

Leczenie udarów mózgu

Treatment of brain strokes

ANNA CZŁONKOWSKA, DANUTA RYGLEWICZ

Z Kliniki Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE: *W oparciu o przegląd piśmiennictwa przedstawiono poglądy dotyczące leczenia chorych z udarem mózgu (UM). Do chwili obecnej, pomimo prowadzenia licznych prób klinicznych, skuteczność żadnego leku nie została potwierdzona. Jedyną potwierdzoną metodą skutecznego leczenia jest zapewnienie choremu, w jak najkrótszym czasie, prawidłowej opieki w specjalistycznym ośrodku, co umożliwi wczesne włączenie rehabilitacji oraz przeciwdziałanie i wczesne leczenie zaburzeń ogólnoustrojowych. Podstawowe znaczenie w leczeniu UM ma również profilaktyka, czyli postępowanie, które modyfikuje wpływ czynników ryzyka na częstość występowania UM. Obserwowany w wysoko uprzemysłowionych krajach świata spadek zapadalności i umieralności na UM, spowodowany jest głównie wczesnym wykrywaniem i prawidłowym leczeniem choroby nadciśnieniowej, zmianą stylu życia i sposobu odżywiania się oraz stosowaniem leczenia przeciwegagacyjnego i przeciwzakrzepowego w profilaktyce pierwotnej i wtórnej.*

SUMMARY: *An overview of the literature on the treatment of brain stroke is presented. Despite numerous clinical studies, no drug has been found so far to be effective. The only confirmed efficient treatment method has been to provide the patient with appropriate care in a specialistic ward possibly soon, which allows to start his rehabilitation early and to undertake early treatment of general systemic disorders. Prevention, i.e. treatment reducing the effect of risk factors on brain stroke incidence is of crucial importance. The reduction of BS morbidity and mortality in highly industrialized countries is due mostly to an early diagnosis and appropriate treatment of hypertension, to change of lifestyle, healthy diet, and administration of antithrombotic and antiaggregating drugs both in the primary and secondary prevention.*

Słowa kluczowe: udary niedokrwienne / leczenie

Key words: ischaemic strokes / treatment

Leczenie udarów mózgu (UM) jest obecnie problemem szeroko dyskutowanym, często budzącym kontrowersje. Liczne leki, powszechnie stosowanych w UM, po przeprowadzeniu prawidłowych badań okazały się nieskuteczne, np. dekstran, kortykosterydy, aminofilina (7, 22), wiele innych, jak: nicergolina, glicerol, gangliozydy, stosuje się na podstawie niepełnych badań klinicznych (9).

Trudności w ocenie skutków leczenia chorych z UM spowodowane są faktem, że naturalny przebieg UM może być bardzo różny,

część chorych umiera, część chorych, niezależnie od stosowanego leczenia, czy też bez zastosowania żadnego leczenia, poprawia się. Ponadto rokowanie w UM nie zależy tylko od lokalnych zaburzeń krążenia, ale od szeregu zmian ogólnoustrojowych (m. in. od ciśnienia krwi, wydolności krążenia, poziomu cukru, elektrolitów). Stąd też ocena wyników leczenia jest bardzo trudna (1, 15). Zanim określona metoda leczenia zostanie powszechnie zaakceptowana, konieczne jest prowadzenie badań kontrolnych z losowym doborem chorych

do grup. Grupy chorych muszą być odpowiednio duże. Uważa się, że w udarze mózgu dla oceny wpływu leku na śmiertelność i niesprawność konieczna jest analiza grupy chorych, w której można spodziewać się kilkuset zgonów, a więc grupa badana musi wynosić kilka tysięcy. Przy małych grupach przedziały ufności są bardzo szerokie i nie można ocenić statystycznie różnicy (22).

