

Received: 15.08.2005

Accepted: 01.09.2005

Published: 30.09.2005

Udar mózgu – profilaktyka

Stroke – secondary prevention

I Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Correspondence to: prof. D. Ryglewicz, I Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, tel. 022 458 25 48, faks 022 651 93 01, e-mail: ryglew@ipin.edu.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

W udarach mózgu wysokie wskaźniki rozpowszechnienia, śmiertelności i inwalidztwa związane są m.in. z częstym występowaniem u tego samego chorego powtórnych incydentów naczyniowych. Szacuje się, że powtórny udar występuje u ok. 10-12% chorych w ciągu pierwszych 12 miesięcy od zachorowania i u kolejnych 5-8% w każdym następnym roku. Każdy kolejny udar niesie ze sobą większe ryzyko zgonu oraz większe ryzyko niepełności. Profilaktyka wtórna jest więc podstawą leczenia chorych z udarem. Czynniki ryzyka mogą wpływać bezpośrednio na wzrost rozpowszechnienia tej choroby lub pośrednio poprzez zmianę naturalnej historii choroby. Najważniejszymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka są: nadciśnienie tętnicze, choroby serca, cukrzyca, nikotynizm, sposób odżywiania się i mała aktywność fizyczna. W ostatnich latach wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują, że nowym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób naczyniowych mózgu może być podwyższony poziom homocysteiny. Modyfikacja czynników ryzyka połączona z leczeniem przeciwplateletowym lub przeciwzakrzepowym miała decydujący wpływ na spadek umieralności w krajach Europy Zachodniej i w USA, gdzie udary mają lżejszy przebieg niż w naszym kraju. W Polsce rozpowszechnienie czynników ryzyka jest bardzo wysokie, a leczenie profilaktyczne wciąż zbyt rzadko stosowane. W artykule przedstawiono zasady stosowania profilaktyki wtórnej u chorych po udarze niedokrwiennym mózgu.

SŁOWA KLUCZOWE: udar, czynniki ryzyka udaru, profilaktyka udaru, leczenie antyagregacyjne, leczenie przeciwzakrzepowe

Summary

Stroke prevalence, mortality and disability rates are connected with stroke recurrence. Recurrent stroke occurs in 10-12% of patients during first 12 month after stroke onset and in 5-8% of patient each next year. The risk of death and higher degree of disability is higher among the patients with recurrent stroke that in patient with first ever stroke. Prophylactic treatment is the most important management in stroke patients. Risk factors may directly influence incidence or indirectly the natural course of disease. Among reversible risk factors the most important are: hypertension, heart disease, diabetes, smoking, diet and low physical activity. In the last years the results of experimental and clinical studies indicate that high level of homocysteine may be the new modifiable risk of vasogenic brain injury. Modification of stroke risk factors together with antiplatelet or anticoagulant therapy had major influence on decrease of stroke mortality in Western Europe and USA, where not only stroke incidence dropped down, but also strokes become less severe. In Poland prevalence of stroke risk factors is high and proper preventive treatment is definitively not enough prescribed. The article presents the principles of secondary prevention stroke in ischaemic stroke.

KEY WORDS: stroke, stroke risk factors, stroke prophylaxis, antiplatelet treatment, antithrombotic treatment

Udar mózgu jest drugim co do częstości występowania zespołem chorobowym w grupie chorób układu sercowo-naczyniowego oraz główną przyczyną inwalidztwa u osób powyżej 55. r.ż.⁽¹⁾. Wyso-

kie wskaźniki rozpowszechnienia, śmiertelności i inwalidztwa związane są m.in. z częstym występowaniem u tego samego chorego powtórnych incydentów naczyniowych. Każdy kolejny udar niesie ze sobą większe ryzy-

ko zgonu oraz większe ryzyko niesprawności. Powtórny udar mózgu występuje u ok. 10-12% pacjentów w pierwszym roku po udarze i u kolejnych 5-8% w każdym następnym roku, co powoduje, że po upływie 5 lat u prawie połowy chorych odnotowany jest kolejny incydent udarowy, a dodatkowo u 15% może wystąpić zawał mięśnia serca⁽¹⁻³⁾.

