](#).
98. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377(11): 1011–1021, doi: [10.1056/NEJMoa1705915](#), indexed in Pubmed: [28902593](#).
99. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013; 81(7): 619–625, doi: [10.1212/WNL.0b013e3182a08d59](#), indexed in Pubmed: [23864310](#).
100. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014; 13(4): 429–438, doi: [10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](#), indexed in Pubmed: [24646875](#).
101. Hart RG, Sharma M, Mundt H, et al. NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018; 378(23): 2191–2201, doi: [10.1056/NEJMoa1802686](#), indexed in Pubmed: [29766772](#).
102. <https://www.tctmd.com/news/dabigatran-trials-come-short-stroke-unknown-cause-and-cerebral-venous-thrombosis> (16.12.2018).
103. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *The Lancet*. 2013; 382(9891): 507–515, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60852-1](#).
104. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17): 1575–1585, doi: [10.1056/NEJMoa1001286](#), indexed in Pubmed: [20228401](#).
105. MacMahon S. Blood pressure and the prevention of stroke. *J Hypertens*. 1996; 14(Sup 6): S39–S46, doi: [10.1097/00004872-199612002-00009](#).
106. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991; 265(24): 3255–3264, indexed in Pubmed: [2046107](#).
107. World Health Organisation 1999 — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17: 151–183.
108. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, et al. β -blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7(6): 872–881, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001073](#), indexed in Pubmed: [25271049](#).
109. Lima LDe, Sacconato H, Atallah Á, et al. Beta-blockers for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, doi: [10.1002/14651858.cd007890.pub3](#).
110. Gueyffier F, Boissel JP, Bouillon F, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke*. 1997; 28(12): 2557–2562, indexed in Pubmed: [9412649](#).
111. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*. 2001; 358(9287): 1033–1041, doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)06178-5](#).
112. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995; 108(9): 710–717, indexed in Pubmed: [8575241](#).
113. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005; 36(6): 1218–1226, doi: [10.1161/01.STR.0000166048.35740.a9](#), indexed in Pubmed: [15879332](#).
114. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363(9426): 2022–2031, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](#), indexed in Pubmed: [15207952](#).
115. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. PROGRESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008; 359(12): 1225–1237, doi: [10.1056/NEJMoa0804593](#), indexed in Pubmed: [18753639](#).
116. Sundbøll J, Schmidt M, Horváth-Puhó E, et al. Preadmission use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers and short-term mortality after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(7): 748–754, doi: [10.1136/jnnp-2014-308948](#), indexed in Pubmed: [25209418](#).
117. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-

- risk patients. *N Engl J Med.* 2008; 359(23): 2417–2428, doi: [10.1056/NEJMoa0806182](#), indexed in Pubmed: [19052124](#).
118. Staessen J, Wang J. Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke. *The Lancet.* 2001; 358(9287): 1026–1027, doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)06226-2](#).
119. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet.* 2001; 358(9290): 1305–1315, doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)06411-X](#), indexed in Pubmed: [11684211](#).
120. Hindy G, Engström G, Larsson SC, et al. Stroke Genetics Network (SiGN). Role of blood lipids in the development of ischemic stroke and its subtypes: a mendelian randomization study. *Stroke.* 2018; 49(4): 820–827, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.019653](#), indexed in Pubmed: [29535274](#).
121. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet.* 2010; 376(9753): 1670–1681, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](#).
122. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378(9808): 2013–2020, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61125-2](#), indexed in Pubmed: [22115874](#).
123. Savarese G, Gotto AM, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(22): 2090–2099, doi: [10.1016/j.jacc.2013.07.069](#), indexed in Pubmed: [23954343](#).
124. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355(6): 549–559, doi: [10.1056/NEJMoa061894](#), indexed in Pubmed: [16899775](#).
125. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology.* 2008; 70(24 Pt 2): 2364–2370, doi: [10.1212/01.wnl.0000296277.63350.77](#), indexed in Pubmed: [18077795](#).
126. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360(9326): 7–22, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)09327-3](#).
127. Rosendorff C. Statins for prevention of stroke. *Lancet.* 1998; 351(9108): 1002–1003, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)78991-1](#), indexed in Pubmed: [9546501](#).
128. Pikula A, Beiser AS, Wang J, et al. Lipid and lipoprotein measurements and the risk of ischemic vascular events: Framingham Study. *Neurology.* 2015; 84(5): 472–479, doi: [10.1212/WNL.0000000000001202](#), indexed in Pubmed: [25568296](#).
129. Zhou YH, Ye XF, Yu FF, et al. Lipid management in the prevention of stroke: a meta-analysis of fibrates for stroke prevention. *BMC Neurol.* 2013; 13: 1, doi: [10.1186/1471-2377-13-1](#), indexed in Pubmed: [23282097](#).
130. Wang D, Liu B, Tao W, et al. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(10): CD009580, doi: [10.1002/14651858.CD009580.pub2](#), indexed in Pubmed: [26497361](#).
131. Bohula EA, Wiwiot SD, Giugliano RP, et al. prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytarin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2017; 136(25): 2440–2450, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095](#), indexed in Pubmed: [28972004](#).
132. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(18): 1713–1722, doi: [10.1056/NEJMoa1615664](#), indexed in Pubmed: [28304224](#).
133. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, et al. The ODYSSEY OUTCOMES trial: topline results. Alirocumab in patients after acute coronary syndrome. *American College of Cardiology — 67th Scientific Sessions, March 10. 2018.*
134. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017; 376(16): 1527–1539, doi: [10.1056/NEJMoa1701488](#), indexed in Pubmed: [28304242](#).
135. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4(13): CD011748–1055, doi: [10.1002/14651858.CD011748.pub2](#), indexed in Pubmed: [28453187](#).
136. Endres M, Nolte C, Scheitz J. Statin treatment in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2018; 49(1): 240–246, doi: [10.1161/strokeaha.117.019322](#).
137. Hewitt J, Castilla Guerra L, Fernández-Moreno MD, et al. Diabetes and stroke prevention: a review. *Stroke Res Treat.* 2012; 2012: 673187, doi: [10.1155/2012/673187](#), indexed in Pubmed: [23326760](#).
138. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(10): CD008277, doi: [10.1002/14651858.CD008277.pub2](#), indexed in Pubmed: [24170669](#).
139. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24): 2545–2559, doi: [10.1056/NEJMoa0802743](#), indexed in Pubmed: [18539917](#).
140. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24): 2560–2572, doi: [10.1056/NEJMoa0802987](#), indexed in Pubmed: [18539916](#).
141. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360: 129–139.
142. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients). Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. *Stroke.* 2017; 48(5): 1218–1225, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.015756](#), indexed in Pubmed: [28386035](#).
143. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010; 8(7): 917–932, doi: [10.1586/erc.10.56](#), indexed in Pubmed: [20602553](#).
144. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke.* 2013; 44(10): 2821–2828, doi: [10.1161/STROKEAHA.113.002342](#), indexed in Pubmed: [23970792](#).
145. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ.* 2018; 360: j5855, doi: [10.1136/bmj.j5855](#), indexed in Pubmed: [29367388](#).
146. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 2016; 15(9): 913–924, doi: [10.1016/S1474-4422\(16\)30073-4](#), indexed in Pubmed: [27291521](#).
147. Duncan P, Richards L, Wallace D, et al. A randomized, controlled pilot study of a home-based exercise program for individuals with mild and moderate stroke. *Stroke.* 1998; 29(10): 2055–2060, indexed in Pubmed: [9756581](#).
148. Wein T, Lindsay MP, Côté R, et al. Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Committees. Canadian stroke best practice recommendations: secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke.* 2018; 13(4): 420–443, doi: [10.1177/1747493017743062](#), indexed in Pubmed: [29171361](#).
149. Chiuvè SE, Rexrode KM, Spiegelman D, et al. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation.* 2008; 118(9): 947–954, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781062](#), indexed in Pubmed: [18697819](#).
150. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Circulation.* 2004; 109(16): 2031–2041, doi: [10.1161/01.CIR.0000126280.65777.A4](#), indexed in Pubmed: [15117863](#).
151. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39(8): 1435–1445, doi: [10.1249/mss.0b013e3180616aa2](#), indexed in Pubmed: [17762378](#).
152. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke.* 1999; 30(11): 2307–2312, doi: [10.1161/01.str.30.11.2307](#).
153. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, et al. Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiology.* 2002; 21(3): 115–122, doi: [10.1159/000054808](#), indexed in Pubmed: [12006774](#).
154. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk

- of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003; 289(5): 579–588, indexed in Pubmed: [12578491](#).
155. Zheng YL, Lian F, Shi Q, et al. Alcohol intake and associated risk of major cardiovascular outcomes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Public Health*. 2015; 15: 773, doi: [10.1186/s12889-015-2081-y](#), indexed in Pubmed: [26264040](#).
 156. Elkind MSV, Sciacca R, Boden-Albala B, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA*. 1999; 281(1): 53–60, indexed in Pubmed: [9892451](#).
 157. Malarcher AM, Giles WH, Croft JB, et al. Alcohol intake, type of beverage, and the risk of cerebral infarction in young women. *Stroke*. 2001; 32(1): 77–83, indexed in Pubmed: [11136918](#).
 158. White IR, Altmann DR, Nanchahal K. Alcohol consumption and mortality: modelling risks for men and women at different ages. *BMJ*. 2002; 325(7357): 191, indexed in Pubmed: [12142306](#).
 159. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388(10046): 761–775, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](#), indexed in Pubmed: [27431356](#).
 160. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368(14): 1279–1290, doi: [10.1056/NEJMoa1200303](#), indexed in Pubmed: [23432189](#).
 161. Clarke R. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1998; 316(7135): 894–898, indexed in Pubmed: [9569395](#).
 162. Hankey GJ, Algra A, Chen C, et al. VITATOPS Trial Study Group. VITATOPS, the VITAMins TO prevent stroke trial: rationale and design of a randomised trial of B-vitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke (NCT00097669) (ISRCTN74743444). *Int J Stroke*. 2007; 2(2): 144–150, doi: [10.1111/j.1747-4949.2007.00111.x](#), indexed in Pubmed: [18705976](#).
 163. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAMins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9(9): 855–865, doi: [10.1016/S1474-4422\(10\)70187-3](#), indexed in Pubmed: [20688574](#).
 164. Ray JG, Kearon C, Yi Q, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE-2) Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006; 354(15): 1567–1577, doi: [10.1056/NEJMoa060900](#), indexed in Pubmed: [16531613](#).
 165. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(5): 565–575, doi: [10.1001/jama.291.5.565](#), indexed in Pubmed: [14762035](#).
 166. Spence JD, Yi Q, Hankey GJ. B vitamins in stroke prevention: time to reconsider. *Lancet Neurol*. 2017; 16(9): 750–760, doi: [10.1016/S1474-4422\(17\)30180-1](#), indexed in Pubmed: [28816120](#).
 167. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284(1): 72–78, indexed in Pubmed: [10872016](#).
 168. Chan WS, Dixon ME. The. *Thromb Res*. 2008; 121(6): 713–726, doi: [10.1016/j.thromres.2007.05.023](#), indexed in Pubmed: [17659766](#).
 169. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, et al. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(7): 3863–3870, doi: [10.1210/jc.2004-1958](#), indexed in Pubmed: [15814774](#).
 170. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366(24): 2257–2266, doi: [10.1056/NEJMoa1111840](#), indexed in Pubmed: [22693997](#).
 171. Caso V, Falorni A, Bushnell CD, et al. Pregnancy, hormonal treatments for infertility, contraception, and menopause in women after ischemic stroke: a consensus document. *Stroke*. 2017; 48(2): 501–506, doi: [10.1161/STROKEAHA.116.013964](#), indexed in Pubmed: [28070003](#).
 172. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(5): 1545–1588, doi: [10.1161/01.str.0000442009.06663.48](#), indexed in Pubmed: [24503673](#).
 173. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1996; 348(9026): 498–505, indexed in Pubmed: [8757151](#).
 174. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1996; 348(9026): 505–510, indexed in Pubmed: [8757152](#).
 175. Petitti D, Sidney S, Bernstein A, et al. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1996; 335(1): 8–15, doi: [10.1056/nejm199607043350102](#).
 176. Gervasi G, Calabrò RS, Conti Nibali V, et al. Ischemic stroke after ovulation induction in a patient with cardiac and thrombophilic abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 162(1): 119–120, doi: [10.1016/j.ejogrb.2012.02.005](#), indexed in Pubmed: [22397747](#).
 177. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001; 345(17): 1243–1249, doi: [10.1056/NEJMoa010534](#), indexed in Pubmed: [11680444](#).
 178. Marjoribanks J, Farquhar CM, Roberts H, et al. Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 1: CD004143, doi: [10.1002/14651858.CD004143.pub5](#).
 179. Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11): 4012–4020, doi: [10.1210/jc.2015-2237](#), indexed in Pubmed: [26544651](#).
 180. Boardman H, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, doi: [10.1002/14651858.cd002229.pub4](#).
 181. Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL, et al. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study. *Stroke*. 2009; 40(4): 1044–1049, doi: [10.1161/STROKEAHA.108.542993](#), indexed in Pubmed: [19233935](#).
 182. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(7): 767–776, doi: [10.1001/jamacardio.2016.2415](#), indexed in Pubmed: [27627190](#).
 183. Demel SL, Kittner S, Ley SH, et al. Stroke risk factors unique to women. *Stroke*. 2018; 49(3): 518–523, doi: [10.1161/STROKEAHA.117.018415](#), indexed in Pubmed: [29438077](#).
 184. Carrasquilla GD, Frumento P, Berglund A, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: a pooled analysis of data from population-based cohort studies. *PLoS Med*. 2017; 14(11): e1002445, doi: [10.1371/journal.pmed.1002445](#), indexed in Pubmed: [29149179](#).
 185. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012; 345: e6409, doi: [10.1136/bmj.e6409](#), indexed in Pubmed: [23048011](#).
 186. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42(2): 517–584, doi: [10.1161/STR.0b013e3181fcb238](#), indexed in Pubmed: [21127304](#).
 187. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(7): 2160–2236, doi: [10.1161/STR.0000000000000024](#), indexed in Pubmed: [24788967](#).
 188. Bladin CF, Alexandrova NA, Murphy J, et al. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991; 337(8752): 1235–1243, indexed in Pubmed: [1674060](#).
 189. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid steno-

- sis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). The Lancet. 1998; 351(9113): 1379–1387, doi: [10.1016/S0140-6736\(97\)09292-1](#).
190. Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, et al. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med. 1991; 325(7): 445–453, doi: [10.1056/NEJM199108153250701](#), indexed in Pubmed: [1852179](#).
191. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. JAMA. 1991; 266(23): 3289–3294, indexed in Pubmed: [1960828](#).
192. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration, Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet. 2003; 361(9352): 107–116, indexed in Pubmed: [12531577](#).
193. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med. 1998; 339(20): 1415–1425, doi: [10.1056/NEJM199811123392002](#), indexed in Pubmed: [9811916](#).
194. Tu J, Wang H, Bowyer B, et al. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy. Stroke. 2003; 34(11): 2568–2573, doi: [10.1161/01.str.0000092491.45227.0f](#).
195. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet. 2004; 363(9413): 915–924, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)15785-1](#), indexed in Pubmed: [15043958](#).
196. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. The Lancet. 2001; 357(9270): 1729–1737, doi: [10.1016/S0140-6736\(00\)04893-5](#).
197. Bonati L, Ederle J, McCabe D, et al. Long-term risk of carotid restenosis 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. The Lancet Neurol. 2009; 8(10): 908–917, doi: [10.1016/S1474-4422\(09\)70227-3](#).
198. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med. 2004; 351(15): 1493–1501, doi: [10.1056/NEJMoa040127](#), indexed in Pubmed: [15470212](#).
199. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. SAPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med. 2008; 358(15): 1572–1579, doi: [10.1056/NEJMoa0708028](#), indexed in Pubmed: [18403765](#).
200. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2006; 368(9543): 1239–1247, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)69122-8](#), indexed in Pubmed: [17027729](#).
201. Mas JL, Chatellier G, Beyssens B, et al. endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med. 2006; 355(16): 1660–1671, doi: [10.1056/nejmoa061752](#).
202. Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med. 2010; 363: 11–23.
203. Silver FL, Mackey A, Clark WM, et al. CREST Investigators. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). Stroke. 2011; 42(3): 675–680, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.610212](#), indexed in Pubmed: [21307169](#).
204. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al. International Carotid Stenting Study Investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2010; 375(9719): 985–997, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60239-5](#), indexed in Pubmed: [20189239](#).
205. Bonati LH, Dobson J, Algra A, et al. Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2010; 376(9746): 1062–1073, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61009-4](#), indexed in Pubmed: [20832852](#).
206. Boulanger M, Camelière L, Felgueiras R, et al. Periprocedural Myocardial Infarction After Carotid Endarterectomy and Stenting: Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2015; 46(10): 2843–2848, doi: [10.1161/STROKEAHA.115.010052](#), indexed in Pubmed: [26286540](#).
207. Carotid Stenting Trialists' Collaboration, Bonati LH, Dobson J, Algra A, et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. The Lancet. 2010; 376(9746): 1062–1073, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61009-4](#).
208. Howard G, Roubin G, Jansen O, et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. The Lancet. 2016; 387(10025): 1305–1311, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01309-4](#).
209. Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. CREST Investigators. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. N Engl J Med. 2016; 374(11): 1021–1031, doi: [10.1056/NEJMoa1505215](#), indexed in Pubmed: [26890472](#).
210. Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, et al. Systematic review and meta-analysis of dual versus single antiplatelet therapy in carotid interventions. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017; 53(1): 53–67, doi: [10.1016/j.ejvs.2016.10.011](#), indexed in Pubmed: [27894896](#).
211. Behme D, Mpotsaris A, Zeyen P, et al. Emergency stenting of the extracranial internal carotid artery in combination with anterior circulation thrombectomy in acute ischemic stroke: a retrospective multicenter study. AJNR Am J Neuroradiol. 2015; 36(12): 2340–2345, doi: [10.3174/ajnr.A4459](#), indexed in Pubmed: [26294652](#).

Załącznik 1

Imię i nazwisko

Data badania

Przesiewowe badanie połykania

u osób po udarze mózgu (do przeprowadzenia przez pielęgniarkę)

czułość 96,5%, swoistość 48,7% w nieselekcyjowanej grupie chorych hospitalizowanych

Czy pacjent może być posadzony i czy może być obudzony i przytomny przez co najmniej 15 min?

NIE

Utrzymaj zalecenie:
NIC DOUSTNIE
Utrzymuj higienę jamy ustnej

TAK

Czy jama ustna jest czysta?

NIE

Przeprowadź toaletę jamy ustnej przed przystąpieniem do dalszej części testu

TAK

Poproś pacjenta, żeby przełknął ślinę, powiedział „aaaa” i zakaszał
Czy obecny jest którykolwiek z objawów:

- brak ruchów połykania
- mokry „bulgoczący głos”
- zbyt słaby kaszel na polecenie

TAK

Utrzymaj zalecenie:
NIC DOUSTNIE
Poinformuj lekarza i logopedę o wyniku testu
Utrzymuj higienę jamy ustnej

NIE

Posadź pacjenta wygodnie z podpartymi plecami, podaj 3 × 5 ml wody. Połóż dwa palce w okolicy krtani, staraj się wyczuć ruchy połykania

Czy obecny jest którykolwiek z objawów:

- brak ruchów połykania
- zmieniona jakość głosu — (poproś o powiedzenie „aaaa”)
- kaszel
- kaszel w ciągu paru minut od testu

TAK

Utrzymaj zalecenie:
NIC DOUSTNIE
Poinformuj lekarza i logopedę o wyniku testu
Utrzymuj higienę jamy ustnej

NIE

Podaj 90 ml wody do picia, obserwuj, jak pije
Czy obecny którykolwiek z objawów:

- brak ruchów połykania
- zmieniona jakość głosu – (poproś o powiedzenie „aaaa”)
- kaszel
- kaszel w ciągu paru minut od testu

TAK

Utrzymaj zalecenie:
NIC DOUSTNIE
Poinformuj lekarza i logopedę o wyniku testu
Utrzymuj higienę jamy ustnej

NIE

Rozpocznij ostrożnie karmienie, zaczynając od miękkich potraw
Obserwuj, czy pacjent nie kaszle lub nie rozwija objawów infekcji dróg oddechowych

Podpis osoby badającej

Załącznik 2

GUSS — Gugging Swallowing Screen

A. Część wstępna

Imię, nazwisko	Data	
Rozpoznanie	Badający	
	TAK	NIE
Stan aktywności (pacjent powinien być aktywny przynajmniej 15 min przed badaniem)	1	0
Kaszel/odksztuszanie (pacjent powinien celowo zakaszczyć lub odrzucić przynajmniej dwukrotnie)	1	0
Połykanie śliny		
• bez trudności	1	0
• wyciekanie śliny	0	1
• zmiana głosu	0	1
Punktacja: 1–4 = powtórzyć badanie później; 5 = kontynuować badanie	Suma _ / 5	

B. Bezpośrednie badanie połykania

Kolejność etapów	Etap 1.* pokarmy papkowate	Etap 2.** płynny	Etap 3.*** pokarmy stałe
Połykanie:			
• niemożliwe	0	0	0
• wydłużone (> 2 s) (pok. stałe > 10 s)	1	1	1
• bez zaburzeń	2	2	2
Kaszel (mimowolny): (przed, w trakcie lub po połykaniu, obserwacja 3 min)			
• występuje	0	0	0
• nie występuje	1	1	1
Wyciekanie pokarmu:			
• występuje	0	0	0
• nie występuje	1	1	1
Zmiana głosu — mokry, bulgoczący (ocena przed i po połykaniu — wydłużone „aaaa”)			
• występuje	0	0	0
• nie występuje	1	1	1
Suma	_ /5	_ /5	_ /5
	1–4 = dalsza diagnostyka***	1–4 = dalsza diagnostyka***	1–4 = dalsza diagnostyka***
	5 = przejść do etapu 2.	5 = przejść do etapu 3.	5 = bez zaburzeń
Łącznie (części A i B) /20			

Instrukcja do części B:

*rozpocznij od podania 1/3 do 1/2 łyżeczki wody zagęszczonej preparatem do zagęszczania (konsystencja budyniu); jeśli nie ma objawów, podaj kolejno 3–5 łyżeczek papki, oceniaj po 5. łyżeczce

**podawaj kolejno 3, 5, 10, 20 ml wody, jeśli nie ma objawów, podaj 50 ml do picia, w razie wystąpienia któregokolwiek z kryteriów przerwij badanie

***wskazane przeprowadzenie dodatkowej diagnostyki funkcjonalnej, takiej jak wideoendoskopowe badanie połykania (FEES) lub wideofluoroskopowe badanie połykania (VFES)

GUSS — Podsumowanie badania

	WYNIKI	SKALA GŁĘBOKOŚCI DYSFAGII	ZALECENIA
20	Konsystencja papkowata płynna i stała połykana bez zaburzeń	Ustępująca dysfagia/nieobecna dysfagia — minimalne ryzyko aspiracji	• Normalna dieta • Zwykle płyny (początkowo podawane pod kontrolą logopedy lub pielęgniarzki)
15–19	Konsystencja papkowata i płynna bez zaburzeń, pokarmy stałe z trudnością	Ustępująca/lekka dysfagia z niewielkim ryzykiem aspiracji	• Dieta mielona lub miksowana • Płyny podawane powoli • Funkcjonalne badanie połykania (wideofiberoskopowe badanie połykania lub fluoroskopia) • Terapia logopedyczna
14–10	Konsystencja papkowata bez zaburzeń, pokarmy stałe i płyny z trudnością	Dysfagia o średnim nasileniu z umiarkowanym ryzykiem aspiracji	Rozpoczęcie karmienia od: • konsystencji papkowej (dieta niemowlęca) i stopniowe dodawanie innych konsystencji • wszystkie płyny zagęszczane! • leki rozkruszone, mieszane z zagęszczonym płynem, żadnych leków w płynie • Funkcjonalne badanie połykania (wideofiberoskopowe badanie połykania lub fluoroskopia) • terapia logopedyczna Żywienie/dożywianie przez sondę nosowo-żołądkową lub PEG
0–9	Badanie wstępne ujawniło trudności lub konsystencja papkowata z trudnością	Ciężka dysfagia z wysokim ryzykiem aspiracji	• NIE ŻYWIĆ DOUSTNIE! • Funkcjonalne badanie połykania (wideofiberoskopowe badanie połykania lub fluoroskopia) • Terapia logopedyczna Żywienie przez sondę nosowo-żołądkową lub PEG

Rehabilitacja po udarze mózgu

Wprowadzenie

Prezentowane aktualne wytyczne dotyczą rehabilitacji pacjentów po udarze mózgu (UM). Są przeznaczone dla lekarzy, fizjoterapeutów, psychologów/neuropsychologów, logopedów, pielęgniarek, terapeutów zajęciowych i pracowników socjalnych oraz osób kształtujących politykę zdrowotną kraju. Sformułowania zawarte w dokumencie są z konieczności ogólnikowe. Nie ma wątpliwości co do tego, że rehabilitacja pacjentów po UM jest niezbędna i przynosi korzyści. Nadal jednak nie ma rzetelnych badań określających te efekty w sposób ilościowy, nie ma również zgodności co do tego, które ze stosowanych metod są najskuteczniejsze ani jak długo i z jaką intensywnością należy je stosować, aby osiągnąć optymalny efekt. Według Deklaracji Helsingborskiej z 2006 roku celem rehabilitacji jest uzyskanie niezależności w podstawowych czynnościach życia codziennego przez ponad 70% pacjentów 3 miesiące po udarze — cel ten powinien zostać osiągnięty do 2015 roku [1]. Niniejszy dokument ma za zadanie ułatwić organizację rehabilitacji po udarze, aby umożliwić osiągnięcie zaplanowanego zwiększenia odsetka pacjentów, którzy powracają do samodzielności.