Przed rozpoczęciem próby klinicznej muszą być dobrze znane farmakologiczne i farmakodynamiczne właściwości badanego preparatu. Najbardziej obiecujący lek nie będzie skuteczny, jeżeli podany będzie za późno, tzn. gdy uszkodzenie neuronów jest już dokonane. Bardzo duże znaczenie ma tzw. "okno terapeutyczne", tj. czas od chwili wystąpienia choroby do rozpoczęcia skutecznego leczenia. W zależności od punktu uchwytu leku czas ten dla poszczególnych preparatów może być różny, ale generalnie przyjmuje się, że leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych godzin. Lek powinien też charakteryzować się szybkim efektem terapeutycznym. Wydaje się, że przyczyną niepowodzeń terapeutycznych przy stosowaniu hiperwolemicznej hemodilucji jest to, że do obniżenia hematokrytu dochodzi dopiero po 48 godzinach a wtedy przywrócenie mikrokrążenia nie może uratować niedokrwionej tkanki (1, 15).

W przypadku wystąpienia objawów UM, czas rozpoczęcia leczenia ma bardzo duże znaczenie. Obecnie uważa się, że jest to jeden z podstawowych czynników wpływających na rokowanie (2). Chorzy z UM powinni być jak najszybciej kierowani do ośrodków zajmujących się leczeniem UM. W oparciu o wyniki badań eksperymentalnych wiadomo, że ograniczenie następstw niedokrwienia można uzyskać przez jak najszybsze przywrócenie krążenia oraz przez przeciwdziałanie niekorzystnym zjawiskom biochemicznym powstającym w wyniku niedokrwienia (12, 21). Całkowite zamknięcie naczynia mózgowego doprowadza do śmierci neuronów w ciągu 5-10 minut. Jednakże najczęściej do obrzeża og-

niska zawałowego dopływa krew drogą krążenia obocznego, co przyczynia się do ograniczenia strefy martwicy. Ten obszar określany jest mianem *ischemia penumbra* - strefa umiarkowanego niedokrwienia. Dopływ krwi w tym obszarze jest wystarczający, aby nie doszło do obumierania neuronów, ale ulegają w nim zaburzeniu funkcje fizjologiczne komórek. Przedłużający się stan umiarkowanego niedokrwienia doprowadza w konsekwencji do śmierci komórki. Zaburzenia hemodynamiczne ograniczają dopływ tlenu i glukozy do tkanek, co doprowadza do spadku poziomu wysokoenergetycznych związków fosforanowych w komórce (ATP). W ciągu kilku minut zapotrzebowanie przekracza możliwość syntezy ATP w mózgu na drodze beztlenowej z ubogich zapasów glukozy i glikogenu. Równocześnie następuje gromadzenie się kwasu mlekowego i jonów wodorowych w komórce na skutek beztlenowej przemiany glukozy. Jony wodorowe przy współudziale jonów żelaza przyczyniają się do tworzenia wolnych rodników. Upośledzenie mechanizmów zależnych od energii doprowadza do zaburzeń gradientu jonowego błony komórkowej, otwarcia selektywnych i nieselektywnych kanałów jonowych. Prowadzi to do depolaryzacji błony komórkowej, w komórce wzrasta stężenie sodu, chlorków i wapnia (11). Wiele neuroprzekazników, w tym aminokwasy pobudzające (kwas glutaminowy i asparginowy), są syntetyzowane w toksycznych ilościach, dochodzi do pobudzenia receptora Q (kwasu kwiskalinowego zwanego też AMPA) i receptora NMDA (N-metylo-D-asparginowego), co z kolei powoduje otwarcie kanałów wapniowych zależnych od receptora. Depolaryzacja błony komórkowej i wzrost stężenia aminokwasów pobudzających są przyczyną dalszego wzrostu stężenia wapnia w komórce. Wapń uwalniany jest również z zasobów wewnątrzkomórkowych. Pod wpływem wapnia zwiększa się aktywność fosfolipaz, proteaz i wzrasta poziom wolnych rodników. Te zaburzenia biochemiczne prowadzą do śmierci komórki. Opierając się na znajomości tańcucha

zmian patofizjologicznych zachodzących w niedokrwieniu, leczenie udaru niedokrwiennego ma na celu jak najszybsze przywrócenie krążenia (fibrynoliza, zahamowanie narastania skrzepu lub skurczu naczynia) lub działanie neuroprotekcyjne (12, 21).