Badania epidemiologiczne wykazują, że odpowiednie postępowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru. Leczenie profilaktyczne można podzielić na profilaktykę pierwotną, tzn. zapobieganie udarom u ludzi, którzy wcześniej nie mieli objawów niewydolności krążenia mózgowego i profilaktykę wtórną, czyli postępowanie obejmujące tych, którzy przeżyli już udar mózgu lub TIA. Podstawę profilaktyki zarówno pierwotnej, jak i wtórnej stanowi identyfikacja i modyfikacja czynników ryzyka. Można je podzielić na niemodyfikowalne i modyfikowalne. Wśród niemodyfikowalnych czynników ryzyka wyróżnia się: wiek, płeć, rasę, czynniki genetyczne i etniczne, natomiast do najważniejszych potencjalnie modyfikowalnych czynników ryzyka zalicza się: nadciśnienie tętnicze, choroby serca, cukrzycę, nikotynizm, małą aktywność fizyczną, przebyte udar mózgu, zaburzenia gospodarki lipidowej, podwyższone stężenie fibrynogenu i inne zaburzenia hematologiczne (tab. 1).

Najsilniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka udaru jest nadciśnienie tętnicze, zwłaszcza ciśnienie skurczowe⁽⁴⁾. U chorych z nadciśnieniem tętniczym ryzyko wystąpienia udaru wzrasta 3-4-krotnie. Jeżeli do nadciśnienia tętniczego dołączą się objawy miokardiopatii, ryzyko względne wynosi 8,8^(5,6). Na podstawie 14 prospektywnych randomizowanych badań stwierdzono, że obniżenie średniego ciśnienia tętniczego o 5-6 mmHg zmniejsza zapadalność na udar o 42%⁽⁶⁾. Badania SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) wykazało, że leczenie nadciśnienia skurczowego u osób w wieku podeszłym wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru o 36%⁽⁷⁾.

Choroba wieńcowa stanowi kolejny niezależny czynnik ryzyka. Szacuje się, że ryzyko względne wynosi 2,0-4,0. Jest ono szczególnie wysokie u chorych po przebytych zawałach mięśnia serca oraz w przebiegu zaburzeń rytmu serca. Częstość występowania migotania przedsionków wzrasta wraz z wiekiem. W całej populacji wynosi 1-2%, w populacji powyżej 65. r.ż. stanowi 6%, a w grupie osób w przedziale wiekowym między 80. a 89. r.ż. występuje

u 36% chorych^(8,8). Wraz ze wzrostem rozpowszechnienia migotania przedsionków wyraźnie zwiększa się ryzyko udaru – co czwarty udar mózgu u osoby powyżej 80. r.ż. jest spowodowany zatorem pochodzenia sercowego^(5,8). Cukrzyca jest dyskusyjnym czynnikiem ryzyka, bowiem wartości względnego ryzyka wahają się w granicach 1,4-4,1 u mężczyzn oraz 1,7-5,8 u kobiet⁽⁵⁾. Przeprowadzone w ostatnich latach badania wykazały, że głównie cukrzyca typu 2, która stanowi złożony zbiór zaburzeń metabolicznych związanych między innymi z insulinoopornością i hiperinsulinemią, prowadzi do poważnych incydentów układu krążenia, w tym także chorób naczyń mózgowych. Z powodu udarów umiera ok. 15-20% chorych na cukrzycę typu 2⁽⁹⁾. Zapadalność na choroby naczyń mózgowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 jest ponad 3-krotnie większa niż w populacji ogólnej, zwłaszcza w grupach młodszych wiekowo^(10,11).

U ludzi palących w porównaniu z niepalącymi ryzyko względne wystąpienia udaru wynosi 1,5-2,9. Istotne znaczenie ma liczba wypalanych papierosów – osoby palące ponad 40 papierosów dziennie są narażone na 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia udaru niż palące mniej. Zwiększone ryzyko udaru zanika dopiero po 2-4 latach od zaprzestania palenia⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Zarówno nieprawidłowa dieta, otyłość, jak i brak aktywności fizycznej stanowią kolejne modyfikowalne czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Regularne ćwiczenia fizyczne mają działanie protekcyjne, gdyż zmniejszają stężenie fibrynogenu i agregację płytek krwi, nasilają czynność osoczkowego tkankowego aktywatora plazminogenu i zwiększają stężenie HDL-C⁽¹⁴⁾.