Następstwa udaru

Dane epidemiologiczne

Udar mózgu stanowi główną przyczynę niepełności w populacji osób dorosłych [2]. W latach 1990–2010 UM stał się trzecią pod względem częstości przyczyną utraty lat życia w pełnej sprawności skorygowanych o niesprawność (DALY, *disability adjusted life-years*) [3]. W Polsce średnio 15,2% (8–32%) chorych z udarem umiera w trakcie pobytu w szpitalu. Spośród tych, którzy przeżyli, 44–75% pozostaje zależnych od otoczenia (wynik w skali Rankina ≥ 3) w momencie wypisania z oddziału udarowego [4].

W Europie odsetek pacjentów ze złym wynikiem leczenia (śmierć, znaczna niepełnosprawność wg skali Barthel (BI, *Barthel index*) < 12 lub konieczność opieki zinstytucjonalizowanej) po 3 miesiącach sięga obecnie 40% wszystkich chorych [5]. Długoletnie obserwacje wskazują, że

w miarę upływu czasu osoby po udarze stopniowo tracą sprawność. Ryzyko utraty sprawności jest tym większe, im cięższa była niepełnosprawność w konsekwencji udaru oraz gdy nie jest kontynuowana rehabilitacja [6].

Model ICF

Całościowy wpływ udaru na zdrowie i funkcjonowanie człowieka najlepiej rozpatrywać w ramach ogólnie przyjętego systemu pojęć. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) stworzyła w tym celu Międzynarodową Klasyfikację Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF, *International Classification of Functioning Disability and Health*) [7], która stanowi schemat pozwalający w uporządkowany sposób opisać zdrowotne skutki udaru. Obejmuje on następujące elementy:

- **utrata funkcji lub uszkodzenie struktur ciała** (*impairment*) — utrata lub nieprawidłowość psychologicznej, fizjologicznej lub anatomicznej struktury lub funkcji, manifestująca się bezpośrednimi objawami udaru, na przykład niedowładem połowicznym, niedowidzeniem, zaburzeniami czucia, lub wtórnymi następstwami udaru, między innymi przykurczami, odłężynami;
 - **ograniczenie w zakresie aktywności** (*activity limitation*) — ograniczenie lub brak możliwości realizacji czynności w sposób lub w zakresie, jaki uważany jest za prawidłowy, np. niemożność samodzielnego chodzenia, porozumiewania się czy podstawowej samoobsługi;
 - **ograniczenie w zakresie uczestniczenia** (*participation restriction*) — trudności w angażowaniu się w sytuacje życiowe oraz pełnienie funkcji społecznych stosownie do wieku, płci, pozycji społecznej i uwarunkowań społeczno-kulturowych, na przykład trudności w samodzielnym korzystaniu z publicznych środków transportu, uregulowaniu spraw w urzędzie czy w pracy zawodowej.
- Elementy te pozostają we wzajemnych relacjach oraz podlegają wpływom:
- **czynników osobniczych** (wewnętrznych), takich jak wiek, płeć, wykształcenie, dotych-

czasowe doświadczenie, decydujących o tym, jak dana osoba będzie odbierać własną chorobę/niepełnosprawność;

- **czynników środowiskowych** (zewnętrznych), takich jak postawy społeczne, przeszkody architektoniczne, system prawny i społeczny, dostęp do opieki zdrowotnej, które mogą ułatwiać lub utrudniać funkcjonowanie osobie niepełnosprawnej.

W świetle pojęć zawartych w ICF celem rehabilitacji jest osiągnięcie maksymalnych możliwości pacjenta w zakresie aktywności, uczestniczenia (pozycja i role społeczne), poprawa jakości życia oraz minimalizacja obciążenia jego opiekunów.

Korzyści z rehabilitacji po udarze

Kompleksowa rehabilitacja jest istotną składową postępowania terapeutycznego, dzięki której pacjenci osiągają poprawę funkcjonalną oraz niezależność. Rehabilitacja prowadzona przez wykwalifikowany, wielospecjalistyczny zespół od pierwszych godzin po udarze jest jednym z kluczowych elementów, które zadecydowały o sukcesie oddziałów udarowych (OU). Dzięki ich działalności zmniejszono ryzyko zgonu w ciągu roku od zachorowania (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,87; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,69–0,94), zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności (OR 0,79; 95% CI 0,68–0,90) oraz zgonu lub potrzeby opieki instytucjonalnej (OR 0,78; 95% CI 0,68–0,89) w porównaniu z innymi formami wczesnej opieki udarowej [8].

Dodatkowe korzyści przynosi wielospecjalistyczna rehabilitacja w okresie podostrym, prowadzona na oddziale rehabilitacji udarowej. W porównaniu z grupą kontrolną (bez rehabilitacji lub z mało intensywną rehabilitacją) przynosi ona dodatkowe zmniejszenie ryzyka zgonu (OR 0,6; 95% CI 0,44–0,81) i zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności (OR 0,63; 95% CI 0,48–0,63). Podgrupa osób z ciężkim udarem odnosi wprawdzie korzyści w postaci obniżenia wczesnej śmiertelności, ale nie obserwuje się w niej znaczących korzyści funkcjonalnych. Analiza dotycząca opieki na oddziałach udarowych i rehabilitacji udarowej łącznie wykazała także korzystny efekt w postaci skrócenia czasu pobytu pacjentów w szpitalu [9].

Integralnymi elementami rehabilitacji udarowej są: planowanie wypisania i wszystkie działania podejmowane w celu łagodnego i bezpiecznego przekazania pacjenta spod opieki szpitala pod opiekę zespołów środowiskowych i zapewnienia mu wsparcia w okresie przejściowym, do czasu

jego pełnej adaptacji w środowisku domowym. Działania te z jednej strony zapewniają ciągłość opieki, wiedzy i informacji, z drugiej zaś znacząco obniżają stres związany z koniecznością adaptacji do życia w warunkach zmienionych przez chorobę [10–12].

Dalsze znaczące korzyści pacjentom po udarze przynosi długofalowa, poszpitalna rehabilitacja w środowisku. Rehabilitacja środowiskowa, zarówno ambulatoryjna, jak i domowa, pozwala w pierwszym roku po udarze na zdobywanie przez chorych nowych umiejętności z zakresu samoobsługi i skutecznie ogranicza utratę tych umiejętności z czasem [13], nie obniża jednak śmiertelności i nie wpływa na występowanie powtórnych udarów ani na liczbę ponownych hospitalizacji [14].

Szczególną formą opieki środowiskowej są programy wczesnego wypisania ze wsparciem środowiskowym (ESD, *early supported discharge*) [15, 16], pierwotnie stworzone w celu szybszego zwolnienia łóżek szpitalnych. Wypisanie do domu następuje o kilka do kilkunastu dni wcześniej niż w opiece standardowej i pacjent zostaje objęty wielospecjalistycznym programem rehabilitacyjnym w domu. Program przynosi znamienne korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności (OR 0,79; 95% CI 0,64–0,97) w porównaniu z grupą poddaną standardowej opiece [17]. Różnice w efektach funkcjonalnych między tymi grupami są obserwowane nawet po 5 latach. Dodatkowo dzięki skróceniu średniego czasu pobytu w szpitalu oraz zmniejszeniu liczby ponownych hospitalizacji rozwiązanie to jest efektywne kosztowo [18]. Omawianą formą opieki mogą być objęci wybrani (30–45%) pacjenci. Największe korzyści odnoszą osoby z wyjściową umiarkowaną i lekką niepełnosprawnością (> 9 wg BI) — u tych osób poziom funkcji poznawczych nie powinien spadać poniżej 23/30 w Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (MMSE, *Mini-Mental State Examination*) — oraz pacjenci wielospecjalistycznych zespołów wyspecjalizowanych w opiece udarowej.

Opieka ESD nad chorymi po UM dynamicznie się rozwija w XXI wieku, chociaż nierównomiernie w różnych krajach. Największe doświadczenie w tej dziedzinie mają kraje skandynawskie.

Skład rehabilitacyjnego zespołu wyjazdowego zależy od potrzeb pacjenta, zasobów kadrowych i rozwiązań organizacyjnych stosowanych w danym kraju. Optymalne działania szpitalnego zespołu rehabilitacyjnego obejmują koordynację

REKOMENDACJA 1. Zorganizowana opieka udarowa

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Każdy pacjent z udarem mózgu powinien być hospitalizowany na oddziale udarowym zapewniającym kompleksową opiekę i rehabilitację	Wysoka	Silny
Pacjenci po udarze po wypisaniu ze szpitala powinni mieć dostęp do rehabilitacji środowiskowej, prowadzonej przez zespół wyspecjalizowany w opiece udarowej	Wysoka	Silny
Pacjenci z umiarkowanym i lekkim udarem powinni być objęci programem wczesnego wypisania ze wsparciem środowiskowym jako uzupełnieniem konwencjonalnej rehabilitacji szpitalnej	Średnia	Słaby
Zespół wczesnego wsparcia środowiskowego powinien być wyspecjalizowany w opiece udarowej, mieć wielospecjalistyczny charakter, a w jego skład powinni wchodzić co najmniej: pielęgniarka, fizjoterapeuta, logopeda i terapeuta zajęciowy	Niska	Silny

i realizację rehabilitacji w miejscu zamieszkania. Na podstawie dotychczasowych badań nie ulega wątpliwości, że model ESD przynosi konkretne korzyści ekonomiczne, głównie przez skrócenie pobytu chorego w szpitalu.

Zorganizowana opieka udarowa przynosi korzyści w postaci zmniejszenia: ryzyka zgonu, ryzyka zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności, odsetka osób wymagających pobytu w domu opieki oraz skrócenia łącznego czasu hospitalizacji. Rehabilitacja jest integralnym i nieodzownym elementem leczenia pacjentów po UM.

Elementy specjalistycznej rehabilitacji po udarze

W procesie rehabilitacji po UM istotną rolę odgrywają następujące elementy [1, 19, 20]:

- ciągłość opieki — od leczenia w ostrej fazie, po opiekę i rehabilitację środowiskową;
- wielospecjalistyczny zespół doświadczony w rehabilitacji po udarze i przeznaczony do opieki nad osobami po udarze;
- staranne zapobieganie oraz wczesne rozpoznawanie i leczenie chorób współistniejących i powikłań;
- wczesne wprowadzenie interwencji rehabilitacyjnych ukierunkowanych na trening celowych aktywności w celu wykorzystania maksimum potencjału pacjenta i zminimalizowania niekorzystnych następstw udaru;
- systematyczne monitorowanie postępów rehabilitacji i optymalizacja działań terapeutycznych;
- edukacja pacjenta i jego opiekunów/bliskich;
- wsparcie psychologiczne chorego i rodziny w miarę zaistniałych potrzeb;
- wczesne i kompleksowe planowanie wypisania w celu zapewnienia pacjentowi możliwie

łagodnego przejścia do środowiska, zapewnienia ciągłości opieki i stworzenia warunków do reintegracji społecznej oraz podjęcia na nowo ról społecznych.

Ciągłość opieki/rehabilitacji

Jednym z podstawowych założeń zorganizowanej specjalistycznej opieki udarowej jest zapewnienie ciągłości opieki. Rehabilitacja powinna rozpocząć się tak szybko, jak to możliwe na OU, i trwać — o ile istnieje taka potrzeba — również po powrocie pacjenta do domu. Dodatkowym ważnym elementem zapewnienia ciągłości jest płynnie zorganizowane przejście między poszczególnymi etapami opieki udarowej, a zwłaszcza właściwe planowanie wypisu ze szpitala, gwarantujące przekazanie opieki nad pacjentem instytucjom podstawowej opieki zdrowotnej lub opieki środowiskowej czy społecznej, zapewniające bezpieczeństwo i potrzebne wsparcie pacjentowi oraz jego opiekunom.

Wielospecjalistyczny zespół

Rehabilitacja powinna być prowadzona przez wielospecjalistyczny zespół rehabilitacyjny [8, 17, 21–23]. W jego skład wchodzi:

- lekarze neurologicy i specjaliści rehabilitacji medycznej;
- fizjoterapeuci;
- neuropsycholodzy;
- logopedzi;
- terapeuci zajęciowi;
- pielęgniarki;
- pracownicy socjalni [22, 24, 25].

Zespół powinien współpracować z konsultantami z innych dziedzin (ortopedą, psychiatrą, urologiem, kardiologiem, internistą), jak również z technikami zaopatrzenia ortopedycznego, die-

REKOMENDACJA 2. Wielospecjalistyczny zespół rehabilitacyjny

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Rehabilitacja poudarowa powinna być prowadzona przez wielospecjalistyczny zespół specjalistów od czasu przyjęcia pacjenta na pododdział udarowy	Wysoka	Silny
Członkowie zespołu powinni na bieżąco wymieniać się informacjami i opiniami o pacjentach. W okresie podostrym na oddziale rehabilitacji co najmniej raz w tygodniu spotykać się na formalnym posiedzeniu, podczas którego omawiane są problemy pacjentów, wyznaczane cele, monitorowane postępy i planowane wypisy	Średnia	Silny
Członkowie zespołu powinni systematycznie brać udział w szkoleniach i specjalistycznych programach edukacyjnych	Niska	Silny
Pacjent i rodzina powinni być możliwie wcześniej, aktywnie włączani w proces rehabilitacji	Wysoka	Silny

REKOMENDACJA 3. Monitorowanie postępów rehabilitacji

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Pacjent powinien być systematycznie oceniany za pomocą wystandaryzowanych skal w celu określenia stopnia uszkodzenia i oceny stanu funkcjonalnego	Niska	Silny

tetykiem, wolontariuszami oraz — w zależności od potrzeb — z innymi osobami.

Zespół powinien się systematycznie spotykać w celu wyznaczania celów i monitorowania postępów rehabilitacji pacjentów. Jego członkowie powinni regularnie brać udział w szkoleniach i dostosowywać praktykę do aktualnego stanu wiedzy. Należy dążyć do wczesnego aktywnego włączania pacjenta i rodziny w proces rehabilitacji [22].

Monitorowanie postępów rehabilitacji

Istotnym elementem rehabilitacji jest systematyczna, porównywalna i obiektywna ocena jej skuteczności, pozwalająca na ewentualną modyfikację celów i oddziaływań terapeutycznych [26]. Taka ocena jest również konieczna, aby stwierdzić, czy pacjent jest w okresie poprawy neurologicznej i funkcjonalnej, czy też jego rehabilitacja osiągnęła *plateau*, czyli poziom stabilizacji. Ocenie należy poddać wszystkie wymienione elementy:

- uszkodzenie układu nerwowego określane według najczęściej zalecanej skali — NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*);
- stan funkcjonalny, na przykład według BI (FIM, *Functional Independence Measure*);
- niepełnosprawność, na przykład według skali Rankina.

Ponadto po wypisaniu ze szpitala wskazane jest dokonanie oceny jakości życia na przykład

według skali SF-36 (*Short Form Health Survey*) lub S.A.-SIP 30 (*Stroke-Adapted 30-Item Version of the Sickness Impact Profile*).

Edukacja pacjenta i jego rodziny/opiekunów

Zgodnie z definicją WHO „rehabilitacja jest procesem, który ma na celu umożliwienie osobom niepełnosprawnym osiągnięcie i utrzymanie optymalnego poziomu funkcjonowania w sferze fizycznej, zmysłowej, intelektualnej i społecznej. Rehabilitacja dostarcza osobom niepełnosprawnym narzędzi potrzebnych do osiągnięcia niezależności i samostanowienia” — jest więc z założenia procesem edukacyjnym [7].

Dostarczanie informacji o chorobie (w tym o przyczynach, czynnikach ryzyka, leczeniu, profilaktyce wtórnej i rokowaniu) i rehabilitacji pacjentowi oraz jego opiekunom jest jednym z kluczowych elementów/wymogów opieki na OU. Bardzo istotne jest, aby zakres informacji był dostosowany do indywidualnych potrzeb i czasu od zachorowania, a informacja powinna być dostarczana przez poszczególnych członków zespołu udarowego w spójny sposób.

W badaniach naukowych wskazuje się, że aktywne dostarczanie informacji pacjentom i ich opiekunom zwiększa ich wiedzę dotyczącą udaru i wskaźniki satysfakcji oraz redukuje wskaźniki depresji (HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*) [27].

REKOMENDACJA 4. Edukacja pacjenta i opiekunów

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Pacjenci po UM i ich opiekunowie powinni otrzymywać informacje dotyczącą UM i rehabilitacji	Średnia	Słaby
Informacje powinny być rutynowo dostępne dla pacjentów oraz ich opiekunów i oferowane im w aktywny sposób	Niska	Silny
Informacja powinna być dostosowana zakresem i formą do potrzeb i możliwości danego pacjenta oraz jego rodziny. Należy sprawdzać jej zrozumienie i powtarzać ją, o ile istnieje taka potrzeba	Niska	Słaby

UM — udar mózgu

Proces rehabilitacji

Cele rehabilitacji po udarze zmieniają się w zależności od etapu choroby. W najwcześniejszym okresie — na OU — rehabilitacją powinni być objęci wszyscy pacjenci [1], a jej celem jest głównie ograniczenie powikłań i wtórnych następstw udaru oraz unieruchomienia. Niektóre z tych powikłań, jak zapalenie płuc, zakrzepica żylna i zatorowość płucna, mogą być groźne dla życia, a odleżyny, przykurcze, zespoły bólowe i inne mogą powodować dalsze ograniczenie sprawności lub opóźnienie momentu wypisania z OU lub utrudniać podjęcie bardziej intensywnej rehabilitacji.

Po ustabilizowaniu stanu medycznego we wczesnym i podostrym okresie udaru u pacjentów, u których zaburzenia neurologiczne nie wycofały się całkowicie, proponuje się specyficzny trening w zakresie uszkodzonej funkcji, którego zasadniczym celem jest jej odtworzenie w możliwie najbardziej pełny sposób. Ważną rolę w tym procesie odgrywa plastyczność mózgu. W ostatnich latach zgromadzono wiele dowodów naukowych potwierdzających, że plastyczność mózgu dorosłego człowieka jest w szczególny sposób uruchamiana przez uszkodzenie i może być intensyfikowana i ukierunkowana przez szeroko rozumiany trening [28–32]. Nie można wystarczająco precyzyjnie przewidzieć, u których chorych i w jakim stopniu uda się odtworzyć uszkodzoną funkcję, dlatego we wstępnym okresie wszystkich pacjentów traktuje się tak, jak gdyby mieli ją w pełni odzyskać. Później, kiedy mimo interwencji rehabilitacyjnej utracone funkcje nie powracają, zadaniem rehabilitacji jest wypracowanie mechanizmów i strategii kompensacyjnych, umożliwiających adaptację do funkcjonowania mimo przetrwałych objawów neurologicznych.

Zasadniczymi elementami procesu rehabilitacji po udarze są:

- wstępna ocena — na poziomie struktury i funkcji oraz funkcjonowania; identyfikacja sprzyjających i niesprzyjających czynników;

- wyznaczenie celu — powinien on być: specyficzny, mierzalny, realistyczny, określony w czasie i uzgodniony z pacjentem, najlepiej wyznaczony na poziomie jego aktywności i udokumentowany na piśmie;
- interwencja rehabilitacyjna — zakresem i intensywnością dostosowana do potrzeb i możliwości pacjenta oraz wyznaczonego celu;
- ponowna ocena — ocena realizacji celu oraz skuteczności podjętych interwencji.

Diagnoza rehabilitacyjna to jeden z najistotniejszych elementów procesu rehabilitacji, który determinuje jego dalsze etapy. Pełna diagnoza rehabilitacyjna wymaga współpracy wielospecjalistycznego zespołu. Ma ona na celu ocenę charakteru i zakresu zaburzeń oraz wyjaśnienie ich mechanizmu, określenie zachowanych funkcji i umiejętności oraz ustalenie rokowania. Rozpoznanie powinno się przyczynić do zrozumienia obserwowanych zaburzeń, perspektywy pacjenta oraz identyfikacji wszystkich czynników, które mogą mieć pozytywny lub negatywny wpływ na proces rehabilitacji i późniejsze funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie, na przykład rodzaj uszkodzenia mózgu, choroby towarzyszące, osobowość przedchorobowa, funkcjonowanie przed zachorowaniem, wiek, stan emocjonalny, zawód, sytuacja socjalna i rodzinna [22].

Wyznaczenie celu rehabilitacji spełniającego wymienione kryteria jest kolejnym, niezwykle istotnym elementem procesu rehabilitacji i ważnym wykładnikiem współpracy w zespole rehabilitacyjnym. Wyznaczenie jasnego celu — zrozumiałego dla wszystkich członków zespołu — nadaje procesowi rehabilitacji przejrzystą strukturę. Włączenie pacjenta w ten proces powinno nastąpić jak najwcześniej po wystąpieniu udaru i stanowi jeden z elementów interwencji edukacyjnej [27]. Co ważne, włączenie pacjenta w proces wyznaczania celu pozwala upewnić się, że pacjent rozumie i akceptuje cele terapii.

Pozwala to też uniknąć sytuacji, w której pacjent ma nierealistyczne oczekiwania wobec zespołu.

Dobrze wyznaczony cel rehabilitacji powinien być określony w czasie. W naturalny sposób wskazuje on wtedy termin ponownej oceny pacjenta. Dostarcza ona informacji zwrotnej zarówno zespołowi, jak i pacjentowi o efektach osiągniętych w czasie danego cyklu rehabilitacyjnego. W interesie wszystkich osób zaangażowanych w rehabilitację jest, aby omawiane cykle nie były zbyt długie.

Rehabilitacja na oddziale udarowym

W początkowej fazie udaru wszyscy pacjenci powinni być objęci wczesną rehabilitacją [1]. Zarówno rozpoczęcie rehabilitacji, jak i wstępne określenie metod jej realizacji powinny nastąpić tak wcześnie po wystąpieniu udaru, jak tylko jest to możliwe [7, 13, 18].

Optymalny czas rozpoczęcia oraz intensywność wczesnej rehabilitacji nie są ustalone. Stosowane terminy „wczesna rehabilitacja” i „wczesne uruchamianie” po udarze do tej pory nie zostały jednoznacznie zdefiniowane. Termin „uruchamianie” jest wykorzystywany jako określenie aktywności fizycznej zainicjowanej przez pacjenta lub przez personel, niezależnie od pozycji ciała. Określenie „wczesna” zwykle oznacza rozpoczęcie rehabilitacji w ciągu 24 h od zachorowania. W wieloośrodkowym badaniu AVERT (*A Very Early Rehabilitation Trial after stroke*), którego wyniki zostały opublikowane w 2015 roku, pojęcie definiowane jako bardzo wczesne uruchamianie (VEM, *very early mobilization*) oznaczało 3-krotnie większą aktywność pacjenta poza łóżkiem (siedzenie, stanie lub chodzenie) w ciągu 24 h od wystąpienia udaru niż w postępowaniu standardowym. Wyniki tego badania wykazały, że VEM miało związek z redukcją korzystnego rokowania po 3 miesiącach od udaru [33]. W innych badaniach nie potwierdzono tych wyników. W badaniu SEVEL (*Stroke and Early Vertical positioning*) we Francji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, choć zaobserwowano niewielki pozytywny efekt wczesnego sadzania (15–60 min) w ocenie za pomocą BI [34]. W innym badaniu odnotowano także znaczną poprawę sprawności w okresie 12-miesięcznej obserwacji u pacjentów, którzy otrzymali bardzo wczesną rehabilitację [35], oraz stwierdzono, że VEM dodana do standardowej opieki i rozpoczęta w ciągu 24 h po UM wiąże się z lepszym funkcjonowaniem w zakresie zdolności

do wykonywania czynności życia codziennego po 3 miesiącach obserwacji [36].

Wśród ekspertów oraz w wielu wytycznych nadal panuje przekonanie, że wczesne uruchamianie jest korzystne, a nie szkodliwe dla osób z udarem niedokrwiennym i krwotocznym. Nie wykazano bowiem jednoznacznie, aby wczesne uruchamianie (< 24 h) pacjentów z udarem niedokrwiennym lub krwotocznym wiązało się z pogorszeniem wyników ich leczenia [37–39].

Początkowa faza usprawniania powinna być prowadzona w ramach OU lub innego oddziału, na którym aktualnie leczona jest osoba po udarze. Opieka rehabilitacyjna powinna być zapewniona w takim zakresie, jaki jest potrzebny pacjentowi do odzyskania sprawności, zwłaszcza że badania kliniczne dostarczają coraz więcej dowodów na to, że intensywność ćwiczeń korzystnie wpływa na stan funkcjonalny pacjentów [40–42].

Proces rehabilitacji w momencie wypisania z OU powinien być zakończony ponowną oceną czynnościową i kwalifikacją pacjenta do dalszego, najbardziej dla niego odpowiedniego postępowania usprawniającego. Optymalny czas usprawniania pacjenta po UM to pierwsze 3–6 miesięcy od momentu zachorowania, dlatego powinno się dążyć do maksymalnego wykorzystania tego czasu. Niemniej pacjenci w późniejszych okresach również odnoszą istotne korzyści z udziału w programie rehabilitacyjnym, pod warunkiem że jest on intensywny i nakierowany na konkretne cele funkcjonalne.