LEKI WPŁYWAJĄCE NA PRZEPIŁYW MÓZGOWY

Leki trombolityczne stosowane przed latami osiemdziesiątymi wykazały duże ryzyko powikłań. Wprowadzenie TK i zawężenie kryteriów zmniejszyło to ryzyko. Analiza 5 małych badań, dwóch z użyciem streptokinazy, jednego z użyciem urokinazy i dwóch z użyciem rekombinowanego aktywatora tkankowego plazminogenu (rTPA) wykazała, że leki te znamienne obniżają ryzyko niesprawności i śmierci po udarze (szacuje się, że o 56%) (26). Skuteczność terapeutyczna trombolizy z użyciem rTPA oceniana jest w 3 wieloośrodkowych badaniach *European Cooperative Acute Stroke Study - ECASS*, *NINDS rTPA Trial* i *Trombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke* w USA. Lek podawany jest w dawce 0,9-1,1 mg/kg nie później niż 180 min. po wystąpieniu udaru. Podstawowym warunkiem włączenia chorego do badań jest wykluczenie krwotoku domózgowego poprzez wykonanie badania TK głowy.

Prowadzone są również próby ze stosowaniem streptokinazy w trzech wieloośrodkowych badaniach (Australia, Francja, Włochy), łącznie uczestniczy ponad 100 ośrodków. Okno terapeutyczne wynosi 6 godzin (9, 11).

Jad żmii obniża istotnie poziom fibrynogeny. Może zahamować narastanie zakrzepu i ułatwić rekanalizację. Prowadzona jest duża próba kliniczna w USA - *Stroke Treatment of Ancord Trial* (STAT). Chorzy otrzymują jad żmii przez 5 dni w ciągłym wlewie dożylnym. Leczenie rozpoczyna się w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów udaru. W badaniu uczestniczy 30 ośrodków. Przebadano już 460 osób (9).

LEKI PRZECIWKAZRZEPOWE

Heparynę wielokrotnie próbowano stosować u chorych z UM. Co do wpływu leku na zmniejszenie obszaru niedokrwienia, dotychczasowe badania nie dostarczają pozytywnych informacji (22). Istnieją natomiast sugestie, że lek ten może wpływać na zmniejszenie powikłań zakrzepowo-zatorowych po udarze, a tym samym poprawić rokowanie. Efekt stosowania heparyny i aspiryny w początkowej fazie udaru niedokrwiennego badany jest obecnie w ramach programu *International Stroke Trial - IST* (9, 11).

LEKI NEUROPROTEKCYJNE

Leki neuroprotekcyjne badane są wieloośrodkowo w chwili obecnej rzadziej niż leki poprawiające krążenie. Prowadzonych jest natomiast wiele badań pilotażowych nad nowymi preparatami blokującymi kanały wapniowe, zmiataczami wolnych rodników, czynnikami troficznymi i innymi związkami wpływającymi na metabolizm tkanki nerwowej (9).

Ostatnio opublikowana metaanaliza badań z zastosowaniem doustnej formy nimodipiny, inhibitora kanałów wapniowych, wykazała, że lek ten podany w dawce 120 mg na dobę, nie później niż w ciągu 12 godzin od początku udaru, zmniejsza niesprawność po udarze (17). Natomiast ostatnio opublikowane badania *INVEST* i analiza badań klinicznych wykazały, że nimodipina stosowana w formie wlewów dożylnych nie tylko nie wpływa korzystnie, ale pogarsza rokowanie (9). Przyczyną jest prawdopodobnie efekt hipotensyjny leku (27).