Wpływ alkoholu na udar mózgu wciąż jest dyskusyjny, gdyż małe dawki alkoholu zmniejszają ryzyko udaru niedokrwiennego, a duże – zwiększają, także udaru krwotocznego⁽¹⁵⁾.

Jednym z głównych czynników ryzyka udaru jest miażdżycy. Etiologia miażdżycy, pomimo znajomości licznych przyczyn jej rozwoju, wciąż nie jest znana. Zaburzenia gospodarki lipidowej nie są tak istotnym czynnikiem ryzyka występowania miażdżycy tętnic wewnątrzmożgowych jak w chorobie niedokrwiennej serca. Ogółem w dwóch trzecich przypadków ciężkiej miażdżycy choroba rozwija się bez wcześniejszej hipercholesterolemii, cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego. Dlatego od dawna poszukuje się innych przyczyn występowania i narastania zmian miażdżycowych. Jedną z nich może być

Czynniki ryzyka	Ryzyko względne	Częstość występowania
Nadciśnienie tętnicze	2,0-4,0	30
Migotanie przedsionków	6,0-18,0	1
Cukrzyca	2,0-6,0	3
Nikotynizm	2,0-4,0	25
Alkoholizm	1,0-4,0	5
Hipercholesterolemia	1,0-2,0	5

Tabela 1. Czynniki ryzyka udaru mózgu

hiperhomocysteinemia. Podwyższony poziom homocysteiny działa cytotoksycznie, nasila zmiany zakrzepowe, prowadzi do gromadzenia w komórkach reaktywnych rodników tlenowych. Hiperhomocysteinemia szczególnie zwiększa ryzyko zmian w małych naczyniach wewnątrzmoźgowych^(16,17).

Wiele strategii postępowania jest wspólnych dla pierwotnej i wtórnej profilaktyki. Podstawą powinna być systematyczna kontrola ciśnienia krwi, glikemii i poziomu cholesterolu, a także niepalenie papierosów, regularna aktywność fizyczna, dieta bogata w warzywa i owoce. W profilaktyce wtórnej stosuje się powszechnie leczenie przeciwplatekcyjne albo przeciwzakrzepowe, a u chorych bez ciężkiego deficytu neurologicznego, z objawowym zwężeniem tętnic szyjnych >50% – leczenie chirurgiczne lub przezskórną angioplastykę. Nie ma natomiast dowodów na skuteczność stosowania kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce pierwotnej udarów u bezobjawowych pacjentów.

Należy jednak podkreślić, że o ile zasady postępowania w profilaktyce pierwotnej są dość ściśle określone, o tyle w odniesieniu do profilaktyki wtórnej budzą wciąż dyskusje. Problem ten wynika z faktu, że do większości randomizowanych badań klinicznych analizujących efekty tego typu leczenia kwalifikowano przede wszystkim osoby z chorobą wieńcową lub przebyłym zawałem mięśnia serca, a chorzy po udarze stanowili jedynie niewielką podgrupę. Trzeba też zwrócić uwagę, że chorzy z udarem różnią się od pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Są zwykle starsi, o ok. 10-15 lat, często mają rozległe zmiany miażdżycowe w tętnicach domoźgowych, zazwyczaj obciążeni są dodatkowymi schorzeniami. Należy jednakowoż pamiętać, że wieloośrodkowe, randomizowane badania prowadzone na przestrzeni ostatnich lat potwierdziły skuteczność niektórych metod leczenia farmakologicznego w profilaktyce wtórnej udaru⁽¹⁸⁾. Skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego wykazało badanie PROGRESS, w którym chorym po udarze mózgu podawano perindopril (4 mg) z indapamidem lub bez (2,5 mg). W okresie pięcioletniej obserwacji stwierdzono spadek ryzyka udaru mózgu o 28%. Znamiennej statystycznie skuteczność obserwowano jedynie u osób leczonych dwoma lekami. Terapia ta była bezpieczna i dobrze tolerowana. Korzystne efekty leczenia odnotowano również u pacjentów z prawidłowym wyjściowym ciśnieniem krwi⁽¹⁹⁾.