Kwalifikacja do rehabilitacji poza OU

Przystępując do kwalifikacji, należy udzielić odpowiedzi na kilka pytań:

- czy pacjent ma zaburzenia neurologiczne wymagające postępowania rehabilitacyjnego? Jeżeli nie, to nie wymaga dalszej rehabilitacji;
- czy stan ogólny pacjenta jest dostatecznie stabilny? Należy ocenić wydolność układu krążenia i oddechowego oraz wątroby i nerek, czy nadciśnienie tętnicze jest właściwie leczone, czy pacjent ma wyrównaną glikemię oraz czy nie ma aktywnego procesu zapalnego. Jeżeli odpowiedź na to pytanie jest negatywna, to należy odroczyć dalszą kwalifikację do czasu poprawy stanu ogólnego;
- czy pacjent jest w stanie, przynajmniej częściowo, uczyć się i brać czynny udział w procesie rehabilitacji? Jeżeli chory nie może temu sprostać, to należy wypisać go do domu lub rozważyć umieszczenie go w ośrodku opiekuńczym

REKOMENDACJA 5. Rehabilitacja na oddziale udarowym (OU)

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Rehabilitacja czynna powinna być rozpoczęta tak szybko, jak to możliwe; natychmiast po uzyskaniu stabilizacji stanu ogólnego pacjenta	Średnia	Silny
Nie ma dowodów na szkodliwość wczesnego uruchamiania (< 24 h), w tym pionizacji, u pacjentów z udarem, zarówno niedokrwiennym, jak i krwotocznym	Średnia	Silny
Bardzo intensywne, wczesne uruchamianie w ciągu pierwszych 24 h nie jest zalecane	Wysoka	Silny
Pacjent powinien mieć zapewnioną opiekę rehabilitacyjną w takim zakresie i o takiej intensywności, jaka jest potrzebna do odzyskania sprawności i powrotu do stanu funkcjonalnego sprzed zachorowania lub do zaadaptowania się i uzyskania optymalnego poziomu niezależności	Średnia	Silny

REKOMENDACJA 6. Rehabilitacja środowiskowa i zawodowa

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Należy dążyć do stworzenia wielospecjalistycznych zespołów rehabilitacji środowiskowej wyspecjalizowanych w opiece udarowej. Takie zespoły, działające lokalnie, powinny przejmować opiekę nad pacjentami wypisywanymi z oddziału udarowego i rehabilitacji udarowej, potrzebującymi tego typu opieki	Wysoka	Silny
Należy dążyć do stworzenia programów rehabilitacji zawodowej dla pacjentów, u których możliwy jest powrót do pracy	Niska	Słaby

do czasu spodziewanej poprawy umożliwiającej aktywny udział w rehabilitacji.

Jeżeli pacjent wypisywany z OU spełnia wszystkie następujące warunki: 1) ma objawy neurologiczne powodujące znaczące ograniczenie aktywności; 2) jego stan ogólny jest stabilny; 3) ma względnie zachowaną zdolność uczenia; 4) toleruje pozycję siedzącą z podparciem, to istnieją następujące możliwości dalszego usprawniania:

- w warunkach stacjonarnych:
 - na oddziale rehabilitacji neurologicznej,
 - na oddziale rehabilitacji ogólnoustrojowej;
- w warunkach ambulatoryjnych:
 - na oddziale dziennym,
 - w poradni rehabilitacyjnej;
- w warunkach domowych.

U pacjentów leżących, którzy w momencie wypisania z OU nie tolerują pozycji siedzącej, nie występuje zazwyczaj znacząca poprawa funkcjonalna pod wpływem rehabilitacji. Istnieją jednak dowody na to, że rehabilitacja u tych pacjentów przynosi efekty w postaci redukcji śmiertelności i odsetka osób wymagających opieki instytucjonalnej. Dlatego decyzja dotycząca przyjęcia na oddział rehabilitacyjny powinna być podejmowana indywidualnie. Dyskwalifikacja do rehabilitacji szpitalnej we wczesnym okresie nie powinna nieodwołalnie zamykać pacjentowi drogi do rehabilitacji szpitalnej w późniejszym okresie, po uzyskaniu poprawy.

Do rehabilitacji ambulatoryjnej powinni być kwalifikowani pacjenci z niewielkim deficytem neurologicznym. Muszą być oni jednak dostatecznie samodzielni lub mieć opiekunów, aby regularnie dojeżdżać na zajęcia rehabilitacyjne.

Wczesną rehabilitację poudarową można również skutecznie prowadzić w warunkach domowych. Osoby z umiarkowaną i lekką niepełnosprawnością powinny być objęte programem ESD zapewnionym przez wielospecjalistyczny udarowy zespół środowiskowy [17, 43]. Taka forma opieki przynosi pacjentom z umiarkowaną i lekką niepełnosprawnością dodatkowe korzyści w postaci redukcji śmiertelności i poprawy w zakresie aktywności, w porównaniu z grupą rehabilitowaną szpitalnie [17]. Pozostałych chorych należy rehabilitować w warunkach stacjonarnych.

Czas trwania i intensywność rehabilitacji

Dłuższy czas i intensywność rehabilitacji wiążą się ze zwiększeniem efektów funkcjonalnych [40, 44–46]. Wydaje się, że istnieje zależność efektu od dawki [26, 40, 41]. W przypadku wielu funkcji obserwowano dodatkowe korzyści przy zwiększeniu intensywności treningu nawet do kilku godzin dziennie. Proces rehabilitacji powinien trwać dłużej, dopóki obserwuje się obiektywny wskaźnik poprawy, zdefiniowany przez postęp odnotowany w kolejnych zobiektywizowanych ocenach. Jeśli nie ma dalszej poprawy, to należy zmienić cel lub

REKOMENDACJA 7. Poudarowa opieka pielęgniarska

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Pacjenci po udarze w trakcie pobytu w szpitalu powinni być objęci 24-godz. opieką pielęgniarską	Niska	Silny

metodykę usprawniania lub rozważyć odstąpienie od jego kontynuacji.

Rehabilitacja po udarze — interwencje specjalistyczne

Opieka pielęgniarska

Właściwa opieka pielęgniarska jest jednym z fundamentów koncepcji zarówno OU, jak i całej zorganizowanej opieki udarowej. Zadania pielęgniarki na OU i/lub w zespole rehabilitacji poudarowej obejmują opiekę w sensie fizycznym, psychicznym i poznawczym oraz wsparcie emocjonalne zarówno pacjenta, jak i jego rodziny [26]. Do zadań pielęgniarki w zorganizowanej opiece udarowej należy:

- monitorowanie czynności życiowych i umiejętność reagowania w stanach nagłych;
- przesiewowa diagnostyka dysfagii;
- pielęgnacja chorych i zapobieganie powikłaniom w postaci niedożywienia, odwodnienia, odleżyn, przykurczy i innych;
- pomoc w podstawowych czynnościach życia codziennego;
- wspomaganie procesu przeniesienia efektów rehabilitacji z warunków ćwiczeń do prawdziwych sytuacji codziennych przez ograniczanie bezpośredniej pomocy udzielanej pacjentom w codziennych sytuacjach oraz umożliwienie zaplanowania, przeprowadzenia i zakończenia samodzielnie podjętych czynności;
- wdrażanie w życie zaleceń zespołu rehabilitacyjnego;
- udzielanie informacji i wsparcia psychologicznego pacjentom i rodzinom;
- edukacja pacjentów i ich rodzin w zakresie umiejętności pielęgnacyjnych i czynności życia codziennego.

Pielęgniarka w szpitalu odgrywa ważną rolę w zespole rehabilitacyjnym, ponieważ ma największy kontakt z pacjentem i dzięki temu największe możliwości oddziaływania na niego. Dobre wykształcenie i zaangażowanie w pracę pielęgniarki powoduje, że interwencja rehabilitacyjna w szpitalu nie ogranicza się tylko do formalnych godzin terapii, ale rozciąga się na większość doby.

Złożone problemy pacjentów po udarze na różnych etapach od zachorowania wymagają od pielęgniarki szczególnego przygotowania i wielu umiejętności. Specyfika pracy pielęgniarki na OU i rehabilitacji udarowej jest przyczyną większego niż na innych oddziałach szpitalnych zapotrzebowania etatowego w tej grupie zawodowej [47, 48].

Fizjoterapia

Fizjoterapia jest sprawdzoną i skuteczną formą leczenia pacjentów po UM [49–53]. Deficyt ruchowy może być niwelowany bezpośrednio przez leczenie ruchem przy czynnym udziale pacjenta. Bierne oddziaływanie ruchowe i fizykalne ma istotne znaczenie w zapobieganiu i leczeniu potencjalnych powikłań. Fizjoterapia nigdy nie może być stosowana kosztem ograniczania zabiegów kinezyterapii. Ma ona jedynie wartość uzupełniającą.

Dotychczasowy stan wiedzy medycznej pozwala przyjąć następujące uzasadnienia dla fizjoterapii pacjentów po UM:

- fizjoterapia prowadzi do obniżenia wczesnej i późnej śmiertelności po UM [54, 55];
- w przypadku pacjentów unieruchomionych w łóżku, fizjoterapia prowadzona w niepełnym zakresie lub jej brak zwiększają ryzyko wtórnych powikłań — przede wszystkim zakrzepowo-zatorowych, zapalnych i innych powikłań we wszystkich układach [56–58].

Fizjoterapię musi poprzedzać ocena stanu ruchowego pacjenta oraz określenie najważniejszych celów leczenia. Program fizjoterapii powinien podlegać zmianom w zależności od aktualnego stanu pacjenta oraz osiąganych wyników leczenia [29, 59].

Cele fizjoterapii należy dostosować do potrzeb pacjentów oraz zawsze ukierunkowywać na doskonalenie funkcji praktycznych:

- maksymalne odtworzenie lub kompensację utraconych zdolności ruchowych [59, 60];
- dążenie do zmniejszenia wszystkich zaistniałych u pacjenta zaburzeń, czyli:
 - podstawowych czynności życiowych, takich jak żucie i połykanie, wentylacja płuc, czynność zwieraczy,

- podstawowych funkcji ruchowych, takich jak zmiana pozycji podczas leżenia i siadania, ruchów w pozycji siedzącej, wstawanie, utrzymywanie pozycji stojącej, aktywność w pozycji stojącej i tzw. funkcjonalność chodu,
- selektywnych ruchów wszystkich części ciała,
- subtelnych ruchów, takich jak precyzyjne ruchy ręki, i innych, których brak ogranicza pacjentowi pracę zawodową, kontakty z otoczeniem, używanie przedmiotów, korzystanie ze środków komunikacji, aktywne spędzanie czasu wolnego itp.;
- bardziej złożonych czynności ruchowych spowodowanych nie tylko niedowładem wynikającym z uszkodzenia pierwszorzędowej kory ruchowej, ale takimi deficytami jak apraksja, zespół zaniedbywania połówiczego, zaburzenie schematu ciała i inne.
- ograniczanie niekorzystnych następstw i łagodzenie zaburzeń ruchowych, takich jak spastyczność, wiotkość, dystonia, balizm, atetoz, drżenie, dyskinezy, kloniczne odruchy, hipokinezja, hiperkinezja oraz zaburzenia równowagi;
- niwelowanie powikłań, takich jak ból, oraz wynikających z unieruchomienia — na przykład powikłania oddechowe, przykurcze, osteoporoza, nadmierne rozciągnięcie więzadeł i torebek stawowych, stany zapalne tkanek, oraz zapobieganie ich powstaniu.

Wskazane jest, aby reedukacja ruchowa pacjenta odbywała się głównie w pozycjach wysokich — w pozycji siedzącej i stojącej. Jeśli to możliwe, należy unikać ćwiczeń w pozycji leżącej (szczególnie w pierwszym okresie choroby) [59, 61, 62]. Zintegrowana czuciowo-ruchowa stymulacja pacjenta powinna być wykonywana bezpośrednio przez terapeutę, wykorzystanie specjalistycznej aparatury zaś może stanowić tylko jej uzupełnienie. Prowadzenie fizjoterapii nie powinno się wywoływać dodatkowego bólu u pacjenta.

Należy jak najwcześniej informować pacjenta o istocie fizjoterapii oraz włączać do współpracy jego rodzinę i opiekunów. Stały (24-godź.) pobyt pacjenta na oddziale sprawia, że szczególną rolę w stymulacji ruchowej odgrywa personel pielęgniarski. Proces fizjoterapii musi się zawsze opierać na podstawowych zasadach dotyczących efektywnego uczenia (np. motywowanie pacjenta, systematyczność, stopniowanie trudności, wzmacnianie pożądanых reakcji), a za prawidłowy przebieg fizjoterapii odpowiada fizjoterapeuta [60, 63].

Terapia zajęciowa

Terapia zajęciowa jest odrębną, ważną składową rehabilitacji. Stanowi ona pośrednie ogniwo między swoistymi zabiegami fizjoterapeutycznymi, samodzielnością, aktywnością i pracą zawodową. Terapia zajęciowa jest swoistą formą terapii, w której pacjent jest angażowany w złożone celowe aktywności związane z codziennym życiem, rozrywką czy pracą. Ma ona szczególne znaczenie w procesie rehabilitacji, ponieważ jej celem jest wykorzystanie w codziennych sytuacjach życiowych umiejętności zdobytych podczas rehabilitacji oraz uniezależnienie się pacjenta od pomocy innych osób. Pacjentom często łatwiej zrozumieć sens i cel terapii zajęciowej niż fizjoterapii oraz aktywnie się zaangażować w proces usprawniania. Jest to szczególnie istotne u osób przewlekle chorych i wymagających długotrwałego usprawniania, tak jak w przypadku chorych po UM [64]. Terapia zajęciowa powinna być realizowana przez wykształconych terapeutów zajęciowych, często przy współudziale specjalistów innych dziedzin. Zajęcia z pacjentem należy rozpoczynać jeszcze w sali chorych w postaci tzw. terapii przyłóżkowej w celu poprawienia samodzielności pacjenta, a w miarę poprawy sprawności należy je kontynuować w pracowni terapii zajęciowej oraz w warunkach ambulatoryjnych i w domu.

Obszary wchodzące w zakres terapii zajęciowej są bardzo rozległe, a w związku z tym niezmiennie ważne. Jej celem jest nauka i uzyskanie w możliwie największym stopniu umiejętności w zakresie:

- higieny, łącznie z higieną jamy ustnej, kąpieli i obsługi w toalecie;
- ubierania się;
- spożywania posiłków;
- funkcjonalnej komunikacji i społecznej aktywności;
- samodzielnego przyjmowania leków;
- reakcji na zagrożenie i postępowania w razie nagłego zdarzenia;
- korzystania z wolnego czasu;
- prowadzenia domu, zarządzania finansami, opieki nad innymi;
- percepcji wzrokowej oraz ruchu — kontroli ruchowej i równowagi oraz koordynacji ruchowej;
- uwagi, rozwiązywania problemów, krytycyzmu;
- pokonywania trudności, wykorzystywania czasu;
- umiejętności zawierania i utrzymywania kontaktów międzyludzkich.

Główną uwagę należy jednak zwrócić na jak największe usamodzielnienie pacjenta w zakresie

REKOMENDACJA 8. Fizjoterapia po udarze mózgu (UM)

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Pacjent powinien być objęty indywidualną fizjoterapią jak najwcześniej po wystąpieniu UM — najlepiej już w 1. dobie hospitalizacji — niezależnie od patomechanizmu udaru (udar krwotoczny, udar niedokrwienny)	Wysoka	Silny
Fizjoterapeuci nie powinni ograniczać swojej interwencji do jednej koncepcji czy metody, ale powinni dobierać środki terapeutyczne najbardziej przydatne dla danego pacjenta	Niska	Silny
W początkowym okresie fizjoterapii wszyscy pacjenci powinni być traktowani tak, jakby mieli w pełni odzyskać utracone funkcje	Niska	Silny
Chorzy nieprzytomni oraz z nasilonym niedowładem lub porażeniem muszą mieć zapewnioną fizjoterapię obejmującą: • zmiany pozycji w łóżku ($\geq$ co 2–3 h, z poprawnym ułożeniem wszystkich części ciała) • bierne obracanie na boki i brzuch, bierne sadzanie i stawanie • ruchy bierne we wszystkich stawach • układanie kończyn w neutralnych pozycjach stawów oraz takich, które zapobiegają zastojowi żylnemu i limfatycznemu	Niska	Silny
Pacjenci przejawiający minimalną zdolność do współpracy, nawet przy bardzo dużym deficycie ruchowym, powinni być stymulowani do samodzielnej i prawidłowej aktywności ruchowej	Niska	Silny
Karmienie wszystkich chorych w okresie ostrym powinno się odbywać w pozycji siedzącej	Niska	Silny
Konieczne jest prowadzenie treningu tlenowego w celu poprawy wydolności krążeniowo-oddechowej; zaleca się ocenę wydolności krążeniowo-oddechowej przed podjęciem terapii i po jej zakończeniu	Niska	Silny
Pacjenci z dużym deficytem neurologicznym wymagający częściowej lub całkowitej pomocy drugiej osoby, ale spełniający kryteria uczestnictwa w podstawowym programie rehabilitacyjnym oraz dysponujący zbliżoną do prawidłowej tolerancją wysiłku fizycznego mogą być kwalifikowani do tzw. intensywnego programu, obejmującego minimum 3 h ćwiczeń dziennie	Niska	Silny
Fizjoterapia po UM jest procesem ciągłym, co oznacza między innymi, że powinna być prowadzona kilkakrotnie w ciągu dnia (z uwzględnieniem potrzeb i możliwości pacjenta)	Niska	Silny
Intensywny, powtarzany trening zadaniowy zaleca się wszystkim pacjentom z ograniczeniem sprawności chodu po UM	Wysoka	Silny
Ruch i uzyskane możliwości ruchowe pacjenta powinny być natychmiast włączone w czynności dnia codziennego	Niska	Silny
Pacjentowi na odpowiednim etapie fizjoterapii należy zapewnić zaopatrzenie ortopedyczne i w sprzęt pomocniczy	Niska	Silny
U pacjentów po UM z opadaniem stopy oraz niestabilnością stawu skokowego powinna być stosowana orteza obejmująca stopę i staw skokowy w celu poprawy wzorca i sprawności chodu	Średnia	Silny
Szyny i łuski nie są rutynowo zalecane w celu poprawy funkcji ruchowych kończyny górnej	Niska	Słaby

czynności codziennych, mimo istniejącej dysfunkcji narządu ruchu oraz zaburzeń poznawczo-behawioralnych, a w niektórych przypadkach — wypracowanie umiejętności zastępczych [65]. W zależności od stopnia utraty czucia i ruchu w danej połowie ciała pacjent po UM staje się pod względem funkcjonowania jednoręczny, dlatego należy zdecydować, czy uczyć go kompensacyjnych jednoręcznych technik i/lub zastosować urządzenia pomocnicze, aby wykonywać czynności przydatne w codziennym życiu.

Wykazano, że terapia zajęciowa przyczynia się do wzrostu samodzielności w zakresie czynności życia codziennego zarówno u pacjentów rehabilitowanych w szpitalu, jak i po wypisaniu ze szpitala, w środowisku. Kontynuacja terapii zajęciowej w środowisku pozwala na dłuższe utrzymanie zdobytych sprawności w porównaniu z grupą kontrolną [13, 65]. Brak jednak szerszych badań, które pozwoliłyby na określenie wybranej, optymalnej metody pracy w ramach terapii zajęciowej. Za planowanie oraz przebieg terapii zajęciowej odpowiada terapeuta zajęciowy.

REKOMENDACJA 9. Terapia zajęciowa po udarze mózgu (UM)

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Wszyscy pacjenci, którzy nie są samodzielni w zakresie podstawowych czynności dnia codziennego powinni być objęci terapią zajęciową w szpitalu, dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta	Wysoka	Silny
Dla pacjentów po UM jest zalecany indywidualny trening czynności dnia codziennego w środowisku	Średnia	Słaby
Terapia zajęciowa z uwzględnieniem zmiany pracy zawodowej jest właściwa dla osób po UM rozważających powrót do aktywności zawodowej	Niska	Słaby

Osoby po UM w wieku poniżej 65 lat szczególnie powinny mieć zapewnioną dostępność do nowocześnie prowadzonej terapii zajęciowej z uwzględnieniem ich zawodu, przystosowania do ewentualnej zmiany pracy i ułatwienia uzyskania zatrudnienia [66, 67]. Duże znaczenie w zachęcaniu osób po udarze do podjęcia pracy ma rehabilitacja zawodowa. Powrót do pracy takich osób będących w wieku aktywności zawodowej przyczynia się do wzrostu jakości ich życia, a możliwość podjęcia pracy stanowi optymalne zwieńczenie efektów rehabilitacji oraz niesie istotne korzyści, nie tylko dla pracownika, ale również dla pracodawcy i całego społeczeństwa [67–72].

Rehabilitacja osób z poudarowymi zespołami poznawczo-behawioralnymi

Udar może spowodować zaburzenia funkcji mózgu, których celem jest regulacja zachowania, czyli funkcji behawioralnych (*behaviour* — zachowanie). W starszej terminologii nazywano je wyższymi czynnościami nerwowymi. Do tej grupy zalicza się funkcje poznawcze, wykonawcze (kontrolno-zarządzające) oraz emocjonalno-afektywne.

Zaburzenia w sferze zachowania upośledzają pacjenta niejednokrotnie bardziej niż objawy czuciowo-ruchowe, ponieważ zaburzają umysłowe, komunikacyjne i emocjonalne współdziałanie z otoczeniem. Ograniczają również samodzielne funkcjonowanie w codziennych aktywnościach, utrudniają uczestnictwo w różnych formach życia społecznego i zaburzają odgrywanie podstawowych ról społecznych. Wynikają one z uszkodzenia określonych struktur mózgowych, które regulują różne aspekty celowego, świadomego zachowania, zatem nie zależą od woli pacjenta.

Terapia zaburzeń szeroko rozumianej sfery zachowania pacjenta po udarze, najczęściej prowadzona przez neuropsychologów, jest ważnym elementem rehabilitacji neurologicznej. Nie wszyscy pacjenci jej potrzebują, ale u niektórych

właśnie ten typ terapii jest najistotniejszy. Przykładowo są to pacjenci z uszkodzeniami struktur skroniowych, przedczołowych, asocjacyjnych części kory ciemieniowej i potylicznej.

W zakres oddziaływań składających się na rehabilitację neuropsychologiczną wchodzi: terapia zaburzeń poznawczych (często nazywana rehabilitacją poznawczą), terapia poudarowych zaburzeń emocjonalno-osobowościowych i wykonawczych (zarządczo-kontrolnych wobec zachowania celowego), a także readaptacja społeczna (w późniejszym etapie zdrowienia) [73].

Zespoły ogniskowe zaburzeń funkcji poznawczych wymagające terapii to:

- **afazja** — zaburzenia językowe o różnym obrazie klinicznym najczęściej powodowane uszkodzeniem dominującej półkuli mózgu (zaburzenia mogą dotyczyć tworzenia oraz rozumienia wypowiedzi językowych, a w afazji ruchowej również motorycznych programów mowy). W zespole afazji występuje aleksja (zaburzenia czytania) i agrafia (zaburzenia pisania);
- **akalkulia** — zaburzenia posługiwania się liczbami i operacji arytmetycznych;
- **zespół zaniedbywania jednostronnego** (zaburzenia w zakresie uwagi przestrzennej), czyli ograniczenie wykrywania i reagowania na bodźce pochodzące z części przestrzeni osobowej i pozaosobowej (przeciwstronnej do uszkodzenia półkulowego);
- **agnozja wzrokowa (apercepcyjna i asocjacyjna)** — trudności w rozpoznawaniu złożonych informacji wzrokowych, które nie wynikają z zaburzeń obwodowych mechanizmów sensorycznych ani innych poznawczych zaburzeń będących skutkiem uszkodzenia mózgu;
- **apraksja** — poznawczy deficyt wyuczonych, celowych działań ruchowych niebędący wynikiem uszkodzenia dróg ruchowych (m.in. zaburzenia posługiwania się narzędziami, gry na instrumentach, stosowania i rozumienia symbolicznych gestów);

- **amnezja** — względnie wybiórcze zaburzenie systemów pamięciowych niewynikające z otępienia ani zaburzeń świadomości;
- **zaburzenia przestrzenne** — zaburzenia czynnika przestrzennego istotnego w regulacji różnych zachowań powodujące na przykład zaburzenia konstruowania, orientacji topograficznej, operacji na liczbach itp.;
- **aleksja (bez objawów afazji)** — trudności w rozpoznawaniu, wypowiadaniu oraz rozumieniu słów pisanych [74].

Terapia zaburzeń funkcji wykonawczych

Leczenie zaburzeń funkcji wykonawczych dotyczy nieprawidłowości w zakresie:

- inicjowania i organizowania celowego, świadomego zachowania z przewidywaniem jego skutków;
- zdolności hamowania reakcji popędowych, impulsywnych, społecznie nieakceptowanych;
- kontrolowania własnego zachowania i korygowania błędów;
- elastycznego dostosowywania zachowania do zmieniających się warunków otoczenia;
- rozwiązywania nowych problemów;
- samoświadomości, czyli wglądu we własne funkcjonowanie, w tym dostrzeganie objawów chorobowych.

Wymienione zaburzenia występują zwykle przy incydentach naczyniowych uszkodzających tak zwane systemy przedczołowe (obszar gałęzi czołowych tętnicy środkowej oraz tętnicy przedniej mózgu) [75].