Opublikowano kolejne wyniki badań z zastosowaniem gangliozydu GM1, zapobiega on śmierci komórki poprzez hamowanie hydrolizy błonowego inozytolu i uwalniania się wapnia z wewnątrzkomórkowych zasobów. Podawany w dawce 100-200 mg/dobę nie powoduje objawów niepożądanych, ale

jego wpływ na poprawę jest niepewny, chociaż szereg parametrów klinicznych ulega poprawie większej niż w grupie placebo (11, 23).

Badany jest również Tirilazyd, który hamuje peroksydację lipidów i należy do zmiataczy wolnych rodników. Wstępne badania kliniczne wykazały, że nie ma on niepożądanego działania ubocznego. Natomiast ocena skuteczności działania wymaga dalszych badań klinicznych (9, 24).

Antagoniści receptora Q i receptora NMDA (N-metylo-D-asparginowego) wykazują silne działania neuroprotektyjne, jednakże są przyczyną występowania zaburzeń psychicznych, co uniemożliwia badania kliniczne (11, 14).

Skuteczność działania zarówno leków wpływających na przepływ mózgowy, jak i leków neuroprotektyjnych, wciąż budzi wiele wątpliwości. Są one stosowane głównie w ramach prowadzonych prób klinicznych. Do chwili obecnej, pomimo prowadzenia licznych prób klinicznych, skuteczność żadnego leku nie została potwierdzona. Jediną potwierdzoną metodą skutecznego leczenia jest zapewnienie choremu prawidłowej opieki w specjalistycznym ośrodku (tabl. 1).

LECZENIE ZABURZEŃ OGÓLNOUSTROJOWYCH

Nie chodzi tu o stosowanie specjalnych leków, ale o *dobrą opiekę pielęgniarską, wczesne włączenie rehabilitacji oraz o przeciwdziałanie i wczesne leczenie zaburzeń ogólnoustrojowych* (9). Wytyczne do leczenia udarów niedokrwiennych przygotowane przez *American Heart Association* (2) na pierwszym miejscu stawiają konieczność jak najszybszego przesłania chorego do ośrodka zajmującego się leczeniem UM oraz przeciwdziałanie i wczesne leczenie zaburzeń ogólnoustrojowych. Do najczęściej spotykanych zaburzeń ogólnoustrojowych należą następujące (10).

Hiperglikemia - w obszarze objętym niedokrwieniem glukoza jest metabolizowana na drodze beztlenowej, w następstwie czego w komórce gromadzi się kwas mlekowy i niezbuforowane jony wodoru. U 28% chorych z UM następuje wzrost stężenia glukozy, pomimo że nie mieli oni cukrzycy w wywiadzie. Wzrost stężenia glukozy jest prawdopodobnie wynikiem podwyższonego poziomu katecholamin i kortyzolu. Może też być wynikiem ujawnienia się ukrytej cukrzycy, gdyż u większości tych chorych stwierdza się podwyższony poziom glikozylowanej hemoglobiny. Śmiertelność chorych ze znacznie podwyższ-

Tabela 1. *Kontrolowane badania kliniczne leczenia udaru mózgowego poddane systemowej* analizie (lub metaanalizie)*

Rodzaj leczenia	Liczba badań	Rok publikacji	Wnioski**
Antagoniści kanałów wapniowych	12	w druku	(-)
Hemodilucja	12	1991	(-)
Glicerol	7	1992	(-)
Heparatyna	15	1993	(-)
Tromboliza	6	1992	(-)
Leczenie w oddziale udarowym	10	1993	(+)

*Podane metody badań w cytowanych próbach, przeprowadzona zbiorcza analiza statystyczna.

**(-) Konieczne dalsze próby,

(+) statystyczne i kliniczne dowody skuteczności.

nym poziomem cukru na początku udaru (300 mg%) jest trzykrotnie (2,5 x) wyższa niż u pacjentów z prawidłowym poziomem. Wysokie stężenie glukozy należy obniżyć podając insulinę, a w przypadku niewielkiego wzrostu zastosować dietę ubogą w węglowodany. Natomiast u wszystkich chorych nie zaleca się stosowania dożylnych roztworów glukozy w pierwszych dniach udaru (6, 10, 18).