Kolejnym zaakceptowanym już elementem profilaktyki wtórnej jest leczenie statynami. Obecnie standardowo przyjmuje się, że podawanie statyn jest uzasadnione u osób po przebyłym udarze lub po incydencie przemijającego niedokrwienia mózgu, jeżeli przebyli zawał serca, mają miażdżycę naczyń obwodowych i szyjnych, cukrzycę oraz poziom cholesterolu LDL w surowicy >100 mg/dl⁽²⁰⁾. Należy podkreślić, że wyniki badania HPS pokazały, że leczenie simwastatyną zmniejszyło o 23% ryzyko wystąpienia kolejnego udaru mózgu u pa-

centów bez ustalonej choroby wieńcowej⁽²¹⁾. Pytanie, czy u chorych po udarze mózgu, którzy często są w grupie wiekowej powyżej 70. r.ż., należy stosować statyny, jeżeli poziom cholesterolu jest prawidłowy, wciąż pozostaje otwarte. Wprawdzie badanie PROSPER potwierdziło, że statyny można stosować u pacjentów starszych tak samo jak u młodszych w celu zapobiegania epizodom sercowo-naczyniowym, ale nie potwierdziło ich korzystnego wpływu na występowanie udaru w tej populacji. Być może dlatego, że w tej grupie chorych jedną z najczęstszych przyczyn udaru jest zator pochodzenia sercowego. Warto zwrócić uwagę, że w żadnym z opisywanych badań nie obserwowano częstszego występowania udaru krwotocznego, ani wzrostu ryzyka zgonu u chorych z niskim stężeniem cholesterolu.

W największych dotychczas prowadzonych badaniach stosowano simwastatynę, prawastatynę lub atorwastatynę, aczkolwiek inne statyny mogą prawdopodobnie wykazywać podobne działanie. Mechanizm funkcjonowania statyn nie jest do końca poznany. Zakres ich działania jest bardzo szeroki – statyny nie tylko obniżają poziom cholesterolu, ale również oddziałują na biologiczne promotory niestabilności blaszek miażdżycowych, w związku z czym u chorych z udarem niedokrwiennym spowodowanym zmianami miażdżycowo-zakrzepowymi w każdym przypadku należy rozważyć celowość ich stosowania. Wyniki badania SPARCL ukierunkowane na pacjentów z zaburzeniami krążenia mózgowego, które powinny być dostępne w 2005 roku, bez wątpienia będą miały istotny wpływ na ustalenie zasad leczenia statynami chorych po udarze mózgu.

W profilaktyce dla prawidłowego postępowania, a zwłaszcza ustalonego leczenia farmakologicznego, konieczne jest przeprowadzenie badań diagnostycznych pozwalających określić przyczyny udaru. Udar mózgu nie jest jednostką chorobową, lecz zespołem o różnej etiologii. W 15-20% jest to udar krwotoczny, a w 80-85% udar niedokrwienny. Przyczyną udaru niedokrwiennego są: w 50% zmiany miażdżycowo-zakrzepowe w dużych tętnicach wewnątrzmoźgowych lub zewnątrzmoźgowych, odchodzących od łuku aorty, w 20-25% – zmiany w małych naczyniach wewnątrzmoźgowych, w 20-25% jest to zator pochodzenia sercowego i w ok. 5% – inne rzadziej występujące przyczyny, jak: zmiany zapalne tętnic, zaburzenia krzepnięcia, zwiększona lepkość krwi.

Leczenie przeciwagregacyjne jest powszechnie uznaną metodą leczenia zapobiegawczego w udarach o etiologii miażdżycowo-zakrzepowej. Najlepiej przebadanym preparatem jest kwas acetylosalicylowy. Badania IST i CAST wykazały istotne zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwiennego u chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy w ciągu pierwszych 48 godzin od momentu wystąpienia udaru^(22,23). W profilaktyce przewlekłej stosowanie kwasu acetylosalicylowego przez 3 miesiące u 1000 chorych redukuje liczbę udarów niezakończonych zgonem o 25 chorych, a zgonów o 15 chorych⁽²³⁾.