Terapia zaburzeń emocjonalnych i zachowań afektywnych

Udar mózgu może być przyczyną powstawania zaburzeń emocji i afektu, które powinny być objęte profesjonalną diagnostyką i leczeniem. Wynikają one zarówno z uszkodzenia struktur mózgowych regulujących omawiane funkcje, jak też z psychologicznych reakcji na chorobę i niepełnosprawność, czyli reakcji na utratę wielu zdolności i cech o podstawowym znaczeniu dla jednostki. Zaburzenia emocji i zachowań afektywnych są nie tylko problemem związanym z cierpieniem pacjenta, ale istotnie utrudniają proces rehabilitacji. Zatem usprawniające ćwiczenia ruchowe, językowe i poznawcze warto łączyć z psychoterapią polegającą na stosowaniu różnych metod terapeutycznych (indywidualnych i grupowych), mających na celu poprawę stanu emocjonalnego pacjenta i modyfikację jego zachowania (redukowanie postaw unikania i wycofywania się z kontaktów społecznych, kontrolowanie agresji, przeciwdziałanie apatii

i bezradności itp.). Pomoc psychoterapeutyczna jest też ważna w odniesieniu do członków rodziny chorego, mogą oni bowiem pozostawać w psychologicznej sytuacji kryzysowej w konsekwencji choroby mózgu najbliższej osoby, a przez dłuższy czas są zwykle podstawowymi nieinstytucjonalnymi członkami zespołu terapeutycznego. Lepszemu radzeniu sobie w nowej, trudnej sytuacji sprzyja psychoedukacja nastawiona na zrozumienie istoty udaru, jego objawów i procesu zdrowienia wspieranego przez oddziaływania rehabilitacyjne.

Do najczęstszych poudarowych zaburzeń emocji i zachowań afektywnych zalicza się:

- zaburzenia nastroju (zwykle obniżony, ale też labilny lub — rzadziej — nieadekwatnie podwyższony);
- niepokój;
- apatię — zaburzenia biologicznego czynnika napędowo-motywacyjnego, objawiające się zubożeniem i ograniczonym inicjowaniem złożonych działań celowych;
- osłabioną kontrolę zachowań afektywnych;
- drażliwość, podwyższoną agresywność, impulsywność oraz zmiany przedchorobowych cech osobowości — na przykład zwiększony egocentryzm, utrata zainteresowań społecznych, zmiany nawyków higienicznych, zachowań seksualnych itp. [76].

Psychologiczne formy terapii opisanych zaburzeń powinny być, gdy to możliwe i uzasadnione, wspierane farmakoterapią.

W historii terapii poudarowych zaburzeń poznawczo-behawioralnych najdłuższą tradycję ma rehabilitacja osób z afazją. Jednakże współcześnie w ofercie procedur terapeutycznych powinny się znaleźć również inne programy dostosowujące proces rehabilitacji do indywidualnego obrazu klinicznego determinowanego przede wszystkim przez lokalizację udaru.

Ważną decyzją w ustalaniu celów terapii jest przyjęcie strategii nastawionej na odbudowę uszkodzonej funkcji lub jej kompensację; na przykład u chorego z globalną afazją całą energię można skupić na ćwiczeniach językowych albo na nauczaniu alternatywnych sposobów komunikacji. Decyzja o podjęciu terapii odbudowującej lub kompensacyjnej powinna wynikać z analizy wielu czynników, między innymi okresu od zachorowania, wielkości uszkodzenia mózgowego, stopnia utraty funkcji [77].

W pierwszych miesiącach po udarze terapię zaczyna się na ogół od prób odbudowy funkcji [78]. Gdy cel ten nie jest osiągany, można zacząć

wprowadzać techniki kompensacyjne. Najdalej w drugim półroczu od udaru do programu rehabilitacji powinny być wprowadzane elementy readaptacji społecznej (reorientacja zawodowa, nauczanie samodzielnych zachowań społecznych mimo niepełnosprawności, włączanie się do grup samopomocowych itp.). Idealnym wzorcem byłoby stworzenie struktur zabezpieczających ciągłość rehabilitacji prowadzonej w początkowym okresie po udarze w ośrodkach służby zdrowia i kontynuowanej w dalszych etapach przy zaangażowaniu organizacji społecznych i samorządowych [79].

Organizacja rehabilitacji neuropsychologicznej

Powszechna dostępność i jakość rehabilitacji neuropsychologicznej są obecnie w Polsce ograniczone: możliwościami finansowymi placówek medycznych, brakiem standardów rehabilitacji poudarowej i niewielką liczbą dyplomowanych specjalistów w zakresie neuropsychologii. Sytuacja ta wymaga w przyszłości poprawy związanej z różnymi aktywnościami (edukacyjnymi, formalno-prawnymi i finansowymi), które powinny być podjęte w celu rozwinięcia tej części rehabilitacji chorych po UM, realizowanej zarówno w placówkach służby zdrowia, jak i społeczno-samorządowych (rehabilitacja środowiskowa).

Specjalistyczna kadra

Za organizację i przebieg rehabilitacji neuropsychologicznej powinien odpowiadać specjalista w zakresie psychologii klinicznej (po ukończeniu, z wyboru, programu edukacyjnego: neuropsychologia). Potrafi on opisać obraz kliniczny i wyjaśnić patomechanizm zaburzeń w aspekcie diagnozy funkcjonalnej, ustalić wstępne rokowanie i sformułować cele i program rehabilitacji [80]. Ze względu na zbyt małą liczbę dyplomowanych neuropsychologów klinicznych psychologzy bez specjalizacji, ale już zajmujący się rehabilitacją chorych po udarze, powinni mieć umożliwione doskonalenie zawodowe w ramach specjalizacji podyplomowych lub — co najmniej — w ramach kursów umiejętności.

Osoby prowadzące psychoterapię powinny posiadać certyfikaty potwierdzające kwalifikacje. Terapię afazji (zespołu zaburzeń językowych) powinni prowadzić równoprawnie specjaliści neuropsychologodzy lub neurologopedzi. Rehabilitacją osób po udarze z ruchowymi zaburzeniami czynności mowy (dyszartrie) powinni się zajmować neurologopedzi, którzy na oddziale rehabi-

litacji neurologicznej powinni być przygotowani również do oceny i terapii dysfagii [81].

Kwalifikacja do programu rehabilitacji

Kwalifikacja pacjenta z poudarowymi zaburzeniami poznawczo-behawioralnymi do rehabilitacji neuropsychologicznej wymaga spełnienia następujących kryteriów:

- ustabilizowany stan ogólny;
- brak zaburzeń świadomości oraz otępienia stwierdzonego przed udarem;
- przynajmniej częściowo zachowana umiejętność rzeczowej współpracy;
- akceptowanie przez pacjenta proponowanej terapii;
- występowanie zaburzeń istotnie upośledzających funkcjonowanie pacjenta w życiu codziennym (np. nie może być to tylko lekko osłabione tempo uczenia się lub myślenia).

Kryterium wymienione jako ostatnie jest istotne ze względu na przeciwdziałanie nieuzasadnionemu wdrażaniu kosztownej terapii.

Ocena spełnienia przez pacjenta wymienionych warunków należy do neuropsychologa prowadzącego program rehabilitacji lub lekarza mającego doświadczenie w rehabilitacji neurologicznej. Pacjenci z pewnymi zaburzeniami w zachowaniu (np. drażliwi, negatywistyczni, nieświadomi swoich zaburzeń chorobowych, źle rozumiejący komunikaty językowe) są czasem traktowani jako trudni uczestnicy programu rehabilitacji. Nie mogą być jednak dyskwalifikowani tylko dlatego, że są „niewygodni” dla zespołu terapeutycznego.

Proces rehabilitacji neuropsychologicznej składa się z następujących etapów:

- funkcjonalna diagnoza wstępna;
- sformułowanie celów terapii;
- wybór metod terapeutycznych;
- realizacja programu z uwzględnieniem dynamiki procesu zdrowienia;
- ocena efektów terapii i — jeśli zachodzi taka potrzeba — propozycja postępowania w naturalnych sytuacjach codziennych.

Wstępna ocena powinna być przeprowadzona, gdy stan pacjenta się ustabilizuje i będzie możliwe wykonanie badania neuropsychologicznego. Postępowanie diagnostyczne należy ograniczyć do 2–3 sesji, aby maksymalnie wykorzystywać czas na oddziaływania terapeutyczne.

Ocena diagnostyczna polega na szczegółowym opisie zaburzeń i — w miarę możliwości — wyjaśnieniu ich mechanizmów, wyszczególnieniu zachowanych funkcji oraz sformułowaniu ogólnych

REKOMENDACJA 10. Rehabilitacja osób z poudarowymi zespołami poznawczo-behawioralnymi

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Rehabilitacja neuropsychologiczna i neurologopedyczna powinna być traktowana jako swoisty i integralny element rehabilitacji pacjentów po udarze mózgu	Średnia	Silny
U pacjentów przed wypisaniem z oddziału udarowego jest zalecane przeprowadzenie badania przesiewowego zaburzeń poznawczo-behawioralnych	Średnia	Silny

oczekiwać co do przebiegu zdrowienia. Powinna się przyczynić do zrozumienia poszczególnych objawów w kontekście całego obrazu klinicznego z interpretacją zarówno skutków biologicznych udaru, jak i psychospołecznych uwarunkowań (przedchorobowych cech intelektualnych i osobowościowych, wieku, płci, statusu społeczno-ekonomicznego, sytuacji rodzinnej itp.). Wpływ wymienionych czynników może się zmieniać w kolejnych etapach zdrowienia i powodować potrzebę modyfikacji przyjętych celów rehabilitacji.

Proces decyzyjny dotyczący szczegółowego programu rehabilitacji powinien przebiegać na podstawie diagnozy funkcjonalnej, ale z uwzględnieniem najistotniejszych potrzeb pacjenta i uszaleniem jego oczekiwań oraz sugestii.

U podstaw metod stosowanych w rehabilitacji neuropsychologicznej leżą różne teorie naukowe interpretujące związek mózg zachowanie. Obecnie nie ma jednej powszechnie przyjętej teorii terapii wyznaczającej konkretne metody i techniki pracy z pacjentem. Im bardziej różnorodne formy rehabilitacji do wyboru, tym lepiej można je dopasować do indywidualnych potrzeb. Praca nad usprawnieniem funkcji poznawczych w dużym stopniu może być wspomagana przez profesjonalne programy komputerowe. Ich stosowanie ułatwia terapię pracę, a w dłuższej perspektywie czasowej zmniejsza koszty rehabilitacji, ponieważ pacjenci mogą wykonywać część ćwiczeń przy pomocy bliskich osób lub wolontariuszy, co jest istotne w kontekście wymogu dużej intensywności treningu rehabilitacyjnego.

W zespołach pracujących w ośrodkach o wyższym poziomie referencyjności zaleca się realizację klinicznych programów badawczych nastawionych na poszukiwanie nowych, skutecznych metod neuropsychologicznej rehabilitacji i ocenę efektywności już istniejących.

Grupy badawcze monitorujące międzynarodowe publikacje dotyczące efektywności rehabilitacji neurologicznej podkreślają, że zaburzenia poznawczo-behawioralne są częstą konsekwencją nabytego uszkodzenia mózgu (również w wyniku udaru) i ważną przyczyną niepełnosprawności

w populacji osób dorosłych. Jednak w wyniku metaanaliz opublikowanych badań (relatywnie niewielu o niekwestionowanej poprawności) eksperci znajdują tylko wstępne dowody naukowe na skuteczność terapii tych dysfunkcji (najsilniejsze dla afazji i zespołu zaniedbywania). Postuluje się prowadzenie większej liczby badań (głównie wieloośrodkowych) o wysokim standardzie metodologicznym dotyczących omawianych problemów [74, 81].

Powikłania w trakcie rehabilitacji

U osób po przebytym UM występuje wiele problemów medycznych, które — jeśli nie będą w porę i skutecznie rozwiązane — mogą utrudniać proces rehabilitacji i zmniejszyć jej efektywność. Niektóre z nich, jeśli nie zostaną w porę rozpoznane i leczone, mogą być groźne dla życia. Należą do nich między innymi:

- zakrzepowe zapalenie żył;
- zaburzenia połykania;
- niedożywienie;
- odleżyny;
- depresja;
- spastyczność i przykurcze;
- nietrzymanie moczu;
- dysfunkcje seksualne;
- ból;
- podwichnięcie stawu łopatkowo-ramiennego;
- upadki.

Zakrzepowe zapalenie żył głębokich

Unieruchomienie związane z niedowładem kończyn u pacjentów po udarze znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepowego zapalenia żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) i zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*). Ryzyko zakrzepicy żyłnej u pacjentów po udarze niedokrwinnym mózgu dotyczy zwłaszcza osób z porażeniem kończyn dolnych oraz starszych pacjentów [82, 83]. Powikłanie to występuje u 11% chorych średnio 9 dni po udarze [84]. Zatorowość płucna występuje u około 1% osób po UM i odpowiada za 5–10% zgonów we wczesnym okresie choroby [85]. Wystąpieniu tych powikłań

REKOMENDACJA 11. Profilaktyka zakrzepowego zapalenia żył głębokich

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Małe dawki heparyn drobnocząsteczkowych lub heparyna niefrakcjonowana w dawce profilaktycznej skutecznie zapobiegają zakrzepicy żyłnej w udarze niedokrwiennym u osób z czynnikami ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej	Średnia	Słaby
Małe dawki heparyn drobnocząsteczkowych lub heparyna niefrakcjonowana w dawce profilaktycznej podawane począwszy od 2.–4. doby po krwotoku śródmózgowym zapobiegają zakrzepicy żyłnej	Niska	Słaby
Pończochy przeciwzakrzepowe nie są skuteczne w zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich u pacjentów po udarze mózgu	Średnia	Silny
Zaleca się możliwie wcześnie uruchamianie pacjentów w celu zapobiegania zakrzepicy żył głębokich	Średnia	Silny

należy zapobiegać przez wcześnie uruchamianie pacjenta.

W bardzo wczesnym okresie po udarze należy ostrożnie podawać heparyny ze względu na możliwość wystąpienia powikłań krwotocznych. Przy zastosowaniu profilaktycznych dawek obu rodzajów heparyn (drobnocząsteczkowych i niefrakcjonowanych) nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań w postaci krwotoku śródmózgowego ani zewnątrzmożgowego. Ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych zwiększa się przy zastosowaniu większych dawek heparyn niż zalecane.

Wyniki badań wskazują, że małe dawki heparyn niefrakcjonowanych (< 15 tys. j./d.) zmniejszają ryzyko DVT, ale nie mają wpływu na zmniejszenie ryzyka wystąpienia PE [86–88], natomiast profilaktyczne dawki heparyn drobnocząsteczkowych (3–6 tys. jm./d.) zmniejszają ryzyko zarówno DVT, jak i PE. W metaanalizie wskazano na prawdopodobnie większą skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych i heparynoidów w porównaniu z heparynami niefrakcjonowanymi w zmniejszeniu ryzyka DVT [89].

Pończochy przeciwzakrzepowe nie są skuteczne w zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u chorych po UM, a ich stosowanie może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem powikłań w postaci odleżyn [90].

Aparaty powodujące przerywany ucisk pneumatyczny zmniejszają ryzyko DVT i poprawiają rokowanie u unieruchomionych chorych z udarem niedokrwiennym i krwotocznym, jednak ich stosowanie może się wiązać z występowaniem powikłań miejscowych (odleżyny, owrzodzenia) [91–93].

Leczenie DVT polega na podawaniu heparyn, stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych i fizjoterapii.

W oparciu o małe badania kliniczne wykazano, że również u pacjentów z krwotokiem śródmózgowym wczesne stosowanie profilaktycznych dawek heparyn, począwszy od 2–4. doby od zdarzenia, jest bezpieczne i nie zwiększa istotnie ryzyka wystąpienia ponownego krwotoku wewnątrzczaszkowego [88].

Zaburzenia połykania

Zaburzenia połykania są częstym i groźnym następstwem UM. W ostrym udarze dysfagię o różnym nasileniu stwierdza się u 65–78% chorych i częściej towarzyszy ona ciężkim udarom [94].

Zaburzenia połykania częściej występują u pacjentów z udarem pnia mózgu, rzadziej u osób z półkulową lub mózdzkową lokalizacją ogniska. Częstość występowania dysfagii o średnio ciężkim lub ciężkim nasileniu wymagającej interwencji medycznej w dużej mierze zależy od przyjętej metody badania. Na podstawie przeglądu systematycznego badań dotyczących występowania dysfagii w populacji chorych po udarze (24 artykuły, n = 2579) [94] wskazuje się, że częstość rozpoznawania średnio ciężkiej i ciężkiej dysfagii przy użyciu testu połykania wody wynosi 37–45%. Jeśli test połykania wody uzupełniono badaniem klinicznym, odsetek ten sięgał 51–55%. W przypadku gdy w diagnostyce zaburzeń połykania stosowano metody instrumentalne, odsetek ten osiągał 64–78%, a obecność epizodów zachłyśnięcia (przedostawania się śliny, wydzieliny, treści pokarmowej do dróg oddechowych poniżej szpary głośni) stwierdzano u 43–58% chorych [95–97].

Dysfagia najczęściej całkowicie lub częściowo wycofuje się w ciągu kilku tygodni [98, 99]. U niektórych pacjentów, zwłaszcza chorych z zachłyśnięciami w pierwszych 72 h od udaru, z nasilonym zespołem neurologicznym (≥ 12 pkt. wg NIHSS), z obustronnymi ogniskami oraz obec-

nością dyzartrii [100, 101], dysfagia utrzymuje się dłużej, powodując konieczność długofalowej zmiany sposobu odżywiania. W ciągu 6 miesięcy od udaru ponad 80% pacjentów z dysfagią powraca do swojej wyjściowej diety, niemniej kliniczne objawy dysfagii nadal stwierdza się u 50% z nich [102].

Obecność dysfagii wiąże się z kilkakrotnie wyższym ryzykiem zapaleń płuc w ostrym okresie udaru, jest także niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu i ciężkiej niepełnosprawności [94, 95, 99, 103].

We wczesnym okresie udaru zapalenia płuc dotyczą 11–34% chorych [104–109] i odpowiadają za ponad 30% zgonów. Stanowią tym samym wiodącą przyczynę wewnątrzszpitalnej śmiertelności w tej grupie chorych oraz są silnym negatywnym czynnikiem rokowniczym [4, 94, 110–112]. Stanowią ponadto wiodącą przyczynę ponownych hospitalizacji w ciągu 5 lat od udaru [113], a także najczęstszą przyczynę zgonów chorych po udarze w ośrodkach opieki długoterminowej [114].

Występowanie dysfagii i zapalenia płuc w trakcie hospitalizacji wiąże się z wydłużeniem hospitalizacji oraz z większymi kosztami opieki szpitalnej w porównaniu z kosztami opieki nad chorymi bez tych powikłań [115, 116]. Ponad 10-krotny wzrost ryzyka zapalenia płuc dotyczy chorych z obecnością aspiracji (treści pokarmowej, śliny i wydzielin dróg oddechowych) [94].

Wczesna identyfikacja chorych aspirujących za pomocą przesiewowych testów połykania wykonywanych systematycznie u wszystkich pacjentów przyjmowanych z ostrym udarem pozwala znacznie zmniejszyć częstość infekcji płucnych oraz śmiertelność wewnątrzszpitalną, a także wydatki na antybiotyki na OU [117–120].

Na OU przed podaniem płynów lub pokarmów drogą doustną należy obowiązkowo ocenić funkcję połykania. W przypadku stwierdzenia objawów wskazujących na obecność zaburzeń połykania (zachłyśnięcie) w teście przesiewowym należy wstrzymać doustną podaż pokarmów, płynów oraz leków do czasu pełnej diagnostyki przeprowadzanej przez neurologopedę albo ustąpienia objawów. Przyłóżkowy przesiewowy test połykania może być przeprowadzony przez przeszkoloną pielęgniarkę lub neurologopedę.

Procedura przesiewowego badania połykania

Typowa procedura przesiewowego badania połykania powinna obejmować:

1) ocenę kryteriów stanowiących warunek do podania doustnie wody lub pokarmów testowych. Wspólnym warunkiem koniecznym

do przeprowadzenia testów przesiewowych, które wiążą się z podaniem testowej substancji do ust, jest zachowany kontakt z pacjentem. Badany chory musi spełniać wszystkie wymienione warunki:

- być przytomny;
- być stabilny krążeniowo i oddechowo;
- być w stanie utrzymać uwagę przynajmniej przez 15 min;
- tolerować pozycję siedzącą, o ile to konieczne — z podparciem, przez co najmniej 15 min;
- być w stanie na polecenie przełknąć ślinę, zakaszeleć, powiedzieć „aaa” i spełniać inne proste polecenia.

Chory, który nie spełnia tych warunków, powinien być traktowany jako osoba z ciężką dysfagią i przeciwwskazaniem do żywienia doustnego, a także testu połykania z doustnym podaniem substancji testowej. Dotyczy to zwłaszcza chorych z zaburzeniami świadomości, ciężkimi zaburzeniami poznawczymi, w stanach lęku, niepokoju, niestabilnych krążeniowo i/lub oddechowo oraz chorych z objawami przebytego zachłyśnięcia. Aby zminimalizować ryzyko infekcji w razie aspiracji, test przesiewowy połykania powinno się poprzedzić higieną jamy ustnej. Pozycja chorego podczas badania powinna przypominać prawidłową pozycję do karmienia — w zależności od stanu chorego — siedzącą przy stole lub siedzącą (w razie potrzeby z podparciem) w łóżku z prawidłowo ustawioną głową (w osi ciała, z lekkim pochylem brody ku dołowi);

2) test połykania wody i/lub pokarmów testowych, jeśli są spełnione kryteria umożliwiające przeprowadzenie badania (*patrz pkt 1*) można podzielić na:

- test połykania 90 ml wody [121, 122] — algorytm badania przedstawiono w załączniku 1. Procedura wymaga wypicia bez przerwy 90 ml wody. Badający obserwuje kaszel lub zmianę jakości głosu do minuty od zakończenia testu. O dodatnim wyniku testu świadczy co najmniej jedno z wymienionych kryteriów:
 - c) niemożność wypicia na raz całej objętości wody,
 - d) kaszel lub krztuszenie się do minuty od testu,
 - e) zmiana jakości głosu po połknięciu.

Aby zapobiec masywnej aspiracji płynu podczas testu u chorych z ciężką dysfagią, zaleca się poprzedzenie testu z 90 ml wody podaniem

mniejszych objętości, na przykład 3×5 ml wody łyżeczką;

- *Gugging Swallowing Screen* (GUSS) [97] — arkusz badania przedstawiono w załączniku 2. Jest to test z wieloma konsystencjami, wspomaga podjęcie decyzji dotyczących drogi i formy karmienia. Szczególnie polecany w przypadku braku łatwego dostępu do instrumentalnej diagnostyki połykania (także jako test drugiego rzutu w ramach szczegółowej oceny neurologopedycznej po wykonaniu prostszego testu z połykaniem wody). Test pozwala na wcześniejsze rozpoczęcie karmienia doustnego chorych, którzy wykazują objawy dysfagii (zachłyśnięcia) podczas połykania pokarmów konsystencji płynnej, natomiast bezpiecznie połykają pokarmy konsystencji papkowatej niż wynikałoby to z samego testu połykania wody. Badanie przeprowadza się w dwóch etapach — pierwszy obejmuje ocenę aktywności chorego, kasłania na polecenie oraz przełykania śliny. Pozytywny wynik upoważnia do przejścia do drugiego etapu testu, w którym chory otrzymuje do połknięcia kolejno trzy substancje testowe o różnej konsystencji i wzrastającej objętości kęsa. Jako pierwszą podaje się zagęszczoną do konsystencji budyniu wodę. Rozpoczyna się od 1/3 do 1/2 łyżeczki, a następnie podaje się kolejno 5 łyżeczek zagęszczonej wody. W kolejnym etapie testuje się połykanie wody w objętości kolejno: 3, 5, 10, 20 i 50 ml. Ostatnim etapem jest podanie kilku kawałków chleba bez skórki pokrojonego w kostki około 3×3 cm. W czasie całego testu po każdym połknięciu prosi się chorego o powiedzenie przedłużonego „aaa” w celu oceny ewentualnej zmiany barwy głosu, obserwuje się czas połykania oraz czy nie występuje wyciekanie pokarmu lub płynu z ust lub kaszel. Jeśli stwierdza się zmianę jakości głosu, kaszel, wyciekanie z ust lub wydłużony czas połykania na którymkolwiek etapie testu, przerywa się go i nie kontynuuje z dalszymi konsystencjami. Arkusz badania prowadzi badającego przez kolejne etapy testu, zawiera też cenne wskazówki dotyczące dalszego postępowania w zależności od wyniku uzyskanego przez pacjenta. (Film zawierający instruktaż przeprowadzenia przesiewowego testu połykania (GUSS, *Gugging Swallowing Screen*), a także przegląd innych testów przesiewowych połykania jest dostępny na stronie: www.polykanie.pl).

Pełna kliniczna diagnostyka dysfagii może być dokonana przy zastosowaniu przyłóżkowego

badania klinicznego w połączeniu z wideofluorskopią lub endoskopowym badaniem połykania [107, 123].