Nadmiar wazopresyny - u 10% chorych z udarem niedokrwiennym i u 14% z krwotokiem mózgowym występują zaburzenia sekrecji hormonu antidiuretycznego. Może to być powodem narastania obrzęku mózgu. Głównym objawem zaburzeń sekrecji hormonu antydiuretycznego jest pogorszenie stanu ogólnego i neurologicznego, napady padaczkowe, spadek poziomu sodu we krwi. Szczyt zaburzeń jest zwykle między 7 a 9 dniem choroby. Sam spadek sodu bez objawów klinicznych nie wymaga leczenia (10, 18).

Nadciśnienie tętnicze - podwyższone ciśnienie krwi - stwierdza się u 80% chorych przyjmowanych do szpitala w pierwszej dobie udaru. Udar mózgowy może spowodować rozregulowanie wcześniej istniejącego nadciśnienia lub ujawnienie się nadciśnienia. Zasadniczo jednak uważa się, że nadciśnienie w udarze jest wynikiem wzrostu stężenia katecholamin lub zmian niedokrwiennych zlokalizowanych w korze wyspy i podwzgórzu. W ostrym okresie udaru wysokie ciśnienie nie powinno być w zasadzie leczone, gdyż gwałtowne obniżenie ciśnienia powiększa strefę niedokrwienia w mózgu (przepływ mózgowy zależy od ciśnienia perfuzyjnego). Najczęściej wysokie ciśnienie krwi ulega samoistnemu obniżeniu w ciągu 24-48 godzin. Przyjmuje się, że wartościami krytycznymi, po przekroczeniu których należy rozpocząć leczenie, jest RR = 200/120 mmHg. Ciśnienie zawsze należy obniżać bardzo ostrożnie, gdyż u chorych z udarem zaburzona jest funkcja układu vegetatywnego i bardzo łatwo dochodzi do gwałtownego spadku ciśnienia krwi. Zaleca się stosowanie krótko działających środków, jak nitroprusydek sodu lub labetol, których

efekt może być odwrócony (16). *American Heart Association* (2) zaleca podawanie jedynie środków doustnych jako działających wolniej. Również w przypadkach udarów krwotocznych obniżenie ciśnienia krwi należy rozpocząć dopiero przy wysokich wartościach (skurczowe powyżej 170), aby nie doprowadzić do hipoperfuzji. Niektórzy w ogóle nie zalecają obniżania ciśnienia krwi w krwotokach, podobnie jak w udarze niedokrwiennym (10, 19).

Ciepłota ciała - podwyższenie ciepłoty ciała występuje u 44% chorych z udarem i w większości przypadków jest następstwem infekcji lub zakrzepu żył głębokich. Wzrost ciepłoty pogarsza rokowanie, gdyż przyspiesza metabolizm w warunkach niedotlenienia. Zaleca się ochładzanie ciała i podawanie środków obniżających ciepłotę (5, 10, 18).

Infekcja, odleżyny - zapalenie płuc i dróg moczowych są najczęstszą przyczyną śmierci u chorych z udarem mózgu (22%) (25, 29). Wzrost leukocytozy spowodowany infekcjami pogarsza właściwości reologiczne krwi, pogarszając tym samym przepływ przez mikrokrążenie. Zapobieganie infekcjom - to przede wszystkim karmienie chorych sondą od początku choroby, a nie - gdy ich stan się pogorszy (ok. 50% chorych z udarem ma trudności w połykaniu), stosowanie ćwiczeń oddechowych, unikanie, jeżeli to tylko możliwe, stosowania cewnika (10, 18).

Zatorowość płucna - zakrzepy żył głębokich stwierdza się u 52% chorych z porażeniami kończyn dolnych, a u 9% z nich występuje zatorowość płucna (18, 25, 29). Zatorowość płucna poprzez utrudnienie wentylacji może przyczynić się do powiększania ogniska niedokrwienia. Zakrzepom kończyn należy zapobiegać zakładając u chorych leżących pończochy przeciwzakrzepowe i podając małe lub średnie dawki heparyny podskórnie (10, 18, 22).