Chlorowodorek tiklopidyny należy do grupy pochodnych tienopirydyny. W porównaniu z kwasem acetylosalicylowym tiklopidyna zmniejsza ryzyko udaru niedokrwinnego o 21%, jednakże, zwłaszcza na początku kuracji, istnieje obawa wystąpienia objawów niepożądanych, takich jak biegunka, wysypka oraz ciężka neutropenia⁽²⁴⁾. Klopido-grel jest nową pochodną tienopirydyny, podobną pod względem chemicznym do tiklopidyny. Stosowanie klopido-grelu jest równie skuteczne i dodatkowo nie powoduje neutropenii, mimo chemicznego podobieństwa do tiklopidyny. W Polsce leczenie klopido-grelem jest jednak ograniczone ze względu na wysoką cenę leku. Nie należy odstawać tiklopidyny u chorych, którzy od dawna ją przyjmują, ponieważ jej najpoważniejsze działania niepożądane występują na początku leczenia. U pacjentów, którzy nie tolerują ani kwasu acetylosalicylowego, ani klopido-grelu można zastosować dipirydamol w postaci o przedłużonym uwalnianiu w dawce 200 mg 2 razy dziennie⁽²⁵⁾.

Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (w Polsce acenokumarol) jest uznaną metodą mającą na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu o etiologii zatorowej. W badaniu EAFT dokonano oceny optymalnego poziomu antykoagulacji i stwierdzono zmniejszenie częstości występowania udarów o 80%, przy wartościach INR między 2,0 a 2,9 w porównaniu z sytuacją, gdy wartość INR jest mniejsza niż 2,0⁽²⁶⁾. Zgodnie z przyjętymi zasadami postępowania pacjenci z migotaniem przedsionków, którzy mają jeden lub więcej z następujących czynników ryzyka: 1) przebyty udar niedokrwenny lub przemijający epizod niedokrwienia mózgu (TIA), 2) zatorowość układową, 3) wiek powyżej 75 lat, 4) nadciśnienie tętnicze, 5) niewydolność lewokomorową, powinni otrzymać, o ile nie ma dużego ryzyka powikłań krwotocznych, doustne koagulanty z docelowym INR 2,5 (zakres 2,0-3,0). U pacjentów z tzw. izolowanym migotaniem przedsionków w wieku poniżej 65. r.ż. jest tak niskie ryzyko udaru niedokrwinnego, że nie wymagają oni leczenia przeciwzakrzepowego, wystarczy stosowanie kwasu acetylosalicylowego. Chorych powyżej 65. r.ż. bez innych czynników ryzyka można zaliczyć do grupy średniego ryzyka i należy podawać im doustne antykoagulanty lub kwas acetylosalicylowy⁽²⁵⁾. U pacjentów ze zwężeniem objawowym tętnicy szyjnej powyżej 50%, bez ciężkiego deficytu neurologicznego, należy rozważyć możliwość udroźnienia zwężonej tętnicy metodą chirurgiczną lub poprzez przeszskórną angioplastykę. Przewaga angioplastyki nad endarterektomią polega przede wszystkim na skróceniu czasu hospitalizacji, uniknięciu znieczulenia ogólnego i zabiegu operacyjnego, a także na możliwości przeprowadzenia jej w miejscach niedostępnych chirurgicznie. Przeszkórną angioplastykę i wszczepienie stentu są zalecane u chorych z restenozą po uprzednio wykonanej endarterektomii⁽²⁵⁾. W Polsce zarówno liczba wykonywanych procedur udrażniania tętnic, jak i stosowanie doustnych antykoagulan-