Do diagnostyki i terapii zaburzeń połykania powinien zostać włączony neurologopeda. Do jego zadań należy ocena ryzyka zachłyśnięcia i ustalenie takiej drogi i metody karmienia, która z jednej strony pozwoliłaby na skuteczne zaspokojenie zapotrzebowania na substancje odżywcze i płyny, z drugiej zaś byłaby bezpieczna, to znaczy wolna od niebezpieczeństwa zachłyśnięcia.

Wybór drogi i formy odżywiania zależy od nasilenia i mechanizmu zaburzeń połykania. O ile to możliwe, odżywianie powinno się odbywać, choćby częściowo, drogą doustną. Trudności z połykaniem często dotyczą tylko niektórych konsystencji pokarmów. Z reguły najłatwiej i najbezpieczniej połykana jest konsystencja papki lub budyniu. Adaptacja diety przez wyeliminowanie z niej pokarmów o konsystencji stałej i mieszanej oraz zagęszczenie płynów pozwala u wielu chorych znacznie zredukować lub wyeliminować ryzyko zachłyśnięcia [124]. Eliminacja pokarmów stałych może być także potrzebna u pacjentów z brakami w uzębieniu (poniżej 20 zębów) oraz trudnościami z żuciem.

U wielu chorych połykanie przebiega bez zachłyśnięcia, ale jest tak spowolnione i/lub męczące, że nie są w stanie w rozsądnym czasie zaspokoić drogą doustną swoich potrzeb odżywczych i płynowych. W takich przypadkach konieczne jest zastosowanie mieszanych form karmienia: doustnego oraz drogą dojelitową.

W ramach terapii logopedycznej są wykorzystywane techniki kompensacyjne zwiększające wydajność i/lub bezpieczeństwo połykania, takie jak zmiany położenia głowy czy specjalne techniki połykania. Ich wyćwiczenie wymaga świadomej współpracy chorego i ich stosowania podczas każdego posiłku. Dobre opanowanie technik kompensacyjnych pozwala niekiedy na szybsze rozszerzenie diety. Warunek świadomego i aktywnego udziału chorego w opanowaniu i stosowaniu tych metod znacząco ogranicza ich zastosowanie u chorych z afazją i zaburzeniami poznawczymi. U tych pacjentów do dyspozycji pozostaje postępowanie adaptacyjne.

W przypadku dysfagii w przebiegu udaru oprócz doraźnego postępowania (kompensacje i adaptacje), służącego zapewnieniu skutecznego i bezpiecznego karmienia, bardzo istotnym elementem terapii są działania służące przywróceniu w możliwie jak najpełniejszym zakresie fizjologicznych warunków połykania.

REKOMENDACJA 12. Diagnostyka i terapia zaburzeń połykania

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Zaleca się wykonywanie formalnego testu przesiewowego połykania tak szybko, jak to możliwe, przed podaniem płynów, pokarmów lub leków drogą doustną u wszystkich chorych z ostrym udarem przyjmowanych na oddział udarowy	Średnia	Silny
Zaleca się systematyczną higienę jamy ustnej w celu zmniejszenia ryzyka zapaleń płuc	Średnia	Silny
Pacjenci z zaburzeniami połykania powinni być objęci programem rehabilitacji neurologopedycznej obejmującej metody restytucyjne w połączeniu z technikami kompensacyjnymi i modyfikacją diety	Niska	Silny

U pacjentów z dysfagią należy systematycznie monitorować czynność połykania, żeby możliwie szybko odstąpić od karmienia przez sondę. W okresie przejściowym, kiedy powraca funkcja połykania, można rozpocząć nadzorowane przez logopedę próby karmienia bez usuwania sondy nosowo-żołądkowej. Obecność sondy nie upośledza funkcji połykania [125]. U wszystkich chorych, zwłaszcza tych w ciężkim stanie oraz z sondą żołądkową lub przezskórną gastrostomią metodą endoskopową (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*), należy zwrócić szczególną uwagę na prawidłową pozycję podczas karmienia (pozycja siedząca lub siedząca z podparciem, głowa skierowana na wprost) i po karmieniu (uniesienie wezgłowia lub pozostanie w pozycji półsiedzącej przez ok. 0,5 h).

Niedożywienie

Zaburzenia świadomości, połykania i czucia, ograniczona ruchomość lub depresja mogą wpływać na zmniejszone zainteresowanie odżywianiem się, a tym samym zakłócić właściwy poziom odżywienia oraz nawodnienia. Niedożywienie u pacjentów w ostrym okresie udaru może znacząco spowolnić proces zdrowienia; wiąże się także z podwyższonym ryzykiem zgonu [126–129].

Ocena stanu odżywienia i nawodnienia obejmuje monitorowanie: spożycia pokarmów, masy ciała, wydalania moczu i stolca, bilansu kalorycznego oraz stężenia białka i elektrolitów w surowicy i liczby krwinek. Niedożywienie rozpoznaje się na podstawie wywiadu oraz badania przedmiotowego uzupełnionych testami antropometrycznymi i badaniami laboratoryjnymi. Pomocne są skale oceny stanu odżywienia. Po przyjęciu na oddział wszyscy pacjenci powinni być ocenieni pod względem odżywienia i nawodnienia tak szybko, jak to możliwe. Ilość dostarczanych płynów i żywności powinna być monitorowana codziennie u wszystkich pacjentów, a masa ciała regularnie sprawdzana.

W przypadku: rozpoznania niedożywienia, spodziewanego braku możliwości ponownego włączenia należytej podaży doustnej w ciągu 5 dni lub dłużej bądź stwierdzenia braku podaży co najmniej 60% dobowego zapotrzebowania na białko i/lub energię w czasie ostatnich 10 dni lub więcej należy rozpocząć leczenie żywieniowe, czyli podawanie doustnych suplementów diety, żywienie drogą dojelitową (enteralne) lub żywienie pozajelitowe (parenteralne). Wybór sposobu leczenia żywieniowego zależy od stanu klinicznego chorego, stopnia i rodzaju niedożywienia oraz planowanego czasu żywienia. Metodą z wyboru jest żywienie prowadzone drogą przewodu pokarmowego (żywienie dojelitowe). Jeśli chory z udarem, u którego rozpoznano niedożywienie lub stwierdzono znaczne ryzyko rozwoju niedożywienia, może przyjmować pokarmy drogą doustną, wówczas zaleca się stosowanie doustnych preparatów odżywczych (ONS, *oral nutritional supplements*), korzystne mogą być zwłaszcza preparaty o zwiększonej zawartości białka [130, 131]. Podstawowe makroskładniki używane do produkcji ONS są ekstrahowane ze składników naturalnych oraz zawierają dodatek witamin, minerałów, a także tak zwanych składników specjalnych, takich jak glutaminy, argininy, nukleotydy, kwasy tłuszczowe omega 3, przeciwutleniacze itp. Bardzo istotny jest dobór odpowiedniego preparatu ONS do indywidualnych potrzeb pacjenta. W przebiegu UM może zaistnieć konieczność zastosowania specjalistycznych diet przemysłowych bogatobiałkowych lub o zmodyfikowanym składzie aminokwasowym. Wykazano, że zastosowanie suplementacji białkowej korzystnie wpływa na stan pacjentów po udarze [132]. Doustne preparaty odżywcze powinny być także stosowane u pacjentów po udarze, którzy są zagrożeni powstawaniem odleżyn lub owrzodzeń.

U chorych z zaburzeniami świadomości i/lub z nasilonymi objawami dysfagii należy zakładać

REKOMENDACJA 13. Leczenie żywieniowe po udarze mózgu

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Leczenie żywieniowe zaleca się u osób niedożywionych lub zagrożonych niedożywieniem	Średnia	Silny
Zgłębnik nosowo-żołądkowy powinien być krótko stosowany (2–3 tygodnie) u osób z zaburzeniami połykania	Wysoka	Silny
Gastrostomia powinna zostać założona u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami połykania	Wysoka	Silny

zgłębnik nosowo-żołądkowy lub nosowo-dwunastniczy [133, 134]. Żywnienie może być podawane we wlewie grawitacyjnym lub przy użyciu przeznaczonych do tego pomp perystaltycznych. Możliwe jest także podawanie diety w bolusach po 200–300 ml, jednak można je stosować tylko w przypadku zgłębników założonych do żołądka. Jeśli zaburzenia połykania utrzymują się dłużej niż 30 dni, to należy rozważyć założenie PEG [133, 135–138].

Żywnienie przez gastrostomię może być prowadzone wymienionymi niżej metodami:

- bolus — polega na podawaniu stosunkowo dużej ilości pokarmu w krótkim czasie z zachowaniem odpowiednich odstępów między kolejnymi podaniami. Do wprowadzenia pokarmu używa się strzykawki lub (rzadko) pompy;
- wlew ciągły — polega na powolnej, trwającej kilka godzin podaży pokarmu przy użyciu pompy;
- grawitacyjna — polega na podaży diety do żołądka dzięki sile grawitacji. Szybkość przepływu można kontrolować za pomocą zacisku przepływu na przewodzie zestawu do podaży.

U chorych żywionych przez gastrostomię zaleca się stosowanie diet przemysłowych. Możliwe jest także podawanie zmiększonej kuchennej diety, należy jednak pamiętać, że jej stosowanie jest trudniejsze, wymaga używania grubych zgłębników i nie pozwala na precyzyjne określenie wartości odżywczej tak przygotowanej mieszaniny [139].

Odleżyny

Niedowład, zaburzenia czucia i zaburzenia świadomości oraz zaburzenia krążenia, starszy wiek i nietrzymanie moczu są czynnikami ryzyka rozwoju odleżyn. W celu zapobiegania powstawaniu odleżyn zaleca się: systematyczną ocenę stanu skóry oraz ryzyka rozwoju odleżyn najlepiej przy użyciu obiektywnych skal, takich jak skala Braden (oficjalną kopię skali Braden można pobrać ze strony: www.bradenscale.com/images/bradenscale.pdf), oraz prowadzenie odpowiedniej dokumentacji. Należy minimalizować czynniki ryzyka przez zmniejszanie tarcia i nacisku, zapewnienie odpowiednich pieluch, podkładów i materacy przeciwoodleżynowych, zapobieganie nadmiernej wilgoci skóry, dbanie o odpowiedni stan odżywienia i nawodnienia pacjentów. Należy regularnie zmieniać pozycję ciała i obracać pacjenta w łóżku (nie rzadziej niż co 2 h), utrzymywać właściwą higienę, używać specjalnych materacy przeciwoodleżynowych i poduszek przeciwoodleżynowych na wózki inwalidzkie [24].

Depresja

Depresja i zaburzenia lękowe często występują u osób po przebytych UM, a ich współwystępowanie wiąże się z większą śmiertelnością i gorszą poprawą funkcjonalną [140]. Mogą wystąpić w każdym okresie po UM. W okresie ostrym i podostrym depresję poudarową obserwuje się u 30–40% pacjentów [141]. Po 3 miesiącach odsetek chorych z depresją rośnie i sięga 50% [142, 143].

REKOMENDACJA 14. Profilaktyka odleżyn

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
W trakcie hospitalizacji konieczne jest regularne monitorowanie stanu skóry i ocena przy użyciu obiektywnych skal	Niska	Silny
Należy minimalizować czynniki ryzyka rozwoju odleżyn, czyli nadmierne tarcie skóry, silny nacisk, zbyt duża wilgotność, używać odpowiednich pieluch, podkładów i materacy przeciwoodleżynowych, dbać o prawidłowe odżywienie i nawodnienie pacjentów, regularnie zmieniać pozycję i odwracać w łóżku, dbać o prawidłową higienę skóry	Niska	Silny

REKOMENDACJA 15. Diagnostyka i leczenie depresji poudarowej

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Zaleca się przesiewowe badanie w kierunku depresji u wszystkich pacjentów rehabilitowanych z powodu udaru mózgu	Średnia	Silny
Pacjenci ze zdiagnozowaną depresją poudarową powinni być leczeni lekami przeciwdepresyjnymi po wykluczeniu przeciwwskazań do ich stosowania	Średnia	Silny
Nieuzasadnione jest rutynowe stosowanie leków przeciwdepresyjnych w profilaktyce depresji poudarowej	Wysoka	Słaby

Wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia depresji wzrasta z większą ciężkością uszkodzenia neurologicznego, ale mechanizm powstawania depresji poudarowej nie jest do końca wyjaśniony [144]. Do czynników ryzyka rozwoju depresji poudarowej zalicza się: dodatni wywiad w kierunku depresji, ciężkość uszkodzenia, obecność zaburzeń poznawczych, przebyty wcześniej udar, dodatni wywiad rodzinny w kierunku schorzeń psychicznych i płęć żeńską [145–148]. Osoby po udarze powinny być przesiewowo badane w kierunku depresji na każdym etapie choroby. Jako test przesiewowy mogą posłużyć *Stroke Aphasia Depression Scale Hospital version* (SADQ-H) lub *Signs of Depression Scale* (SODS); do diagnostyki depresji można też użyć: skali Depresji Hamiltona, *Aphasic Depression Rating Scale* (ADRS) i innych narzędzi [148, 149]. W przypadku potwierdzenia depresji należy jak najszybciej rozpocząć leczenie farmakologiczne wspomagane psychoterapią.

W leczeniu depresji poudarowej stosuje się różne leki przeciwdepresyjne, głównie z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TAD, *tricyclic antidepressants*) i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). Wykazano, że stosowanie między innymi leków z grupy SSRI w leczeniu depresji przed UM i/lub po nim wiąże się z dłuższym okresem przeżycia [146]. Nie stwierdzono większej skuteczności żadnego z powszechnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych. Lek należy zawsze dobrać indywidualnie w zależności od przeciwwskazań i możliwych działań niepożądanych [150]. Wydaje się jednak, że leki z grupy SSRI są najkorzystniejsze, ponieważ nie działają hamująco na układ noradrenergiczny [151]. Jak najszybsze zmniejszenie objawów depresji wiąże się z lepszą poprawą funkcjonalną w zakresie ADL i lepszymi efektami rehabilitacji [152].

Spastyczność i przykurcze

Częstość występowania spastyczności po pierwszym w życiu udarze wynosi 25–43%

[153]. Spastyczność poudarowa i przykurcze mogą znacznie utrudnić prowadzenie fizjoterapii. Ponadto mogą mieć negatywne działanie — wywołują ból, utrudniają właściwą higienę czy też ograniczają funkcje. Ponadto zwiększają obciążenie opiekuna oraz pogarszają jakość życia chorych [154]. Spastyczność poudarowa, która jest wynikiem uszkodzenia układu piramidowego, może imitować ruchy dystoniczne pod postacią niekontrolowanych skurczów mięśniowych oraz niewłaściwego ułożenia. Nie zawsze jednak spastyczność jest zjawiskiem niekorzystnym i wymaga leczenia — na przykład spastyczność w prostownikach stawu kolanowego umożliwia pacjentom z niedowładem połowicznym uzyskanie pozycji stojącej.

Doustne leki stosowane w leczeniu spastyczności poudarowej (baklofen, dantrolen, tyzanidyna) mają marginalne znaczenie i często wraz ze wzrostem dawki powodują działania niepożądane w postaci uczucia zmęczenia i senności [155].

W leczeniu spastyczności poudarowej kończyny górnej i dolnej zalecane są iniekcje toksyny botulinowej. Podanie toksyny botulinowej w spastyczne mięśnie kończyny górnej wpływa na zmniejszenie napięcia mięśniowego mierzonego za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha, powoduje niewielkie, ale istotne statystycznie zwiększenie aktywności mierzonej za pomocą skali oceny niepełnosprawności (DAS, *disability assessment scale*) [156, 157]. Podanie toksyny botulinowej w spastyczne mięśnie kończyny dolnej wpływa na zmniejszenie napięcia mięśniowego mierzonego za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha oraz może mieć niewielki wpływ na poprawę szybkości chodu [158]. Stosowanie toksyny botulinowej powinno się odbywać w połączeniu z rehabilitacją ruchową i w zależności od indywidualnych potrzeb — z zaopatrzeniem ortotycznym.

Wśród osób z niedowładem połowicznym po UM u 60% w pierwszym roku wystąpią przykurcze w stawach niedowładnych kończyn. U osób, u których niefunkcjonalna pozostaje kończyna

REKOMENDACJA 16. Terapia spastyczności poudarowej

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Celowane iniekcje toksyny botulinowej w spastyczne mięśnie kończyny górnej zaleca się w celu zmniejszenia spastyczności, poprawy biernego lub czynnego zakresu ruchu, poprawy higieny, ułatwienia ubierania i właściwego pozycjonowania	Wysoka	Silny
Celowane iniekcje toksyny botulinowej w spastyczne mięśnie kończyny dolnej zaleca się w celu zmniejszenia spastyczności zaburzającej funkcję chodu	Wysoka	Silny
Należy stosować ortezy korygujące ustawienie ręki i nadgarstka w połączeniu z regularnym rozciąganiem i leczeniem spastyczności u pacjentów z brakiem aktywnych ruchów w stawie	Średnia	Słaby
Należy dbać o odpowiednie ułożenie kończyny niedowładnej w maksymalnej rotacji zewnętrznej w stawie ramiennym podczas siedzenia i/lub leżenia przez 30 min dziennie	Średnia	Słaby
Zaleca się używanie ortezy korygującej na kostkę i stopę (AFO, <i>ankle-foot orthosis</i>) w nocy i/lub podczas biernej pionizacji u pacjentów niechodzących w celu zapobiegania przykurczom	Średnia	Słaby

REKOMENDACJA 17. Zaburzenia oddawania moczu

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
U pacjentów z ostrym udarem mózgu zaleca się ocenę funkcji pęcherza moczowego	Średnia	Silny
Zakładanie cewnika do pęcherza moczowego powinno być ograniczone tylko do niezbędnych sytuacji (zatrzymanie moczu, ocena wydalania moczu, względy pielęgnacyjne np. odleżyny) — nie może stanowić rutynowej procedury	Słaba	Silny
Należy dążyć do usunięcia cewnika Foleya w ciągu 24 h lub najszybciej jak to możliwe, aby uniknąć podwyższonego ryzyka infekcji dróg moczowych	Średnia	Silny
W przypadku występowania zaburzeń oddawania moczu powinno się rozważyć opracowanie zindywidualizowanego programu treningu pęcherza moczowego	Średnia	Słaby

górna, przykurcze stosunkowo często rozwijają się w stawie promieniowo-nadgarstkowym i w stawach palców [159]. Wykazano, że powstawanie przykurczów w stawie łokciowym związane jest z rozwojem spastyczności w ciągu pierwszych 4 miesięcy od udaru [160]. Przykurcze mogą być przyczyną bólu, utrudniać ubieranie i higienę. Wielu badaczy zaleca codzienne rozciąganie mięśni objętych spastycznością w celu zapobiegania przykurczom. Zaleca się edukację pacjentów i ich rodzin w zakresie właściwego, bezpiecznego i najbardziej efektywnego rozciągania mięśni. Powszechnie stosuje się ortezy korygujące, zwłaszcza na nadgarstek i palce, ale ich skuteczność nie jest dobrze udokumentowana [161, 162]. Skuteczne zaś jest stosowanie ortezy w połączeniu z innymi formami terapii, w tym z iniekcjami toksyny botulinowej do mięśni objętych spastycznością [163]. Odpowiednie pozycjonowanie niedowładnej kończyny górnej w maksymalnej rotacji zewnętrznej w stawie ramiennym przez 30 min dziennie rozpoczęte jak najwcześniej zapobiega rozwojowi przykurczów w tym stawie [164]. Chirurgicalne uwalnianie

mięśnia ramiennie-promieniowego, dwugłowego ramienia i ramiennego jest uzasadnione w celu zmniejszenia bólu i ograniczeń zakresu ruchomości u pacjentów ze znacznymi przykurczami [165].

Ustawienie stopy w zgięciu podeszwowym powoduje zaburzenia chodu. Używanie ortezy stawu skokowego typu AFO (*ankle-foot orthosis*) może się przyczynić do poprawy chodu u pacjentów z aktywnym zgięciem podeszwowym i zapobiega powstawaniu przykurczów w stawie skokowym [166]. Zakładanie ortezy korygującej na noc i/lub podczas biernej pionizacji u pacjentów niechodzących w połączeniu z rehabilitacją ruchową może być skuteczne w zapobieganiu rozwojowi przykurczu w stawie skokowym.

Nietrzymanie moczu

Nietrzymanie moczu dotyczy 40–60% pacjentów w ostrej fazie, 25% w chwili wypisania i 15% rok po udarze [167]. Nietrzymanie moczu jest silnym czynnikiem ryzyka zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności po 3 miesiącach od udaru [168, 169]. U niektórych chorych w ostrym okresie udaru może dochodzić do przejściowego zatrzy-

REKOMENDACJA 18. Dysfunkcje seksualne

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Zaproponowanie pacjentom i ich partnerom omówienia problemów związanych z seksem może być przydatne przed wypisem do domu	Średnia	Słaby

mania moczu [168]. Wiek, zaburzenia poznawcze i niepełnosprawność ruchowa są czynnikami ryzyka nietrzymania moczu [167]. U każdego pacjenta w ostrym okresie udaru należy monitorować funkcję pęcherza moczowego.

Dysfunkcje seksualne

Problemy seksualne po UM mogą wynikać zarówno z zaburzeń funkcji, jak i zaburzeń psychicznych. Choć po udarze aktywność seksualna ulega zazwyczaj zmniejszeniu lub zostaje całkowicie zaniechana, seks pozostaje istotnym zagadnieniem dla większości pacjentów [26, 155]. Wiele osób po udarze zaprzestaje aktywności płciowej w przekonaniu, że może ona zaszkodzić ich zdrowiu. Im większa niepełnosprawność po udarze, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia dysfunkcji seksualnych i zmniejszonej satysfakcji z życia seksualnego [170]. Po udarze seks nie jest przeciwwskazany, natomiast głównymi zaburzeniami seksualnymi występującymi po udarze są: zmniejszone libido, problemy z postrzeganiem własnego ciała, kłopoty z erekcją i ejakulacją u mężczyzn oraz zmniejszona wilgotność i trudności w osiągnięciu orgazmu u kobiet [155]. Problemy dotyczące aktywności seksualnej po udarze powinny być omawiane podczas rehabilitacji.

Ból

Poudarowy ból ośrodkowy jest spowodowany uszkodzeniem ośrodków czucia zlokalizowanych w ośrodkowym układzie nerwowym [171]. Do kryteriów diagnostycznych tego rodzaju bólu zalicza się: wystąpienie bólu po UM, lokalizację bólu w okolicy ciała odpowiadającej uszkodzeniu w ośrodkowym układzie nerwowym i wykluczenie cech charakterystycznych dla bólu nocycetywnego lub obwodowego bólu neuropatycznego.

Ból ośrodkowy klasycznie wiąże się z udarem wzgórza, ale może występować również w przypadku uszkodzenia w przebiegu dróg rdzeniowo-wzgórzowo czy wzgórzowo-korowych. Zwykle opisuje się go jako palący i współwystępuje z allodyną [172]. Częstość występowania bólu poudarowego jest określana na 7–8% i typowo ból pojawia się kilka dni po udarze [172, 173]. Farmakoterapia opiera się głównie na stosowaniu leków przeciwdepresyjnych i przeciwpadaczkowych. Amitryptylina w dawce do 75 mg przed snem skutecznie zmniejsza nasilenie bólu i poprawia codzienne funkcjonowanie [174, 175]. Lamotrygina skutecznie zmniejsza nasilenie bólu, w tym bólu indukowanego zimnem, tylko u 44% pacjentów [175, 176]. Słabiej udowodnione jest przeciwbólowe działanie pregabaliny, gabapentyny, karbamazepiny i fenytoiny [155, 174, 175, 177, 178]. Brakuje wystarczającej liczby badań potwierdzających skuteczność metod nefarmakologicznych, takich jak przeszkońska elektryczna stymulacja nerwów (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*), głęboka stymulacja mózgu czy stymulacja kory mózgowej [155].

W każdym przypadku występowania dolegliwości bólowych zaleca się leczenie bólu, który może mieć negatywny wpływ na stosowaną terapię [26].

U pacjentów po UM mogą występować również bóle stawów związane ze spastycznością, unieruchomieniem, przykurczami i osłabieniem siły mięśniowej oraz bóle będące skutkiem powikłań i innych objawów chorobowych, takich jak stany zapalne czy odleżyny. Te zespoły bólowe (ból nocycetywny) leczy się w typowy sposób, z uwzględnieniem ich przyczyny. Przeważnie stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki obniżające napięcie mięśniowe oraz fizyko- i kinezyterapię.