Powikłania kardiologiczne - u chorych z udarem mózgu, zwłaszcza gdy ognisko jest zlokalizowane w okolicy wyspy, często dochodzi do zaburzeń rytmu serca. Chorzy ci

powinni być starannie monitorowani (10, 18, 25).

Główne powikłania mózgowo - to *włóknienie podnamiotowe i obrzęk mózgu*. W UM obrzęk jest cytotoksyczny. Glukokortykosterydy zmniejszają obrzęk naczyniopochodny, nie mają natomiast wpływu na cytotoksyczny, stąd też nie są skuteczne w UM (9). *American Heart Association* (2) nie zaleca stosowania glukokortykosterydów, podając, że przy ich stosowaniu częściej występują infekcje, również często powodują one objawy hiperglikemii, co w obszarze objętym niedokrwieniem zwiększa objawy kwasicy metabolicznej powodując zwiększone uszkodzenie neuronów. Bardziej uzasadnione wydaje się stosowanie mannitolu pamiętając jednak, że może on powodować szereg objawów niepożądanych. *American Heart Association* zaleca furosemid, mannitol lub hiperwentylację. Glicerol nie jest zalecany, mimo że wpływa on na obrzęk cytotoksyczny, gdyż jak dotąd wyniki przeprowadzonych prób klinicznych nie upoważniają do rekomendowania go.

Te wszystkie trudności są powodem, że na obecnym etapie wiedzy podstawowe znaczenie w leczeniu udarów mózgu ma *profilaktyka*, czyli postępowanie, które modyfikuje wpływ czynników ryzyka. Czynniki ryzyka mogą oddziaływać bezpośrednio poprzez wpływ na zapadalność (częstsze występowanie udarów o niepomysłnym rokowaniu, częstsze występowanie powtórnych udarów), bądź pośrednio poprzez wpływ na zmianę naturalnej historii choroby i zwiększoną śmiertelność. Obserwowany w wysoko uprzemysłowionych krajach świata spadek zapadalności i umieralności na udary mózgu (3, 16) spowodowany jest głównie wczesnym wykrywaniem i prawidłowym leczeniem choroby nadcisnieniowej, zmianą stylu życia i sposobu odżywiania się oraz stosowaniem leczenia przeciwwagregacyjnego w profilaktyce pierwotnej i wtórnej (1, 4, 13, 16). Dyskutowany jest problem profilaktycznego podawania leków przeciwzakrzepowych u osób z migotaniem przedsionków (13). Ustalenie jednak

kryteriów i rozważenie problemu, co jest większym ryzykiem, udar czy powikłania krwotoczne w przebiegu stosowania leczenia przeciwzakrzepowego, wymaga dalszych obserwacji i badań wielośrodkowych.

Podstawą profilaktyki powinno być uświadomienie społeczeństwu roli czynników ryzyka w patogenezie chorób naczyniowych. W krajach uprzemysłowionych przyczyniło się to do wyraźnych zmian stylu życia, zmniejszenia palenia papierosów, ograniczenia picia alkoholu, redukcji masy ciała, ograniczenia konsumpcji tłuszczów (21). W Polsce sytuacja wciąż jest niekorzystna. Wprawdzie zmienił się trochę nasz sposób odżywiania, ciągle jednak jeszcze w naszej diecie znajduje się zbyt dużo nasyconych kwasów tłuszczowych. Występowanie innych czynników ryzyka nie uległo wyraźnym zmianom na przestrzeni ostatnich 10 lat (20).