tów są wciąż za mało rozpropagowane. Jak wykazały badania prowadzone w ramach Narodowego Rejestru Udarów, leczenie doustnymi koagulantami, zwłaszcza w ośrodkach niedysponujących dobrym zapleczem diagnostycznym, jest zbyt rzadko stosowane⁽²⁷⁾. Ma to związek z dwoma zasadniczymi problemami: po pierwsze w tych szpitalach, w których nie ma możliwości przeprowadzenia badania TK głowy na początku udaru, lekarze, nie mając pewności co było przyczyną udaru, nie włączają leczenia przeciwzakrzepowego, ponieważ boją się wystąpienia powikłań krwotocznych; po drugie występujące w niektórych przychodniach trudności w oznaczaniu poziomu INR powodują, że lekarze POZ przerywają leczenie przeciwzakrzepowe u chorych, u których zostało ono włączone w trakcie leczenia szpitalnego. Oba te fakty wskazują na konieczność leczenia pacjentów w ośrodkach, w których można przeprowadzić pełne badania diagnostyczne oraz na potrzebę tworzenia przy tych szpitalach poradni chorób naczyniowych mózgu. Takie postępowanie z całą pewnością w sposób istotny przyczyniłoby się do zmniejszenia liczby ciężkich udarów mózgu, a tym samym zmniejszyłoby liczbę zgonów oraz ciężkiego uszkodzenia układu nerwowego, będącego przyczyną trwałego inwalidztwa.

Leczenie czynników ryzyka chorób naczyniowych, terapia przeciwplatek, terapia przeciwzakrzepowa lub wykonanie endarterektomii szyjnej mogą być w pełni skuteczne w prewencji udarów, o ile będą stosowane według ścisłych wskazań. Za tą koncepcją przemawiają ostatnie wyniki badań epidemiologicznych. Zarejestrowany w ostatnich latach nieznaczny wzrost zachorowalności na udary mózgu, odnotowany w niektórych krajach Europy Zachodniej i w USA, nie spowodował wzrostu umieralności z tego powodu, gdyż dzięki stale prowadzonej profilaktyce udary mają w tych krajach łagodniejszy przebieg kliniczny.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Bonita R.: Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342-344.
2. Sacco R.L., Shi T., Zamanillo M.C., Kargman D.E.: Predictors of mortality and recurrence after hospitalised cerebral infarction in an Urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994; 44: 626-634.
3. Sacco R.: Risk factors and outcomes for ischaemic stroke. *Neurology* 1997; 49 (supl. 4): 39-44.
4. Stokes J., Kannel W.B., Wolf P.A. i wsp.: Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (supl. 5): 113-118.
5. Ryglewicz D.: Czynniki ryzyka w udarach mózgu. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 1994; 5: 33-40.
6. Collins R., Peto R., MacMahon S.: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions

- in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
7. SHEP Cooperative Research Group. 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). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
 8. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B.: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
 9. American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update. American Heart Association, Dallas, Texas 2001.
 10. Abbott R.D., Donahue R.P., MacMahon S.W.: Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1987; 257: 949-952.
 11. Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O., Olsen T.S.: Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994; 25: 1977-1984.
 12. Kawachi I., Colditz G.A., Stampfer M.J. i wsp.: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993; 269: 232-236.
 13. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B. i wsp.: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 19: 1025-1029.
 14. Bornstein N.M.: Lifestyle changes: smoking, alcohol, diet and exercise. *Cerebrovasc. Dis.* 1994; 4: 59-65.
 15. Gorelick P.B.: The status of alcohol as a risk factor for stroke. *Stroke* 1989; 20: 1607-1610.
 16. Welch G.N., Loscalzo J.: Homocysteine and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1042-1050.
 17. Fassbender K.: Homocysteine in cerebral macroangiopathy and microangiopathy. *Lancet* 1999; 353: 1586-1587.
 18. Gorelick P.B., Sacco R.L., Smith D.B. i wsp.: Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-1120.
 19. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
 20. Rekomendacje grupy ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003; supl. 6.
 21. Heart Protection Study Collaborative Study. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-21.
 22. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-1581.
 23. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: a randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-1649.
 24. Hass R., Easton D., Adams H. i wsp.: A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 501-509.
 25. Postępowanie w udarze mózgu. Aktualne (2002) zalecenia European Stroke Initiative. *Med. Prak.* 2002; 7-8 (137-138): 125-155.
 26. 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; 321: 71-86.
 27. Ryglewicz D., Milewska D., Lechowicz W. i wsp.: Factors predicting early stroke fatality in Poland. Preliminary report of the Polish National Stroke Registry. *Neurol. Sci.* 2003; 24: 301-304.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma.
Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł.
Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 25 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Prenumeraty można dokonać za pomocą załączonego blankietu.
Zamówienie proszę przesłać pocztą lub faksem.
5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet.
Druk zamówienia znajduje się na stronie www.neurologia.com.pl