REKOMENDACJA 19. Ból po udarze mózgu

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Amitryptylina i lamotrygina są lekami pierwszego rzutu w leczeniu ośrodkowego bólu poudarowego	Średnia	Silny
Pregabalina, gabapentyna, karbamazepina i fenytoina są lekami drugiego rzutu w leczeniu ośrodkowego bólu poudarowego	Średnia	Słaby

REKOMENDACJA 20. Zespół bolesnego barku i podwichnięcie stawu łopatkowo-ramiennego

Zalecenie	Jakość dowodów	Poziom zalecenia
Edukacja pacjenta i rodziny na temat odpowiedniego pozycjonowania kończyny, wykonywania ruchów w stawie w pełnych zakresach itp. jest zalecana w bólu barku u pacjentów z niedowładem kończyny górnej po UM	Niska	Silny
U pacjentów, u których istnieje ryzyko rozwinięcia podwichnięcia stawu łopatkowo-ramiennego, należy rozważyć elektrostymulację mięśnia nadgrzebieniowego i naramiennego jako uzupełnienie konwencjonalnej terapii jak najwcześniej po UM	Wysoka	Słaby
Chorzy z niewielką dowolną aktywnością mięśniową w stawie ramiennym lub bez niej powinni być objęci strategiami zapobiegania urazom i podwichnięciu	Niska	Słaby
Nie zaleca się stosowania ćwiczeń w systemie ciężarkowo-bloczkowym w celu zapobiegania lub leczenia zespołu bolesnego barku	Niska	Silny
Zastosowanie blokady nerwu nadłopatkowego może skutecznie zmniejszać ból barku	Średnia	Słaby

UM — udar mózgu

Ból barku i podwichnięcie stawu łopatkowo-ramiennego

Ból barku jest częstym powikłaniem po udarze i dotyczy do 24% chorych 16 miesięcy po udarze [179]. Powstawanie bólu wiąże się głównie z podwichnięciem w stawie ramiennie-łopatkowym i osłabieniem siły mięśniowej [180]. Poudarowy ból barku może się przyczyniać do ograniczenia powrotu funkcji kończyny górnej, przedłużonego okresu hospitalizacji [181], depresji, bezsenności i obniżonej jakości życia pacjentów po udarze [179, 181]. Dlatego zapobieganie bólom barku jest tak ważne u osób po udarze. W zapobieganiu najważniejsze wydaje się unikanie urazów mechanicznych, szczególnie w czasie pielęgnacji, oraz bierny, wspomagany i czynny ruch. Stosuje się właściwe układanie, podtrzymywanie w czasie zmian pozycji ciała, utrzymanie pełnego zakresu ruchu w stawie, plastrowanie oraz zaopatrzenie pomocnicze w postaci podciągów i blatów do wózków. Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność którejkolwiek z tych metod w zapobieganiu ani leczeniu już istniejącego bólu barku [182]. Istnieją za to dowody, że ćwiczenia w systemie ciężarkowo-bloczkowym mogą prowokować lub nasilać ból barku [183].

Elektrostymulacja nerwowo-mięśniowa (NMES, *neuromuscular electrical stimulation*) może zmniejszać ból, nie wpływa zaś na poprawę funkcji [184, 185]. Toksyna botulinowa podawana w iniekcjach w mięśnie obręczy barkowej, czyli mięsień piersiowy większy, mięsień dwugłowy ramienia, mięsień nadgrzebieniowy i mięsień podłopatkowy, może zmniejszać spastyczność i związany z nią ból, nie redukuje jednak bólu całkowicie [186–189]. Efekt jej działania może być mimo to lepszy niż podawanych w iniekcjach

dostawowych steroidów [190]. Zastosowanie blokady nerwu nadłopatkowego skutecznie zmniejsza ból barku, działając przez mechanizm związany z redukcją bólu nocycyptywnego i neuropatycznego [191, 192]. U pacjentów, u których główną komponentą bólu barku jest ból ośrodkowy z towarzyszącą allodynią czy nadwrażliwością na bodźce czuciowe, należy rozważyć podawanie odpowiednich leków.

Podwichnięcie dolne w stawie łopatkowo-ramiennym wiąże się z niedowładem kończyny górnej. Częstość występowania waha się między 7% a 81% [182]. Podwichnięcie występuje częściej u pacjentów bez aktywnych ruchów w obrębie ramienia [62].

Elektrostymulacja mięśnia nadgrzebieniowego i naramiennego we wczesnym okresie po udarze pozwala ograniczyć rozwój podwichnięcia [193].

Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność stosowania temblaków, plastrowania ani urządzeń mocowanych do wózków inwalidzkich stosowanych w celu ograniczenia podwichnięcia, bólu lub poprawy funkcji [182], niemniej u pacjentów bez dowolnej aktywności mięśniowej zaleca się ochronę stawu barkowego przez staranne podpieranie kończyny podczas zmian pozycji i wykonywanych aktywności oraz unikanie urazów mechanicznych (np. pociągania za niedowładną kończynę).

Upadki

Upadki są jednym z częstszych powikłań u osób po UM. Powikłanie to dotyczy 14–25% pacjentów na oddziałach udarowych, 9–39% na oddziałach rehabilitacji udarowej i sięga 23–73% u osób po udarze w środowisku pozaszpitalnym. Szacuje się,

że u nawet do 70% osób po udarze upadki mogą wystąpić w ciągu 6 miesięcy od wypisania ze szpitala [194–196]. Osoby po udarze mają również większe ryzyko powtórnych upadków oraz urazów w wyniku upadków. Pacjenci po udarze częściej doznają złamań (27%), w tym złamań kości udowej lub miednicy, w porównaniu z dorosłymi w ogólnej populacji, którzy doznali upadku ($< 10\%$). Jednocześnie chorzy po udarze są szczególnie narażeni na rozwój osteoporozy, zwłaszcza w kończynach niedowładnych, co dodatkowo zwiększa prawdopodobieństwo złamania. Na ryzyko upadków mają wpływ również zaburzenia równowagi, chodu, kontroli motorycznej, czucia czy wzroku. Obecność tych zaburzeń nasila lęk u pacjentów i obawę przed upadkiem, powodując mniejszą aktywność ruchową i ograniczając samodzielność pacjentów. Ciężka niepełnosprawność (< 15 wg BI) jest najsilniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka upadków (OR 5,2; 95% CI 2,5–10,9). Pozostałymi czynnikami ryzyka są między innymi: wiek powyżej 65. roku życia, depresja, nietrzymanie moczu, przyjmowanie leków sedatywnych i zaburzenia poznawcze [195, 197].

Upadki podczas pobytu w szpitalu zwiększają ryzyko upadków po wypisaniu i szczególnie osoby, które ich doświadczyły, powinny być objęte strategiami prewencyjnymi.

Strategie zapobiegania upadkom o potwierdzonej skuteczności w populacji osób starszych obejmują: ćwiczenia równoważne, ćwiczenia siły mięśniowej kończyn dolnych, unikanie leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, modyfikacje środowiskowe (oświetlenie, usuwanie przeszkód *etc.*), edukację pacjenta i rodziny [194, 198, 199].

Jak dotąd przeprowadzono niewiele badań dotyczących zapobiegania upadkom u osób po udarze. Przegląd systematyczny tych badań wskazuje na pozytywny trend u osób stosujących suplementację witaminy D3 [194, 200]. Sugeruje się, że pacjenci po udarze są jedną z grup szczególnie narażonych na wysokie ryzyko niedoborów witaminy D3. Prawidłowe stężenie witaminy D3 w surowicy (30–50 ng/ml) pomaga utrzymać odpowiednią gęstość mineralną kości, zapewnia sprawność mięśni oraz zmniejsza ryzyko upadków i złamań. Niedobór witaminy D3 może również prowadzić do rozwoju miopatii przebiegającej z osłabieniem proksymalnych mięśni kończyn dolnych, co także zwiększa ryzyko upadków [201, 202]. U pacjentów po UM zwykle dochodzi do zmniejszenia gęstości mineralnej kości i rozwoju osteoporozy.

Zmiany te wiążą się głównie z deficytami funkcjonalnymi w niedowładnych kończynach i mogą wynosić nawet ponad 10% w ciągu pierwszego roku [203]. Zmniejszenie masy kostnej jest większe u osób niechodzących niż chodzących [204]. W zapobieganiu rozwojowi osteoporozy ważna jest prawidłowa podaż wapnia, witaminy D3 oraz białka w diecie. Zapewnia to nie tylko optymalną wytrzymałość mechaniczną kości, ale także zmniejsza ryzyko upadków, szczególnie w starszej populacji chorych, przez wpływ na stan układu mięśniowo-nerwowego. Odpowiednia podaż wapnia i witaminy D3 zmniejsza ryzyko wystąpienia nie tylko osteoporozy, ale także złamań [205, 206]. Zgodnie z wytycznymi polskiej grupy ekspertów w dziedzinie leczenia osteoporozy wszystkie osoby z podwyższonym ryzykiem złamań powinny otrzymywać standardowo suplementację w następujących dawkach: 1,0–1,2 g wapnia na dobę oraz nie mniej niż 800–1000 j.m. witaminy D3 na dobę [207]. U osób po udarze wskazane jest także rozpoznanie i leczenie osteoporozy. Ulotka informacyjna o upadkach dla pacjentów po udarze jest dostępna na stronie: <http://www.trango.org>.

Farmakologiczne wspomaganie procesu rehabilitacji

Podczas procesu rehabilitacji poudarowej pacjenci często otrzymują wiele leków w ramach profilaktyki wtórnej w celu leczenia powikłań udaru lub leczenia innych chorób przewlekłych, niemających związku z udarem. Ważnym problemem związanym z farmakoterapią chorych z UM jest minimalizacja niekorzystnego działania leków mogących upośledzać proces zdrowienia mózgu. Do najważniejszych leków o udokumentowanym negatywnym wpływie na proces poprawy należą: neuroleptyki, benzodwiazepiny, barbiturany i fenytoina, dlatego też w miarę możliwości należy unikać stosowania tych preparatów [208]. Nie zaleca się również stosowania leków działających ośrodkowo, na przykład klonidyny czy prazosyny, ze względu na ich potencjalny niekorzystny wpływ na poprawę [209].

Od pewnego czasu dyskutowana jest skuteczność podawania leków i innych substancji czynnych w celu zwiększenia efektywności procesu rehabilitacji. Leki te mają ułatwić proces uczenia się przez wzmożenie przekazywania synaptycznego. W obserwacjach klinicznych niewielkich grup chorych wykazano pozytywny wpływ stosowania pochodnych amfetaminy (dekstroamfetaminy) na poprawę ruchową [210–213] i funkcje językowe

w afazji [214]. Skuteczność lewodopy [215] obserwowano w badaniach dotyczących usprawniania ruchowego po UM. Stwierdzono, że lewodopa podawana w dawce 100 mg 30 min przed ćwiczeniami rehabilitacyjnymi przyspiesza postęp powrotu funkcji językowych, zwłaszcza w afazji ruchowej [216]. **W badaniach klinicznych wskazano, że zastosowanie cerebrolizyny podczas wczesnej rehabilitacji po UM wpływa na uzyskanie poprawy stanu neurologicznego i funkcji motorycznych [217, 218] oraz może się przyczyniać do zmniejszenia spastyczności w niedowładnych kończynach [219].** W badaniach wykazywano także wpływ cytykoliny na uzyskanie poprawy funkcjonalnej oraz poprawę deficytów poznawczych występujących u osób po UM [220]. Nie potwierdzono skuteczności ropinirolu w poprawie czynności ruchowej niedowładnych kończyn w rehabilitacji u pacjentów w przewlekłej fazie UM [221]. Nie stwierdzono również skuteczności piracetamu [222].

W badaniach potwierdza się, że coraz powszechniej stosowane leki z grupy SSRI, głównie fluoksetyna [151, 223], a także paroksetyna, citalopram i escitalopram, pozytywnie wpływają nie tylko na zmniejszenie depresji poudarowej, ale także na poprawę funkcjonalną [224–226]. Wykazano między innymi, że wpływają na zmniejszenie objawów neurologicznych i niesprawności, poprawę samodzielności i niezależności od osób drugich.

Podjęmowano również próby z wykorzystaniem leków stosowanych w chorobie Alzheimerera. Podawanie antagonisty receptorów NMDA — mementyny — okazało się skuteczne w poprawie mowy spontanicznej i nazywania u pacjentów z afazją w przewlekłej fazie UM [227]. Wykazano, że donepezyl jest skuteczny w rehabilitacji pacjentów po udarze mózgu i istotnie poprawia wyniki uzyskane w MMSE już po miesiącu regularnego podawania [228]. Podobnie badania wskazują, że stosowanie rywastygminy u pacjentów po UM podczas standardowej rehabilitacji może mieć pozytywny wpływ na zmniejszenie niektórych zaburzeń poznawczych, między innymi zespołu zaniedbywania jednostronnego [229, 230]. Leki te mają ułatwić proces uczenia się przez wzmocnienie przekąźnictwa synaptycznego.

Prowadzono także badania wykazujące skuteczność naturalnych środków ziołowych (MLC601), których aktywne składniki mają za zadanie przyspieszyć proces powrotu funkcji neurologicznych oraz wspomagać odzyskiwanie samodzielności w codziennych czynnościach u osób po UM [231–233].

Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że brakuje szerszych badań klinicznych, które pozwalałyby sformułować zalecenia dotyczące rutynowego zastosowania któregośkolwiek ze wspomnianych leków w celu poprawy efektywności rehabilitacji po udarze, chociaż są one dość powszechnie stosowane na oddziałach rehabilitacyjnych [151, 214, 234, 235].

Eksperymentalne metody rehabilitacji po udarze

W ostatnich latach prowadzi się intensywne badania nad nowymi metodami terapeutycznymi, które miałyby za zadanie wspomagać rehabilitację po udarze przez wpływ na procesy plastyczności mózgu. W ramach badań klinicznych podejmuje się próby wykorzystania stymulacji przeczaszkowej mózgu: przeczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS, *recurrent transcranial magnetic stimulation*) i przeczaszkowej stymulacji prądem stałym (tDCS, *transcranial direct current stimulation*), głównie jako terapii połączonej ze standardowymi metodami rehabilitacji w celu zmniejszenia niedowładu kończyny górnej, afazji, zespołu zaniedbywania połowiczego, zaburzeń połykania, poprawy chodu [236–245]. Obecnie nie ma dość jednoznacznych wyników badań klinicznych, na których podstawie te formy terapii mogłyby być zalecane do stosowania w rutynowej rehabilitacji po UM. Dobre wyniki powrotu funkcji kończyny górnej i zmniejszenia bólu uzyskano w małych badaniach klinicznych, w których dodatkowo stosowano trening z użyciem lustra [246–249]. Prowadzone są również terapie, w których wykorzystuje się interakcję wielozmysłową, w tym trening z użyciem lustra [250], z wykorzystaniem muzyki, stymulacji somatosensorycznej [251], obserwacji czynności [252], trening wyobrażeniowy [55], ćwiczenia z wykorzystaniem rzeczywistości wirtualnej [253], trening czynności umysłowych (*mental practice*) [254] oraz wykorzystanie robotów [255, 256].

Terapia z użyciem wirtualnej rzeczywistości polega na wykorzystaniu technologii łączącej obserwację i wykonywanie powtarzanych czynności. Z tą formą rehabilitacji wiąże się duże nadzieje. Zakres możliwości jest ogromny, począwszy od gier wideo wykorzystywanych przez pacjentów w domu po złożone systemy mające możliwość pomiaru zakresu ruchów w stawie ramiennym i wykorzystania wizualnego biofeedbacku do korekcji ruchu kończyny [257]. Wykorzystanie bieżni ruchomych i urządzeń do ćwiczeń w odciążeniu

ze wspomaganiem, z odpowiednim zabezpieczeniem pacjentów z deficytami siły mięśniowej w kończynach dolnych i tułowie oraz asekuracją terapeuty, daje możliwość wykonywania rytmicznych ruchów kończyn dolnych naśladowujących chód fizjologiczny, ustawienia pożądanego szybkości chodu, dystansu i czasu [258, 259]. Wykazano, że trening na bieżni z funkcją wizualnego feedbacku wpływa na poprawę wzorca chodu (wydłużenie czasu podporu na kończynie niedowładnej) z jednoczesnym zwiększeniem prędkości i dystansu chodu oraz pozwala na trwałą poprawę symetrii parametrów chodu [260, 261]. Coraz częściej wykorzystuje się roboty i urządzenia wspomagające chodzenie, takie jak egzoskielety, które wspomagają reedukację chodu u pacjentów między innymi po UM [262]. Do poprawy jakości chodu może również być zastosowana funkcjonalna elektrostymulacja. W kilku badaniach wykazano jej skuteczność w poprawie chodu utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy [263, 264]. Zastosowanie u pacjentów z częściowym niedowładem kończyny górnej i zachowanym czynnym ruchem zgięcia palców ortozy dynamicznej z mechanizmem sprężynowym i/lub protezy robotycznej ręki może znacznie poprawić zakres ruchomości i poprawić czynność chwytową ręki [265]. Obiecujące, ale wciąż nieudowodnione jest zastosowanie komórek macierzystych we wspomaganiu powrotu utraconych funkcji ciała i w usprawnianiu u pacjentów po UM [266, 267]. Pojawiły się również wstępne doniesienia, że skuteczna w leczeniu niesprawności wynikającej z przebytego UM może być tlenoterapia hiperbaryczna [268].

Chociaż omówione metody wydają się mieć obiecujące efekty we wstępnych badaniach, obecny stan wiedzy nie upoważnia do sformułowania zaleceń dotyczących ich szerszego zastosowania [269].

PIŚMIENNICTWO

- Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23(2–3): 231–241, doi: [10.1159/000097646](#), indexed in Pubmed: [17139166](#).
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137(12): e67–e6492, doi: [10.1161/CIR.0000000000000558](#), indexed in Pubmed: [29386200](#).
- Murray CJL, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380(9859): 2197–2223, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](#), indexed in Pubmed: [23245608](#).
- Niewada M, Skowrońska M, Ryglewicz D, et al. Polish National Stroke Prevention and Treatment Collaborative Group. Acute ischemic stroke care and outcome in centers participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke.* 2006; 37(7): 1837–1843, doi: [10.1161/01.STR.0000226992.39847.ef](#), indexed in Pubmed: [16741176](#).
- Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, et al. European Registers of Stroke. Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology.* 2011; 76(2): 159–165, doi: [10.1212/WNL.0b013e318206cae1](#), indexed in Pubmed: [21148118](#).
- Dhamoon MS, Moon YP, Paik MC, et al. Long-term functional recovery after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2009; 40(8): 2805–2811, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.549576](#), indexed in Pubmed: [19556535](#).
- World Health Organization. Rehabilitation health topic n.d. <http://www.who.int/topics/rehabilitation/en> (04.03.2018).
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(9): CD000197, doi: [10.1002/14651858.CD000197.pub3](#), indexed in Pubmed: [24026639](#).
- Foley NC, Teasell RW, Bhogal SK, et al. The efficacy of stroke rehabilitation: a qualitative review. *Top Stroke Rehabil.* 2003; 10(2): 1–18, indexed in Pubmed: [13680515](#).
- Geddes JM, Chamberlain MA. Home-based rehabilitation for people with stroke: a comparative study of six community services providing co-ordinated, multidisciplinary treatment. *Clin Rehabil.* 2001; 15(6): 589–599, doi: [10.1191/0269215501cr452oa](#), indexed in Pubmed: [11777089](#).
- Walker MF, Sunnerhagen KS, Fisher RJ. Evidence-based community stroke rehabilitation. *Stroke.* 2013; 44(1): 293–297, doi: [10.1161/STROKEAHA.111.639914](#), indexed in Pubmed: [23093614](#).
- Lincoln NB, Walker MF, Dixon A, et al. Evaluation of a multiprofessional community stroke team: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2004; 18(1): 40–47, doi: [10.1191/0269215504cr700oa](#), indexed in Pubmed: [14763718](#).
- Legg L, Langhorne P. Outpatient Service Trialists. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet.* 2004; 363(9406): 352–356, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)15434-2](#), indexed in Pubmed: [15070563](#).
- Welin L, Bjälkefur K, Roland I. Open, randomized pilot study after first stroke: a 3.5-year follow-up. *Stroke.* 2010; 41(7): 1555–1557, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.576165](#), indexed in Pubmed: [20489176](#).
- Opara J, Błaszczyński M, Barszcz J. Kontynuacja rehabilitacji po udarze mózgu w domu według modelu EHSD. *Rehabilitacja Medyczna.* 2009; 13: 33–38.
- Opara J, Błaszczyński M, Mehlich K, et al. W jakim kierunku zmierza idea Early Supported Discharge (ESD) po udarze mózgu? *Rehabil Med.* 2017; 21: 31–35.
- Langhorne P, Taylor G, Murray G, et al. Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet.* 2005; 365(9458): 501–506, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)17868-4](#), indexed in Pubmed: [15705460](#).
- Thorsén AM, Widén Holmqvist L, von Koch L. Early supported discharge and continued rehabilitation at home after stroke: 5-year follow-up of resource use. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006; 15(4): 139–143, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.04.003](#), indexed in Pubmed: [17904066](#).
- Kwolek A. Postępy w leczeniu i rehabilitacji osób po udarze niedokrwiennym mózgu. *Rehabil Med.* 2002; 6: 9–22.
- Langhorne P, Duncan P. Does the organization of postacute stroke care really matter? *Stroke.* 2001; 32(1): 268–274, indexed in Pubmed: [11136947](#).
- Kalra L, Langhorne P. Facilitating recovery: evidence for organized stroke care. *J Rehabil Med.* 2007; 39(2): 97–102, doi: [10.2340/16501977-0043](#), indexed in Pubmed: [17351689](#).
- Langhorne P, Pollock A. Stroke Unit Trialists' Collaboration. What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing.* 2002; 31(5): 365–371, indexed in Pubmed: [12242199](#).
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology. 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(3): 870–947, doi: [10.1161/STR.0b013e318284056a](#), indexed in Pubmed: [23370205](#).
- Miller EL, Murray L, Richards L, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke.* 2010;