PIŚMIENNICTWO

1. Adams H.J.: Trials of trials in acute ischemic stroke. The human lecture. *Stroke* 1993, 24, 1410-1415.
2. Adams H.P. i wsp.: Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Statement for Health Care Professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994, 25, 1901-1914.
3. Bonita R.: International trends in stroke mortality. *Stroke* 1990, 21, 989-992.
4. Bower S., Sandercock P.: Antiplatelet and anticoagulant therapy. *Current Opinion Neurology and Neurosurgery* 1993, 6, 55-59.
5. Busto R. i wsp.: The importance of brain temperature in cerebral ischemic injury. *Stroke* 1989, 20, 1113-1114.
6. Helgason C.M.: Blood glucose and stroke. *Stroke* 1988, 19, 1049-1053.
7. Counsell C.R. i wsp.: Archie Cochranes challenge: can periodically updated reviews of all randomised controlled trials relevant to neurology and neurosurgery be produced? *J. Neurol. Neurosurg.* 1994, 57, 529-533.
8. Członkowska A., Ryglewicz D., Weissbein T.: A prospective community based study of stroke in Warsaw, Poland. *Stroke* 1994, 25, 547-551.
9. Członkowska A.: Udar niedokrwiczny mózgu - przegląd aktualnie prowadzonych badań klinicznych. *Postępy Nauk Medycznych*. Oddane do druku.
10. Członkowska A.: Postępowanie w ostrej fazie udaru mózgowego - przeciwdziałanie powikłaniom. *Terapia i Leki* 1994, 6, 181-187.

11. Członkowska A.: Postępowanie w ostrej fazie udaru niedokrwiennego - leki specyficznie wpływające na ognisko udarowe. *Terapia i Leki*. Oddane do druku.
12. Grotta J.: The current status of neuronal protective drugs worked in animals but none so far in stroke patients? *Cerebrovasc. Dis.* 1994, 4, 115-120.
13. Hart R.G., Halperin J.L.: Atrial Fibrillation and Stroke. Revisiting the Dilemmas. *Stroke* 1994, 25, 1337-1341.
14. Marshall R.S., Mohr J.P.: Current management of ischemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1993, 56, 6-16.
15. McDowell F.H. i wsp.: Stroke the first six hours: emergency evaluation and treatment. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 1993, 3, 133-144.
16. McGovern G. i wsp.: Trends in mortality and risk factors levels for stroke from 1960 through 1990. *JAMA* 1992, 268, 753-759.
17. Mohr J.P. i wsp.: Metaanalysis of oral nimodipine trials in acute ischemic stroke. *J. Cerebrovasc. Dis.* 1994, 4, 197-203.
18. Oppenheimer S., Hachinski V.: Complications of acute stroke. *Lancet* 1992, 339, 721-727.
19. Powers W.J.: Treatment of acute cerebral infarction: The scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993, 43, 461-467.
20. Program POL-MONICA Warszawa. Kompleksowa ocena stanu zdrowia ludności Warszawy i jego zmian w latach 1984-1990. Cz. I. Podstawowe wyniki dwóch badań przekrojowych. Praca zespołowa. Instytut Kardiologii, Warszawa 1993.
21. Pulsinelli W.: Pathophysiology of acute ischemic stroke. *Lancet* 1992, 339, 533-536.
22. Sandercock P., Willems H.: Medical treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 1992, 339, 537-539.
23. The SASS Investigators: Ganglioside GMI in acute ischemic stroke. *Stroke* 1994, 25, 1141-1148.
24. Scheinberg P.: Stroke: The way things really are. *Stroke* 1994, 25, 1290-1294.
25. Silver F., Norris J., Levis A., Hachinski V.: Early mortality following stroke. A prospective review. *Stroke* 1984, 15, 492-496.
26. The STIPAS Investigators: Safety study of tirilazad mesylate in patients with acute ischemic stroke (STIPAS). *Stroke* 1994, 25, 418-423.
27. Wahlgren N.G.: Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 1994, 4, 204-210.
28. Wardlaw J.M., Warlow C.P.: Thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992, 23, 1826-1839.
29. Weissbein T., Członkowska A., Popow J., Rylewicz D.: Analysis of 30 day mortality in a community based registry in Warsaw. *J. Cerebrovasc. Dis.* 1994, 4, 63-67.

*Adres: Prof. Anna Członkowska, Klinika Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*