- 41(10): 2402–2448, doi: [10.1161/STR.0b013e3181e7512b](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3181e7512b), indexed in Pubmed: [20813995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20813995/).
25. Walker MF. Stroke Rehabilitation: evidence-based or evidence-tinged? *J Rehabil Med*. 2007; 39(3): 193–197, doi: [10.2340/16501977-0063](https://doi.org/10.2340/16501977-0063).
26. Duncan P, Zorowitz R, Bates B, et al. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care. *Stroke*. 2005; 36(9): e100–e143, doi: [10.1161/01.str.0000180861.54180.f1](https://doi.org/10.1161/01.str.0000180861.54180.f1).
27. Smith J, Forster A, Young J, et al. Cochrane review: information provision for stroke patients and their caregivers. *Clinical Rehabilitation*. 2009; 23(3): 195–206, doi: [10.1177/0269215508092820](https://doi.org/10.1177/0269215508092820).
28. Liepert J, Hamzei F, Weiller C. Lesion-induced and training-induced brain reorganization. *Restor Neurol Neurosci*. 2004; 22(3–5): 269–277, indexed in Pubmed: [15502271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15502271/).
29. Hummelsheim H. Rationales for improving motor function. *Curr Opin Neurol*. 1999; 12(6): 697–701, indexed in Pubmed: [10676751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10676751/).
30. Liepert J, Graef S, Uhe I, et al. Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients. *Acta Neurol Scand*. 2000; 101(5): 321–326, indexed in Pubmed: [10987321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10987321/).
31. Liepert J. Motor cortex excitability in stroke before and after constraint-induced movement therapy. *Cogn Behav Neurol*. 2006; 19(1): 41–47, indexed in Pubmed: [16633018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16633018/).
32. Richards LG, Stewart KC, Woodbury ML, et al. Movement-dependent stroke recovery: a systematic review and meta-analysis of TMS and fMRI evidence. *Neuropsychologia*. 2008; 46(1): 3–11, doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.013](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.013), indexed in Pubmed: [17904594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17904594/).
33. AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9988): 46–55, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60690-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60690-0), indexed in Pubmed: [25892679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25892679/).
34. Herisson F, Godard S, Volteau C, et al. SEVEL study group. Early Sitting in Ischemic Stroke Patients (SEVEL): a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0149466, doi: [10.1371/journal.pone.0149466](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149466), indexed in Pubmed: [27023901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27023901/).
35. Morreale M, Marchione P, Pili A, et al. Early versus delayed rehabilitation treatment in hemiplegic patients with ischemic stroke: proprioceptive or cognitive approach? *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016; 52(1): 81–89, indexed in Pubmed: [26220327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26220327/).
36. Chippala P, Sharma R. Effect of very early mobilisation on functional status in patients with acute stroke: a single-blind, randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2016; 30(7): 669–675, doi: [10.1177/0269215515596054](https://doi.org/10.1177/0269215515596054), indexed in Pubmed: [26198890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26198890/).
37. Bernhardt J, Thuy MNT, Collier JM, et al. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1): CD006187, doi: [10.1002/14651858.CD006187.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006187.pub2), indexed in Pubmed: [19160268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19160268/).
38. Langhorne P, Stott D, Knight A, et al. Very early rehabilitation or intensive telemetry after stroke: a pilot randomised trial. *cerebrovascular diseases*. 2010; 29(4): 352–360, doi: [10.1159/000278931](https://doi.org/10.1159/000278931).
39. Bernhardt J, Godecke E, Johnson L, et al. Early rehabilitation after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30(1): 48–54, doi: [10.1097/WCO.0000000000000404](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000404), indexed in Pubmed: [27845945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27845945/).
40. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2004; 35(11): 2529–2539, doi: [10.1161/01.STR.0000143153.76460.7d](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000143153.76460.7d), indexed in Pubmed: [15472114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472114/).
41. Kwakkel G. Impact of intensity of practice after stroke: issues for consideration. *Disabil Rehabil*. 2006; 28(13–14): 823–830, doi: [10.1080/09638280500534861](https://doi.org/10.1080/09638280500534861), indexed in Pubmed: [16777769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16777769/).
42. Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C. Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int*. 1996; 1(2): 75–88, indexed in Pubmed: [9238725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9238725/).
43. Kwolek A. Rehabilitacyjna ekipa wyjazdowa (REW) w programie ciągłej rehabilitacji chorych po udarze mózgu. *Postępy Rehabil*. 1999; 2: 59–62.
44. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, et al. Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke*. 2004; 35(4): 1005–1009, doi: [10.1161/01.STR.0000120727.40792.40](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000120727.40792.40), indexed in Pubmed: [14988574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14988574/).
45. Kalra L, Dale P, Crome P. Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke*. 1993; 24(10): 1462–1467, indexed in Pubmed: [8378947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8378947/).
46. Kwakkel G, Kollen BJ, Wagenaar RC. Long term effects of intensity of upper and lower limb training after stroke: a randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72(4): 473–479, indexed in Pubmed: [11909906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11909906/).
47. Williams H, Harris R, Turner-Stokes L. Can the Northwick Park Care Needs Assessment be used to estimate nursing staff requirements in an inpatient rehabilitation setting? *Clin Rehabil*. 2007; 21(6): 535–544, doi: [10.1177/0269215507075501](https://doi.org/10.1177/0269215507075501), indexed in Pubmed: [17613584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17613584/).
48. Long AF, Kneafsey R, Ryan J, et al. The role of the nurse within the multi-professional rehabilitation team. *J Adv Nurs*. 2002; 37(1): 70–78, indexed in Pubmed: [11784400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11784400/).
49. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, et al. EXCITE Investigators. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA*. 2006; 296(17): 2095–2104, doi: [10.1001/jama.296.17.2095](https://doi.org/10.1001/jama.296.17.2095), indexed in Pubmed: [17077374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17077374/).
50. Taub E, Uswatte G, Pidikiti R. Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation — a clinical review. *J Rehabil Res Dev*. 1999; 36(3): 237–251, indexed in Pubmed: [10659807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10659807/).
51. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Stroke*. 2004; 35(5): 1230–1240, doi: [10.1161/01.STR.0000127303.19261.19](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000127303.19261.19), indexed in Pubmed: [15105522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15105522/).
52. Boake C, Noser EA, Ro T, et al. Constraint-induced movement therapy during early stroke rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2007; 21(1): 14–24, doi: [10.1177/1545968306291858](https://doi.org/10.1177/1545968306291858), indexed in Pubmed: [17172550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17172550/).
53. Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, et al. Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97(7): 3661–3665, doi: [10.1073/pnas.050350297](https://doi.org/10.1073/pnas.050350297), indexed in Pubmed: [10716702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10716702/).
54. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, et al. Do stroke units save lives? *Lancet*. 1993; 342(8868): 395–398, indexed in Pubmed: [8101901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8101901/).
55. Guerra ZF, Lucchetti ALG, Lucchetti G. Motor imagery training after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Phys Ther*. 2017; 41(4): 205–214, doi: [10.1097/NPT.0000000000000200](https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000200), indexed in Pubmed: [28922311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922311/).
56. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, et al. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke*. 1991; 22(8): 1026–1031, indexed in Pubmed: [1866749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1866749/).
57. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001; 119(1 Suppl): 132S–175S, indexed in Pubmed: [11157647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157647/).
58. Clagett G, Anderson F, Levine M, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 1992; 102(4), doi: [10.1378/chest.102.4_supplement.391s](https://doi.org/10.1378/chest.102.4_supplement.391s).
59. Davies PM. Starting again. Early rehabilitation after traumatic brain injury or other severe brain lesion. Springer-Verlag, Berlin 1998: 180–181.
60. Gentile AM. Skill acquisition: Action, movement, and neuromotor processes. In: Carr JH, Sheperd RD, ed. *Movement science: Foundations for physical therapy*, 2nd edition. Aspen Publishers Inc., Rockville 2000: 111–187.
61. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, et al. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke*. 2008; 39(2): 390–396, doi: [10.1161/STROKEAHA.107.492363](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.492363), indexed in Pubmed: [18174489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18174489/).
62. Johansson K, Lindgren I, Widner H, et al. Can sensory stimulation improve the functional outcome in stroke patients? *Neurology*. 1993; 43(11): 2189–2192, indexed in Pubmed: [8232927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8232927/).
63. Fink GR, Frackowiak RS, Pietrzyk U, et al. Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J Neurophysiol*. 1997; 77(4): 2164–2174, doi: [10.1152/jn.1997.77.4.2164](https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.4.2164), indexed in Pubmed: [9114263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9114263/).
64. De Wit L, Putman K, Lincoln N, et al. Stroke rehabilitation in Europe: what do physiotherapists and occupational therapists actually do? *Stroke*. 2006; 37(6): 1483–1489, doi: [10.1161/01.STR.0000221709.23293.c2](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000221709.23293.c2), indexed in Pubmed: [16645135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16645135/).
65. Legg L, Drummond A, Leonardi-Bee Jo, et al. Occupational therapy for patients with problems in personal activities of daily living after stroke: systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2007; 335(7626): 922, doi: [10.1136/bmj.39343.466863.55](https://doi.org/10.1136/bmj.39343.466863.55), indexed in Pubmed: [17901469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17901469/).
66. Matérne M, Lundqvist LO, Strandberg T. Opportunities and barriers for successful return to work after acquired brain injury: a patient perspective. *Work*. 2017; 56(1): 125–134, doi: [10.3233/WOR-162468](https://doi.org/10.3233/WOR-162468), indexed in Pubmed: [28035941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035941/).
67. Westerlind E, Persson HC, Sunnerhagen KS. Return to work after a stroke in working age persons: a six-year follow up. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0169759, doi: [10.1371/journal.pone.0169759](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169759), indexed in Pubmed: [28061507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28061507/).
68. Hartke RJ, Trierweiler R, Bode R. Critical factors related to return to work after stroke: a qualitative study. *Top Stroke Rehabil*. 2011; 18(4): 341–351, doi: [10.1310/tsr1804-341](https://doi.org/10.1310/tsr1804-341), indexed in Pubmed: [21914598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21914598/).

69. Morris R. The psychology of stroke in young adults: the roles of service provision and return to work. *Stroke Res Treat.* 2011; 2011: 534812, doi: [10.4061/2011/534812](#), indexed in Pubmed: [21423559](#).
70. Ntsiea MV, Van Aswegen H, Lord S, et al. The effect of a workplace intervention programme on return to work after stroke: a randomised controlled trial. *Clin Rehabil.* 2015; 29(7): 663–673, doi: [10.1177/0269215514554241](#), indexed in Pubmed: [25322870](#).
71. Larsen LP, Biering K, Johnsen SP, et al. Self-rated health and return to work after first-time stroke. *J Rehabil Med.* 2016; 48(4): 339–345, doi: [10.2340/16501977-2061](#), indexed in Pubmed: [26936419](#).
72. Balasooriya-Smeekens C, Bateman A, Mant J, et al. Barriers and facilitators to staying in work after stroke: insight from an online forum. *BMJ Open.* 2016; 6(4): e009974, doi: [10.1136/bmjopen-2015-009974](#), indexed in Pubmed: [27053267](#).
73. Mills VM, Alexander PA. Cognitive rehabilitation: leadership and management of the clinical programme. In: Struss DT, Winocur G, Robertson IH. ed. *Cognitive Neurorehabilitation*, 2nd edition. Cambridge University Press, Cambridge 2008: 175–187.
74. Cappa SF, Benke T, Clarke S, et al. EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2005; 12(9): 665–680, doi: [10.1111/j.1468-1331.2005.01330.x](#).
75. Walsh K, Darby D. *Neuropsychologia Kliniczna* Walsha. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2008: 76–356.
76. Aybek S, Bogousslavsky J. Acute behavioural and mood changes. In: Godefroy O, Bogousslavsky J. ed. *The behavioural and cognitive neurology of stroke*. Cambridge University Press, Cambridge 2007: 520–528.
77. Robertson IH. Setting goals for cognitive rehabilitation. *Curr Opin Neurol.* 1999; 12(6): 703–708, indexed in Pubmed: [10676752](#).
78. Robertson IH, Murre JM. Rehabilitation of brain damage: brain plasticity and principles of guided recovery. *Psychol Bull.* 1999; 125(5): 544–575, indexed in Pubmed: [10489541](#).
79. Story T. Cognitive rehabilitation services in home and community settings. In: Kreutzer JS, Wehman PH. ed. *Cognitive rehabilitation for persons with traumatic brain injury. A functional approach*. Imaginart Press, Bisbee 1991: 251–267.
80. Wilson BA. The theory and practice of neuropsychological rehabilitation. In: Wilson BA. ed. *Neuropsychological rehabilitation*. Swet & Zeitlinder B.V., Lisse 2003: 1–11.
81. Quinn TJ, Paolucci S, Sunnerhagen KS, et al. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Evidence-based stroke rehabilitation: an expanded guidance document from the European stroke organisation (ESO) guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *J Rehabil Med.* 2009; 41(2): 99–111, doi: [10.2340/16501977-0301](#), indexed in Pubmed: [19225703](#).
82. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Venous thromboembolism after acute ischaemic stroke: a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke.* 2004; 35(10): 2320–2325, doi: [10.1161/01.STR.0000140741.13279.4f](#), indexed in Pubmed: [15322298](#).
83. Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, et al. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke.* 2001; 32(1): 262–267, indexed in Pubmed: [11136946](#).
84. Bembek J, Karlinski M, Kobayashi A, et al. Early stroke-related deep venous thrombosis: risk factors and influence on outcome. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 32(1): 96–102, doi: [10.1007/s11239-010-0548-3](#), indexed in Pubmed: [21359647](#).
85. Hadziahmetovic NV, Hadziahmetovic Z. Incidence of secondary vascular complications after stroke. *Med Arh.* 2009; 63(6): 332–334, indexed in Pubmed: [20380113](#).
86. Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res.* 2007; 119(3): 265–274, doi: [10.1016/j.thromres.2006.03.010](#), indexed in Pubmed: [16674999](#).
87. Shorr AF, Jackson WL, Sherner JH, et al. Differences between low-molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention following ischemic stroke: a metaanalysis. *Chest.* 2008; 133(1): 149–155, doi: [10.1378/chest.07-1826](#), indexed in Pubmed: [17925410](#).
88. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e601S–e636S, doi: [10.1378/chest.11-2302](#), indexed in Pubmed: [22315273](#).
89. Sandercock PAG, Counsell C, Kane EJ, et al. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3): CD000119, doi: [10.1002/14651858.CD000119.pub3](#), indexed in Pubmed: [18646059](#).
90. Dennis M, Sandercock PAG, Reid J, et al. CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multi-centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373(9679): 1958–1965, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60941-7](#), indexed in Pubmed: [19477503](#).
91. Dennis M, Caso V, Kappelle L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2016; 1(1): 6–19, doi: [10.1177/2396987316628384](#).
92. Dennis M, Graham C, Smith J, et al. CLOTS trial collaboration. Which stroke patients gain most from intermittent pneumatic compression: further analyses of the CLOTS 3 trial. *Int J Stroke.* 2015; 10(Suppl A100): 103–107, doi: [10.1111/ijss.12598](#), indexed in Pubmed: [26307376](#).
93. Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2013; 382(9891): 516–524, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61050-8](#), indexed in Pubmed: [23727163](#).
94. Martino R, Foley N, Bhogal S, et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke.* 2005; 36(12): 2756–2763, doi: [10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb](#), indexed in Pubmed: [16269630](#).
95. Kidd D, Lawson J, Nesbitt R, et al. Aspiration in acute stroke: a clinical study with videofluoroscopy. *QJ Med.* 1993; 86(12): 825–829, indexed in Pubmed: [8108539](#).
96. Daniels S, McAdam C, Brailey K, et al. Clinical assessment of swallowing and prediction of dysphagia severity. *Am J Speech-Lang Pathol.* 1997; 6(4): 17–24, doi: [10.1044/1058-0360.0604.17](#).
97. Daniels S, Brailey K, Priestly D, et al. Aspiration in patients with acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998; 79(1): 14–19, doi: [10.1016/S0003-9993\(98\)90200-3](#).
98. Gordon C, Hewer RL, Wade DT. Dysphagia in acute stroke. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987; 295(6595): 411–414, indexed in Pubmed: [3115478](#).
99. Kidd D, Lawson J, Nesbitt R, et al. The natural history and clinical consequences of aspiration in acute stroke. *QJM.* 1995; 88(6): 409–413, indexed in Pubmed: [7648232](#).
100. Kumar S, Doughty C, Doros G, et al. Recovery of swallowing after dysphagic stroke: an analysis of prognostic factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23(1): 56–62, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.09.005](#), indexed in Pubmed: [23102742](#).
101. Ickenstein GW, Höhlig C, Prosiel M, et al. Prediction of outcome in neurogenic oropharyngeal dysphagia within 72 hours of acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012; 21(7): 569–576, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.01.004](#), indexed in Pubmed: [21683618](#).
102. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke.* 1999; 30(4): 744–748, indexed in Pubmed: [10187872](#).
103. Yuan Mz, Li F, Tian X, et al. Risk factors for lung infection in stroke patients: a meta-analysis of observational studies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13(10): 1289–1298, doi: [10.1586/14787210.2015.1085302](#), indexed in Pubmed: [26359533](#).
104. Brogan E, Langdon C, Brookes K, et al. Respiratory infections in acute stroke: nasogastric tubes and immobility are stronger predictors than dysphagia. *Dysphagia.* 2014; 29(3): 340–345, doi: [10.1007/s00455-013-9514-5](#), indexed in Pubmed: [24445382](#).
105. Shang Y, Wang S, Bai X, et al. [Application of A(2)DS(2) score for predicting post-stroke pneumonia in elderly patients]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2013; 33(11): 1615–1619, indexed in Pubmed: [24273263](#).
106. Sørensen RT, Rasmussen RS, Overgaard K, et al. Dysphagia screening and intensified oral hygiene reduce pneumonia after stroke. *J Neurosci Nurs.* 2013; 45(3): 139–146, doi: [10.1097/JNN.0b013e31828a412c](#), indexed in Pubmed: [23636069](#).
107. Perry L, Love CP. Screening for dysphagia and aspiration in acute stroke: a systematic review. *Dysphagia.* 2001; 16(1): 7–18, indexed in Pubmed: [11213249](#).
108. Teasell R, Foley N, Doherty T, et al. Clinical characteristics of patients with brainstem strokes admitted to a rehabilitation unit. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83(7): 1013–1016, indexed in Pubmed: [12098164](#).
109. Mamushet Y, Zenebe G, Addissie A. Medical and neurological complications among stroke patients admitted for inpatient care in Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J.* 2015; 53(1): 9–17, indexed in Pubmed: [26591287](#).
110. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, et al. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic

- stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1761–1768.
111. Maeshima S, Osawa A, Hayashi T, et al. Elderly age, bilateral lesions, and severe neurological deficit are correlated with stroke-associated pneumonia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23(3): 484–489, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.04.004](#), indexed in Pubmed: [23664461](#).
112. Vernino S, Brown RD, Sejvar JJ, et al. Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. *Stroke.* 2003; 34(8): 1828–1832, doi: [10.1161/01.STR.0000080534.98416.A0](#), indexed in Pubmed: [12855836](#).
113. Bravata DM, Ho SY, Meehan TP, et al. Readmission and death after hospitalization for acute ischemic stroke: 5-year follow-up in the medicare population. *Stroke.* 2007; 38(6): 1899–1904, doi: [10.1161/STROKEAHA.106.481465](#), indexed in Pubmed: [17510453](#).
114. Yamaya M, Yanai M, Ohnri T, et al. Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49(1): 85–90, indexed in Pubmed: [11207848](#).
115. Odderson IR, Keaton JC, McKenna BS. Swallow management in patients on an acute stroke pathway: quality is cost effective. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995; 76(12): 1130–1133, indexed in Pubmed: [8540789](#).
116. Masrur S, Smith EE, Saver JL, et al. Dysphagia screening and hospital-acquired pneumonia in patients with acute ischemic stroke: findings from get with the guidelines — stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22(8): e301–e309, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.013](#), indexed in Pubmed: [23305674](#).
117. Ickenstein GW, Riecker A, Höhlig C, et al. Pneumonia and in-hospital mortality in the context of neurogenic oropharyngeal dysphagia (NOD) in stroke and a new NOD step-wise concept. *J Neurol.* 2010; 257(9): 1492–1499, doi: [10.1007/s00415-010-5558-8](#), indexed in Pubmed: [20383519](#).
118. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, et al. Stroke Practice Improvement Network Investigators. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke.* 2005; 36(9): 1972–1976, doi: [10.1161/01.STR.0000177529.86868.8d](#), indexed in Pubmed: [16109909](#).
119. Brogan E, Langdon C, Brookes K, et al. dysphagia and factors associated with respiratory infections in the first week post stroke. *Neuroepidemiology.* 2014; 43(2): 140–144, doi: [10.1159/000366423](#).
120. Bray BD, Smith CJ, Cloud GC, et al. SSNAP Collaboration. The association between delays in screening for and assessing dysphagia after acute stroke, and the risk of stroke-associated pneumonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88(1): 25–30, doi: [10.1136/jnnp-2016-313356](#), indexed in Pubmed: [27298147](#).
121. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke: identification and management of dysphagia. A national clinical guideline. 2010 (11.10.2018).
122. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ. Validation of the 3-oz water swallow test for aspiration following stroke. *Arch Neurol.* 1992; 49(12): 1259–1261, indexed in Pubmed: [1449405](#).
123. Dziewas R, Warnecke T, Olenberg S, et al. Towards a basic endoscopic assessment of swallowing in acute stroke — development and evaluation of a simple dysphagia score. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 26(1): 41–47, doi: [10.1159/000135652](#), indexed in Pubmed: [18511871](#).
124. Steele CM, Alsanei WA, Ayanikalath S, et al. The influence of food texture and liquid consistency modification on swallowing physiology and function: a systematic review. *Dysphagia.* 2015; 30(1): 2–26, doi: [10.1007/s00455-014-9578-x](#), indexed in Pubmed: [25343878](#).
125. Dziewas R, Warnecke T, Hamacher C, et al. Do nasogastric tubes worsen dysphagia in patients with acute stroke? *BMC Neurol.* 2008; 8: 28, doi: [10.1186/1471-2377-8-28](#), indexed in Pubmed: [18651972](#).
126. Ickenstein GW, Stein J, Ambrosi D, et al. Predictors of survival after severe dysphagic stroke. *J Neurol.* 2005; 252(12): 1510–1516, doi: [10.1007/s00415-005-0906-9](#), indexed in Pubmed: [16136260](#).
127. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, et al. Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996; 77(4): 340–345, indexed in Pubmed: [8607756](#).
128. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, et al. Influence of nutritional status on clinical outcome after acute stroke. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(2): 275–281, doi: [10.1093/ajcn/68.2.275](#), indexed in Pubmed: [9701183](#).
129. FOOD Trial Collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke.* 2003; 34(6): 1450–1456, doi: [10.1161/01.STR.0000074037.49197.8C](#), indexed in Pubmed: [12750536](#).
130. Burgos R, Bretón I, Cereda E, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr.* 2018; 37(1): 354–396, doi: [10.1016/j.clnu.2017.09.003](#), indexed in Pubmed: [29274834](#).
131. Rabadi MH, Coar PL, Lukin M, et al. Intensive nutritional supplements can improve outcomes in stroke rehabilitation. *Neurology.* 2008; 71(23): 1856–1861, doi: [10.1212/01.wnl.0000327092.39422.3c](#), indexed in Pubmed: [18946003](#).
132. Aquilani R, Scocchi M, Iadarola P, et al. Protein supplementation may enhance the spontaneous recovery of neurological alterations in patients with ischaemic stroke. *Clin Rehabil.* 2008; 22(12): 1042–1050, doi: [10.1177/0269215508094244](#), indexed in Pubmed: [19052243](#).
133. Anderson MR, O'Connor M, Mayer P, et al. The nasal loop provides an alternative to percutaneous endoscopic gastrostomy in high-risk dysphagic stroke patients. *Clin Nutr.* 2004; 23(4): 501–506, doi: [10.1016/j.clnu.2003.09.008](#), indexed in Pubmed: [15297085](#).
134. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C, et al. FOOD Trial Collaboration. Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 365(9461): 755–763, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)17982-3](#), indexed in Pubmed: [15733716](#).
135. Bath PM, Bath FJ, Smithard DG. Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2): CD000323, doi: [10.1002/14651858.CD000323](#), indexed in Pubmed: [10796343](#).
136. Raha SK, Woodhouse K. The use of percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in 161 consecutive elderly patients. *Age Ageing.* 1994; 23(2): 162–163, indexed in Pubmed: [8023728](#).
137. Dennis M, Lewis S, Cranswick G, et al. FOOD Trial Collaboration. FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. *Health Technol Assess.* 2006; 10(2): iii–iv, ix, indexed in Pubmed: [16409880](#).
138. Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, et al. A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. *Med J Malaysia.* 2006; 61(1): 59–66, indexed in Pubmed: [16708735](#).
139. Kłęk S, Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, et al. Leczenie żywieniowe w neurologii – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów. *Pol. Przegląd Neurol.* 2017; 13: 106–119.
140. Wulsin L, Alwell K, Moomaw CJ, et al. Comparison of two depression measures for predicting stroke outcomes. *J Psychosom Res.* 2012; 72(3): 175–179, doi: [10.1016/j.jpsychores.2011.11.015](#), indexed in Pubmed: [22325695](#).
141. Paolucci S. Epidemiology and treatment of post-stroke depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2008; 145, doi: [10.2147/ndt.s2017](#).
142. Skånér Y, Nilsson GH, Sundquist K, et al. Self-rated health, symptoms of depression and general symptoms at 3 and 12 months after a first-ever stroke: a municipality-based study in Sweden. *BMC Fam Pract.* 2007; 8: 61, doi: [10.1186/1471-2296-8-61](#), indexed in Pubmed: [17941995](#).
143. Sackley C, Brittle N, Patel S, et al. The prevalence of joint contractures, pressure sores, painful shoulder, other pain, falls, and depression in the year after a severely disabling stroke. *Stroke.* 2008; 39(12): 3329–3334, doi: [10.1161/STROKEAHA.108.518563](#), indexed in Pubmed: [18787199](#).
144. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke.* 2014; 9(8): 1017–1025, doi: [10.1111/ijs.12357](#), indexed in Pubmed: [25117911](#).
145. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, et al. DESTRO Study Group. The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol.* 2006; 253(5): 556–562, doi: [10.1007/s00415-006-0058-6](#), indexed in Pubmed: [16767539](#).
146. Ried LD, Jia H, Cameon R, et al. Does prestroke depression impact poststroke depression and treatment? *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010; 18(7): 624–633, doi: [10.1097/JGP.0b013e3181ca822b](#), indexed in Pubmed: [20220578](#).
147. Snaphaan L, van der Werf S, Kanselaar K, et al. Post-stroke depressive symptoms are associated with post-stroke characteristics. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 28(6): 551–557, doi: [10.1159/000247598](#), indexed in Pubmed: [19844094](#).
148. Bennett HE, Thomas SA, Austen R, et al. Validation of screening measures for assessing mood in stroke patients. *Br J Clin Psychol.* 2006; 45(Pt 3): 367–376, indexed in Pubmed: [17147102](#).
149. Benaim C, Decavel P, Bentabet M, et al. Sensitivity to change of two depression rating scales for stroke patients. *Clin Rehabil.* 2010; 24(3): 251–257, doi: [10.1177/0269215509346087](#), indexed in Pubmed: [20097722](#).
150. Hackett M, Anderson C, House A, et al. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008, doi: [10.1002/14651858.cd003437.pub3](#).
151. Chollet F, Tardy J, Albuher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled

- trial. *Lancet Neurol.* 2011; 10(2): 123–130, doi: [10.1016/S1474-4422\(10\)70314-8](#), indexed in Pubmed: [21216670](#).
152. Chmerinski E, Robinson RG, Kosier JT. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke.* 2001; 32(1): 113–117, indexed in Pubmed: [11136924](#).
153. Urban PP, Wolf T, Uebele M, et al. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke.* 2010; 41(9): 2016–2020, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.581991](#), indexed in Pubmed: [20705930](#).
154. Doan QV, Brashear A, Gillard PJ, et al. Relationship between disability and health-related quality of life and caregiver burden in patients with upper limb poststroke spasticity. *PM R.* 2012; 4(1): 4–10, doi: [10.1016/j.pmrj.2011.10.001](#), indexed in Pubmed: [22200567](#).
155. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016; 47(6): e98–e9e169, doi: [10.1161/STR.0000000000000098](#), indexed in Pubmed: [27145936](#).
156. Cousins E, Ward A, Roffe C, et al. Does low-dose botulinum toxin help the recovery of arm function when given early after stroke? A phase II randomized controlled pilot study to estimate effect size. *Clin Rehabil.* 2010; 24(6): 501–513, doi: [10.1177/0269215509358945](#), indexed in Pubmed: [20483887](#).
157. Rosales RL, Kong KHe, Goh KJ, et al. Botulinum toxin injection for hyper-tonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012; 26(7): 812–821, doi: [10.1177/1545968311430824](#), indexed in Pubmed: [22371239](#).
158. Kaji R, Osako Y, Suyama K, et al. GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol.* 2010; 257(8): 1330–1337, doi: [10.1007/s00415-010-5526-3](#), indexed in Pubmed: [20358216](#).
159. Malhotra S, Pandyan AD, Rosewilliam S, et al. Spasticity and contractures at the wrist after stroke: time course of development and their association with functional recovery of the upper limb. *Clin Rehabil.* 2011; 25(2): 184–191, doi: [10.1177/0269215510381620](#), indexed in Pubmed: [20921028](#).
160. Ada L, O'Dwyer N, O'Neill E. Relation between spasticity, weakness and contracture of the elbow flexors and upper limb activity after stroke: an observational study. *Disabil Rehabil.* 2006; 28(13-14): 891–897, doi: [10.1080/09638280500535165](#), indexed in Pubmed: [16777777](#).
161. Harvey L, Jong Ide, Goehi G, et al. Twelve weeks of nightly stretch does not reduce thumb web-space contractures in people with a neurological condition: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother.* 2006; 52(4): 251–258, doi: [10.1016/S0004-9514\(06\)70004-6](#).
162. Lannin NA, Cusick A, McCluskey A, et al. Effects of splinting on wrist contracture after stroke: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2007; 38(1): 111–116, doi: [10.1161/01.STR.0000251722.77088.12](#), indexed in Pubmed: [17122432](#).
163. Hesse S, Mach H, Fröhlich S, et al. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2012; 26(3): 237–245, doi: [10.1177/0269215511421355](#), indexed in Pubmed: [21971750](#).
164. Ada L, Goddard E, McCully J, et al. Thirty minutes of positioning reduces the development of shoulder external rotation contracture after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; 86(2): 230–234, doi: [10.1016/j.apmr.2004.02.031](#), indexed in Pubmed: [15706548](#).
165. Namdari S, Horneff JG, Baldwin K, et al. Muscle releases to improve passive motion and relieve pain in patients with spastic hemiplegia and elbow flexion contractures. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012; 21(10): 1357–1362, doi: [10.1016/j.jse.2011.09.029](#), indexed in Pubmed: [22217645](#).
166. Robinson W, Smith R, Aung O, et al. No difference between wearing a night splint and standing on a tilt table in preventing ankle contracture early after stroke: a randomised trial. *Aust J Physiother.* 2008; 54(1): 33–38, indexed in Pubmed: [18298357](#).
167. Thomas L, Cross S, Barrett J, et al. Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008, doi: [10.1002/14651858.cd004462.pub3](#).
168. Pettersen R, Wyller TB. Prognostic significance of micturition disturbances after acute stroke. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54(12): 1878–1884, doi: [10.1111/j.1532-5415.2006.00984.x](#), indexed in Pubmed: [17198493](#).
169. Turhan N, Atalay A, Atabek HK. Impact of stroke etiology, lesion location and aging on post-stroke urinary incontinence as a predictor of functional recovery. *Int J Rehabil Res.* 2006; 29(4): 335–338, doi: [10.1097/MRR.0b013e328010c7d1](#), indexed in Pubmed: [17106352](#).
170. Passier PE, Visser-Meily JMA, Rinkel GJE, et al. Life satisfaction and return to work after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011; 20(4): 324–329, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.001](#), indexed in Pubmed: [20656515](#).
171. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 2009; 8(9): 857–868, doi: [10.1016/S1474-4422\(09\)70176-0](#), indexed in Pubmed: [19679277](#).
172. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, et al. Central poststroke pain: a population-based study. *Pain.* 2011; 152(4): 818–824, doi: [10.1016/j.pain.2010.12.030](#), indexed in Pubmed: [21272999](#).
173. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, et al. Incidence of central post-stroke pain. *Pain.* 1995; 61(2): 187–193, indexed in Pubmed: [7659428](#).
174. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain — a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain.* 1989; 36(1): 27–36, indexed in Pubmed: [2465530](#).
175. Kim JS. Pharmacological management of central post-stroke pain: a practical guide. *CNS Drugs.* 2014; 28(9): 787–797, doi: [10.1007/s40263-014-0194-y](#), indexed in Pubmed: [25112542](#).
176. Vestergaard K, Andersen G, Gotttrup H, et al. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2001; 56(2): 184–190, indexed in Pubmed: [11160953](#).
177. Kim JS, Bashford G, Murphy TK, et al. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain.* 2011; 152(5): 1018–1023, doi: [10.1016/j.pain.2010.12.023](#), indexed in Pubmed: [21316855](#).
178. Serpell MG. Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2002; 99(3): 557–566, indexed in Pubmed: [12406532](#).
179. Lindgren I, Jönsson AC, Norrving Bo, et al. Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke.* 2007; 38(2): 343–348, doi: [10.1161/01.STR.0000254598.16739.4e](#), indexed in Pubmed: [17185637](#).
180. Paci M, Nannetti L, Taiti P, et al. Shoulder subluxation after stroke: relationships with pain and motor recovery. *Physiother Res Int.* 2007; 12(2): 95–104, indexed in Pubmed: [17536647](#).
181. Roy CW, Sands MR, Hill LD, et al. The effect of shoulder pain on outcome of acute hemiplegia. *Clin Rehabil.* 1995; 9(1): 21–27, doi: [10.1177/026921559500900103](#).
182. Ada L, Foongchomcheay A, Langhammer B, et al. Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 10(1): CD003863–145, doi: [10.1002/14651858.CD003863.pub2](#), indexed in Pubmed: [15674917](#).
183. Page T, Lockwood C. Prevention and management of shoulder pain in the hemiplegic patient. *JBI Libr Syst Rev.* 2003; 1(4): 1–28, indexed in Pubmed: [27820409](#).
184. Malhotra S, Rosewilliam S, Hermens H, et al. A randomized controlled trial of surface neuromuscular electrical stimulation applied early after acute stroke: effects on wrist pain, spasticity and contractures. *Clin Rehabil.* 2013; 27(7): 579–590, doi: [10.1177/0269215512464502](#), indexed in Pubmed: [23129814](#).
185. Yu DT, Chae J, Walker ME, et al. Intramuscular neuromuscular electric stimulation for poststroke shoulder pain: a multicenter randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85(5): 695–704, indexed in Pubmed: [15129391](#).
186. de Boer KS, Arwert HJ, de Groot JH, et al. Shoulder pain and external rotation in spastic hemiplegia do not improve by injection of botulinum toxin A into the subscapular muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79(5): 581–583, doi: [10.1136/jnnp.2007.128371](#), indexed in Pubmed: [18408090](#).
187. Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM, et al. Does botulinum toxin type A decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity?: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012; 91(12): 1007–1019, doi: [10.1097/PHM.0b013e31826ecb02](#), indexed in Pubmed: [23064478](#).
188. Marco E, Duarte E, Vila J, et al. Is botulinum toxin type A effective in the treatment of spastic shoulder pain in patients after stroke? A double-blind randomized clinical trial. *J Rehabil Med.* 2007; 39(6): 440–447, doi: [10.2340/16501977-0066](#), indexed in Pubmed: [17624477](#).
189. Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, et al. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78(8): 845–848, doi: [10.1136/jnnp.2006.103341](#), indexed in Pubmed: [17088333](#).
190. Lim JY, Koh JH, Paik NJ. Intramuscular botulinum toxin — a reduces hemiplegic shoulder pain: a randomized, double-blind, comparative study versus intraarticular triamcinolone acetonide. *Stroke.* 2008; 39(1): 126–131, doi: [10.1161/STROKEAHA.107.484048](#), indexed in Pubmed: [18048857](#).

191. Adey-Wakeling Z, Crotty M, Shanahan EM. Suprascapular nerve block for shoulder pain in the first year after stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2013; 44(11): 3136–3141, doi: [10.1161/STROKEAHA.113.002471](#), indexed in Pubmed: [23970790](#).
192. Allen ZA, Shanahan EM, Crotty M. Does suprascapular nerve block reduce shoulder pain following stroke: a double-blind randomised controlled trial with masked outcome assessment. *BMC Neurol*. 2010; 10: 83, doi: [10.1186/1471-2377-10-83](#), indexed in Pubmed: [20854696](#).
193. Ada L, Foongchomcheay A, Langhammer B, et al. Efficacy of electrical stimulation in preventing or reducing subluxation of the shoulder after stroke: a meta-analysis. *Aust J Physiother*. 2002; 48(4): 257–267, indexed in Pubmed: [12443520](#).
194. Batchelor F, Hill K, Mackintosh S, et al. What works in falls prevention after stroke?: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2010; 41(8): 1715–1722, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.570390](#), indexed in Pubmed: [20616328](#).
195. Czernuszenko A, Członkowska A. Risk factors for falls in stroke patients during inpatient rehabilitation. *Clin Rehabil*. 2009; 23(2): 176–188, doi: [10.1177/0269215508098894](#), indexed in Pubmed: [19164405](#).
196. Tilson JK, Wu SS, Cen SY, et al. Characterizing and identifying risk for falls in the LEAPS study: a randomized clinical trial of interventions to improve walking poststroke. *Stroke*. 2012; 43(2): 446–452, doi: [10.1161/STROKEAHA.111.636258](#), indexed in Pubmed: [22246687](#).
197. Rensink M, Schuurmans M, Lindeman E, et al. [Falls: incidence and risk factors after stroke. A systematic literature review]. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 2009; 40(4): 156–167, indexed in Pubmed: [20083342](#).
198. Haines TP, Hill AM, Hill KD, et al. Patient education to prevent falls among older hospital inpatients: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2011; 171(6): 516–524, doi: [10.1001/archinternmed.2010.444](#), indexed in Pubmed: [21098343](#).
199. Aberg AC, Lundin-Olsson L, Rosendahl E. Implementation of evidence-based prevention of falls in rehabilitation units: a staff's interactive approach. *J Rehabil Med*. 2009; 41(13): 1034–1040, doi: [10.2340/16501977-0452](#), indexed in Pubmed: [19893998](#).
200. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004; 291(16): 1999–2006, doi: [10.1001/jama.291.16.1999](#), indexed in Pubmed: [15113819](#).
201. Campbell PMF, Allain TJ. Muscle strength and vitamin D in older people. *Gerontology*. 2006; 52(6): 335–338, doi: [10.1159/000094981](#), indexed in Pubmed: [16905884](#).
202. Al-Said YA, Al-Rached HS, Al-Qahtani HA, et al. Severe proximal myopathy with remarkable recovery after vitamin D treatment. *Can J Neurol Sci*. 2009; 36(3): 336–339, indexed in Pubmed: [19534335](#).
203. Eng JJ, Pang MYC, Ashe MC. Balance, falls, and bone health: role of exercise in reducing fracture risk after stroke. *J Rehabil Res Dev*. 2008; 45(2): 297–313, indexed in Pubmed: [18566947](#).
204. Jørgensen L, Jacobsen BK, Wilsaard T, et al. Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2000; 11(5): 381–387, doi: [10.1007/s001980070103](#), indexed in Pubmed: [10912838](#).
205. Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22(5): 813–829, doi: [10.1016/j.beem.2008.08.005](#), indexed in Pubmed: [19028358](#).
206. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013; 12(10): 976–989, doi: [10.1016/j.autrev.2013.02.004](#), indexed in Pubmed: [23542507](#).
207. Leszczyński P, Korkosz M, Pawlak-Buś K, et al. Diagnostyka i leczenie osteoporozy — zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego 2015 [Diagnosis and treatment of osteoporosis — recommendations of the Polish society of Rheumatology 2015]. *Forum Reumatol*. 2015; 1: 12–24.
208. Schallert T, Kozłowski DA, Humm JL, et al. Use-dependent structural events in recovery of function. *Adv Neurol*. 1997; 73: 229–238, indexed in Pubmed: [8959217](#).
209. Członkowska A, Leśniak M. Pharmacotherapy in stroke rehabilitation. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10(8): 1249–1259, doi: [10.1517/14656560902941972](#), indexed in Pubmed: [19463067](#).
210. Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, et al. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke*. 1995; 26(12): 2254–2259, indexed in Pubmed: [7491646](#).
211. Walker-Batson D, Curtis S, Natarajan R, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia. *Stroke*. 2001; 32(9): 2093–2098, indexed in Pubmed: [11546902](#).
212. Wang LE, Fink GR, Diekhoff S, et al. Noradrenergic enhancement improves motor network connectivity in stroke patients. *Ann Neurol*. 2011; 69(2): 375–388, doi: [10.1002/ana.22237](#), indexed in Pubmed: [21387380](#).
213. Schuster C, Maunz G, Lutz K, et al. Dexamphetamine improves upper extremity outcome during rehabilitation after stroke: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011; 25(8): 749–755, doi: [10.1177/1545968311405674](#), indexed in Pubmed: [21712481](#).
214. Martinsson L, Hårdemark HG, Eksborg S. Amphetamines for improving recovery after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, doi: [10.1002/14651858.cd002090.pub2](#).
215. Scheidtmann K, Fries W, Müller F, et al. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet*. 2001; 358(9284): 787–790, doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)05966-9](#), indexed in Pubmed: [11564483](#).
216. Seniów J, Litwin M, Litwin T, et al. New approach to the rehabilitation of post-stroke focal cognitive syndrome: effect of levodopa combined with speech and language therapy on functional recovery from aphasia. *J Neurol Sci*. 2009; 283(1–2): 214–218, doi: [10.1016/j.jns.2009.02.336](#), indexed in Pubmed: [19268976](#).
217. Guekht A, Vester J, Heiss WD, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci*. 2017; 38(10): 1761–1769, doi: [10.1007/s10072-017-3037-z](#), indexed in Pubmed: [28707130](#).
218. Gharagozli K, Harandi AA, Houshmand S, et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin treatment in early recovery after acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter clinical trial. *J Med Life*. 2017; 10(3): 153–160, indexed in Pubmed: [29075343](#).
219. Martinez RM. Efficacy of Cerebrolysin in the reduction of spasticity during stroke rehabilitation. *J Med Life*. 2017; 10(3): 161–166, indexed in Pubmed: [29075344](#).
220. Alvarez-Sabin J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neuroripar in ischemic stroke. *Brain Sci*. 2013; 3(3): 1395–1414, doi: [10.3390/brainsci3031395](#), indexed in Pubmed: [24961534](#).
221. Cramer SC, Dobkin BH, Noser EA, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of ropinirole in chronic stroke. *Stroke*. 2009; 40(9): 3034–3038, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.552075](#), indexed in Pubmed: [19520987](#).
222. Ricci S, Celani M, Cantisani T, et al. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, doi: [10.1002/14651858.cd000419.pub3](#).
223. Pariente J, Loubinoux I, Carel C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol*. 2001; 50(6): 718–729, indexed in Pubmed: [11761469](#).
224. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013; 44(3): 844–850, doi: [10.1161/STROKEAHA.112.673947](#), indexed in Pubmed: [23362083](#).
225. Mead G, Hackett ML, Lundström E, et al. The FOCUS, AFFINITY and EFFECTS trials studying the effect(s) of fluoxetine in patients with a recent stroke: a study protocol for three multicentre randomised controlled trials. *Trials*. 2015; 16: 369, doi: [10.1186/s13063-015-0864-1](#), indexed in Pubmed: [26289352](#).
226. Jorge RE, Acion L, Moser D, et al. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(2): 187–196, doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2009.185](#), indexed in Pubmed: [20124118](#).
227. Berthier ML, Green C, Lara JP, et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Ann Neurol*. 2009; 65(5): 577–585, doi: [10.1002/ana.21597](#), indexed in Pubmed: [19475666](#).
228. Chang WH, Park YH, Ohn SH, et al. Neural correlates of donepezil-induced cognitive improvement in patients with right hemisphere stroke: a pilot study. *Neuropsychol Rehabil*. 2011; 21(4): 502–514, doi: [10.1080/09602011.2011.582708](#), indexed in Pubmed: [21714757](#).
229. Paolucci S, Bureca I, Multari M, et al. An open-label pilot study of the use of rivastigmine to promote functional recovery in patients with unilateral spatial neglect due to first ischemic stroke. *Funct Neurol*. 2010; 25(4): 195–200, indexed in Pubmed: [21388579](#).
230. Narasimhalu K, Effendy S, Sim CH, et al. A randomized controlled trial of rivastigmine in patients with cognitive impairment no dementia because of cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand*. 2010; 121(4): 217–224, doi: [10.1111/j.1600-0404.2009.01263.x](#), indexed in Pubmed: [19951274](#).
231. Navarro JC, Chen CLH, Lee CF, et al. CHIMES and CHIMES-E Study Investigators. Durability of the beneficial effect of MLC601 (NeuroAid™) on functional recovery among stroke patients from the Philippines in the CHIMES and CHIMES-E studies. *Int J Stroke*. 2017; 12(3): 285–291, doi: [10.1177/1747493016676615](#), indexed in Pubmed: [27784824](#).

232. Venketasubramanian N, Lee CF, Young SH, et al. CHIMES-E Study Investigators. Prognostic factors and pattern of long-term recovery with MLC601 (NeuroAiD™) in the Chinese medicine NeuroAiD efficacy on stroke recovery — extension study. *Cerebrovasc Dis.* 2017; 43(1–2): 36–42, doi: [10.1159/000452285](#), indexed in Pubmed: [27846631](#).
233. Han SY, Hong ZY, Xie YH, et al. Therapeutic effect of Chinese herbal medicines for post stroke recovery: a traditional and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(49): e8830, doi: [10.1097/MD.00000000000008830](#), indexed in Pubmed: [29245245](#).
234. Engelter ST, Frank M, Lyrer PA, et al. Safety of pharmacological augmentation of stroke rehabilitation. *Eur Neurol.* 2010; 64(6): 325–330, doi: [10.1159/000322134](#), indexed in Pubmed: [21071948](#).
235. Greener J, Enderby P, Whurr R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4): CD000424, doi: [10.1002/14651858.CD000424](#), indexed in Pubmed: [11687079](#).
236. Adeyemo BO, Simis M, Macea DD, et al. Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. *Front Psychiatry.* 2012; 3: 88, doi: [10.3389/fpsy.2012.00088](#), indexed in Pubmed: [23162477](#).
237. Naeser MA, Martin PI, Ho M, et al. Transcranial magnetic stimulation and aphasia rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012; 93(1 Suppl): S26–S34, doi: [10.1016/j.apmr.2011.04.026](#), indexed in Pubmed: [22202188](#).
238. Seniów J, Polanowska K, Leśniak M, et al. Adding transcutaneous electrical nerve stimulation to visual scanning training does not enhance treatment effect on hemispatial neglect: a randomized, controlled, double-blind study. *Top Stroke Rehabil.* 2016; 23(6): 377–383, doi: [10.1179/1074935715Z.00000000058](#), indexed in Pubmed: [26431365](#).
239. Waldowski K, Seniów J, Leśniak M, et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in early-stroke aphasic patients: a prospective, randomized, double-blind sham-controlled study. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 518568, doi: [10.1100/2012/518568](#), indexed in Pubmed: [23213288](#).
240. Michou E, Raginis-Zborowska A, Watanabe M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a novel approach for treating oropharyngeal dysphagia. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016; 18(2): 10, doi: [10.1007/s11894-015-0483-8](#), indexed in Pubmed: [26897756](#).
241. Chinnapongse RB, Lew MF, Ferreira JJ, et al. Immunogenicity and long-term efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of cervical dystonia: report of 4 prospective, multicenter trials. *Clin Neuropharmacol.* 2012; 35(5): 215–223, doi: [10.1097/WNF.0b013e318263163c](#), indexed in Pubmed: [22932474](#).
242. Long H, Wang H, Zhao C, et al. Effects of combining high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *Restor Neurol Neurosci.* 2018; 36(1): 21–30, doi: [10.3233/RNN-170733](#), indexed in Pubmed: [29439359](#).
243. Seniów J, Waldowski K, Leśniak M, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia rehabilitation: a randomized double-blind controlled pilot study. *Top Stroke Rehabil.* 2013; 20(3): 250–261, doi: [10.1310/tsr2003-250](#), indexed in Pubmed: [23841973](#).
244. Polanowska KE, Leśniak MM, Seniów JB, et al. Anodal transcranial direct current stimulation in early rehabilitation of patients with post-stroke non-fluent aphasia: a randomized, double-blind, sham-controlled pilot study. *Restor Neurol Neurosci.* 2013; 31(6): 761–771, doi: [10.3233/RNN-130333](#), indexed in Pubmed: [24047756](#).
245. Seniów J, Bilik M, Leśniak M, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012; 26(9): 1072–1079, doi: [10.1177/1545968312445635](#), indexed in Pubmed: [22588639](#).
246. Thieme H, Mehrholz J, Pohl M, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Stroke.* 2013; 44(1), doi: [10.1161/stroke.112.673087](#).
247. Michielsen ME, Selles RW, van der Geest JN, et al. Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a phase II randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011; 25(3): 223–233, doi: [10.1177/1545968310385127](#), indexed in Pubmed: [21051765](#).
248. Dohle C, Püllen J, Nakaten A, et al. Mirror therapy promotes recovery from severe. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2009; 23: 209–217.
249. Yavuzer G, Selles R, Sezer N, et al. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008; 89(3): 393–398, doi: [10.1016/j.apmr.2007.08.162](#), indexed in Pubmed: [18295613](#).
250. Hoermann S, Ferreira Dos Santos L, Morkisch N, et al. Computerised mirror therapy with augmented reflection technology for early stroke rehabilitation: clinical feasibility and integration as an adjunct therapy. *Disabil Rehabil.* 2017; 39(15): 1503–1514, doi: [10.1080/09638288.2017.1291765](#), indexed in Pubmed: [28478736](#).
251. Conforto AB, Cohen LG, dos Santos RL, et al. Effects of somatosensory stimulation on motor function in chronic cortico-subcortical strokes. *J Neurol.* 2007; 254(3): 333–339, doi: [10.1007/s00415-006-0364-z](#), indexed in Pubmed: [17345047](#).
252. Franceschini M, Agosti M, Cantagallo A, et al. Mirror neurons: action observation treatment as a tool in stroke rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2010; 46(4): 517–523, indexed in Pubmed: [20414184](#).
253. Laver KE, Lange B, George S, et al. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11: CD008349, doi: [10.1002/14651858.CD008349.pub4](#), indexed in Pubmed: [29156493](#).
254. Braun S, Kleynen M, Schols J, et al. Using mental practice in stroke rehabilitation: a framework. *Clin Rehabil.* 2008; 22(7): 579–591, doi: [10.1177/0269215508090066](#), indexed in Pubmed: [18586809](#).
255. McConnell AC, Moiola RC, Brasil FL, et al. Robotic devices and brain-machine interfaces for hand rehabilitation post-stroke. *J Rehabil Med.* 2017; 49(6): 449–460, doi: [10.2340/16501977-2229](#), indexed in Pubmed: [28597018](#).
256. Morone G, Masiero S, Coiro P, et al. Clinical features of patients who might benefit more from walking robotic training. *Restor Neurol Neurosci.* 2018; 36(2): 293–299, doi: [10.3233/RNN-170799](#), indexed in Pubmed: [29526861](#).
257. Subramanian SK, Lourenço CB, Chilingaryan G, et al. Arm motor recovery using a virtual reality intervention in chronic stroke: randomized control trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013; 27(1): 13–23, doi: [10.1177/1545968312449695](#), indexed in Pubmed: [22785001](#).
258. Duncan PW, Sullivan KJ, Behrman AL, et al. LEAPS Investigative Team. Body-weight-supported treadmill rehabilitation after stroke. *N Engl J Med.* 2011; 364(21): 2026–2036, doi: [10.1056/NEJMoa1010790](#), indexed in Pubmed: [21612471](#).
259. Dobkin BH, Xu X, Batalin M, et al. Reliability and validity of bilateral ankle accelerometer algorithms for activity recognition and walking speed after stroke. *Stroke.* 2011; 42(8): 2246–2250, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.611095](#), indexed in Pubmed: [21636815](#).
260. Drużbicki M, Guzik A, Przysada G, et al. Efficacy of gait training using a treadmill with and without visual biofeedback in patients after stroke: a randomized study. *J Rehabil Med.* 2015; 47(5): 419–425, doi: [10.2340/16501977-1949](#), indexed in Pubmed: [25757954](#).
261. Drużbicki M, Guzik A, Przysada G, et al. changes in gait symmetry after training on a treadmill with biofeedback in chronic stroke patients: a 6-month follow-up from a randomized controlled trial. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 4859–4868, indexed in Pubmed: [27941712](#).
262. Mehrholz J, Pohl M. Electromechanical-assisted gait training after stroke: a systematic review comparing end-effector and exoskeleton devices. *J Rehabil Med.* 2012; 44(3): 193–199, doi: [10.2340/16501977-0943](#), indexed in Pubmed: [22378603](#).
263. Daly JJ, Roenigk K, Holcomb J, et al. A randomized controlled trial of functional neuromuscular stimulation in chronic stroke subjects. *Stroke.* 2006; 37(1): 172–178, doi: [10.1161/01.STR.0000195129.95220.77](#), indexed in Pubmed: [16322492](#).
264. Stein J, Bishop L, Stein DJ, et al. Gait training with a robotic leg brace after stroke: a randomized controlled pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014; 93(11): 987–994, doi: [10.1097/PHM.0000000000000119](#), indexed in Pubmed: [24901757](#).
265. Mehrholz J, Hädrich A, Platz T, et al. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving generic activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(6): CD006876, doi: [10.1002/14651858.CD006876.pub3](#), indexed in Pubmed: [22696362](#).
266. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cell research in stroke: how far from the clinic? *Stroke.* 2011; 42(8): 2369–2375, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.599654](#), indexed in Pubmed: [21757669](#).
267. Nagpal A, Choy FC, Howell S, et al. Safety and effectiveness of stem cell therapies in early-phase clinical trials in stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2017; 8(1): 191, doi: [10.1186/s13287-017-0643-x](#), indexed in Pubmed: [28854961](#).
268. Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, et al. Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients — randomized, prospective trial. *PLoS One.* 2013; 8(1): e53716, doi: [10.1371/journal.pone.0053716](#), indexed in Pubmed: [23335971](#).
269. Johansson BB. Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. *Acta Neurol Scand.* 2011; 123(3): 147–159, doi: [10.1111/j.1600-0404.2010.01417.x](#), indexed in Pubmed: [20726844](#).

