

Ewelina Połowniak

Leczenie i postępowanie w udarze niedokrwiennym mózgu

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Kielce 2023

Udarem mózgu według definicji WHO jest zespół kliniczny, który charakteryzuje się nagłym wystąpieniem objawów ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, utrzymujący się dłużej niż 24 godziny i nie mający innej przyczyny niż naczyniowa.

W zależności od umiejscowienia i rozległości wyróżniamy różne rodzaje udaru. Z czego najczęściej występującym jest udar niedokrwienny. Ma miejsce wtedy, gdy tętnica dostarczająca krew do części mózgu jest niedrożna. Blokowany jest dopływ krwi do pewnego obszaru mózgu i następuje śmierć komórek mózgowych. Zniszczone komórki mózgowe wpływają na funkcjonowanie organizmu w indywidualny sposób. Co ma wielowymiarowe skutki nie tylko zdrowotne co także społeczne. Przyczynia się to do chorobowości, umieralności oraz niepełnosprawności psychofizycznej. To z kolei wpływa na czynniki ekonomiczne, zaczynając od leczenia szpitalnego, długotrwałą rehabilitacją po przygotowanie do „nowego życia” po przebytej chorobie. Pacjent z udarem niedokrwiennym jest objęty specjalistyczną opieką i leczeniem. Prowadzona jest terapia lekami, mającymi na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia kolejnego udaru mózgu. Następnie wsparcie w powrocie do zdrowia, w tym leczenie i rehabilitacja. Skutki udaru zależą od miejsca w którym był w mózgu i ilości uszkodzenia.

Przyczyny wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu

Do udaru niedokrwiennego mózgu dochodzi na skutek powstania materiału zatorowego utworzonego z blaszki miażdżycowej w aorcie lub tętnicach mózgowych zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych , jak również materiału pochodzenia sercowego oraz choroby małych naczyń lub udaru lakunarnego.

Jedną z częstszych przyczyn udaru niedokrwiennego mózgu jest miażdżyca dużych tętnic zewnątrzczaszkowych. Prowadzi ona do zwężenia światła tętnicy transportującej krew do mózgu i wystąpienia udaru niedokrwiennego.

Najczęściej zmiany te powstają na rozwidleniach i zgięciach łuku aorty , tętnicy szyjnej , tętnicy kręgowej , tętnicy podobojczykowej. Oprócz wspomnianej miażdżycy tętnic zewnątrzczaszkowych , może też być miażdżyca tętnic wewnątrzczaszkowych. Może ona powstać w wielu miejscach krążenia wewnątrzczaszkowego jak np. syfon tętnicy szyjnej , tętnica środkowa mózgu , tętnica przednia mózgu ,dystalny odcinek tętnicy kręgowej , tętnica podstawna. Budowa tętnic wewnątrzczaszkowych jest inna niż zewnątrzczaszkowych , głównie ze względu na mniej włókien elastycznych w obrębie błony środkowej i błony zewnętrznej oraz cieńszą błonę wewnętrzną.

Początkiem rozwoju miażdżycy jest uszkodzenie śródbłonka lub jego dysfunkcje. Następuje gromadzenie się lipidów w okolicy ściany tętnicy i utworzenie pasma lipidowego. Dodatkowo krążące makrofagi pochodzące od monocytów osłabiają ścianę tętniczą. Inicjuje to odpowiedź zapalną z aktywacją limfocytów T i produkcją cytokin. Następnie cholesterol i inne lipidy przytwierdzają się w obrębie makrofagów śródściennych . Tworzą się komórki piankowate. Kolejnym etapem jest przemieszczanie się komórek mięśni gładkich tętnic do miejsca uszkodzenia , ich namnażanie , włóknienie i tworzenie blaszek włóknistych. Blaszkę narastają w kierunku światła naczynia. Mogą również ulec zwapnieniu. Ale mogą również stać się „niestabilne” lub „aktywne” , a to prowadzi do owrzodzeń , nadżerek oraz powstania skrzepu na powierzchni blaszki. W procesie tym istotna jest agregacja płytek krwi. Materiał zatorowy , czyli główny czynnik , który powoduje udar , może utworzyć się z przylegającego skrzepu.

Kolejną przyczyną udaru niedokrwiennego mózgu to choroby serca jak np. migotanie przedsionków, choroba zastawek serca, skrzep pochodzący z lewej komory serca. Migotanie przedsionków (AF, Atrial Fibrillation) to teraz dominująca przyczyna udaru. Skrzeplina powstaje w lewym przedsionku i potem płynie jako zator do mózgu. Ryzyko wystąpienia migotania przedsionków wzrasta wraz z wiekiem, występowaniem wcześniej incydentów zatorowych, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, dysfunkcją lewej komory i powiększonym lewym przedsionkiem.

Inną przyczyną powodującą udar niedokrwienny mózgu jest choroba małych naczyń. Dotyczy naczyń tętniczych wewnątrzmoźgowych o wielkości $<800\ \mu\text{m}$, w większości $<400\ \mu\text{m}$. Oprócz udaru lakunarnego może powodować otępienie naczyniowe, apraksję chodu, zespół parkinsonowski. W jej wyniku następuje uszkodzenie małych naczyń krwionośnych głęboko w środku mózgu. Naczynia krwionośne zwężają się co zmniejsza przepływ krwi i zwiększa prawdopodobieństwo udaru. Może to również doprowadzić do wielu małych udarów i zwiększyć ryzyko krwawień w mózgu. Choroba może wpływać na zdolność myślenia i nastrój. Jest to związane z pogorszeniem funkcji poznawczych i demencją.

Czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu

Do wystąpienia udaru predysponuje wiele czynników. Można je podzielić na niepodlegające modyfikacji i takie które możemy zmodyfikować dzięki działaniom prewencyjnym.

Najsilniejszym czynnikiem niepodlegającym modyfikacji jest wiek. Wystąpienie udaru wzrasta wraz z nim tak samo u mężczyzn jak i kobiet. Powyżej 55 rż. z każdą dekadą to ryzyko zwiększa się dwukrotnie. Natomiast poniżej 50 rż. Oba podtypy udaru: krwotoczny i niedokrwienny diagnozuje się równie często. Jednakże pierwszy z nich z wiekiem pojawia się rzadko kiedy i dlatego prawie 85% wszystkich udarów posiada etiologię niedokrwienną.

Wykazano , że również płeć jest jednym z czynników. Udar dotyka częściej mężczyzn niż kobiety. Ryzyko względne to około 1,3 dla mężczyzn w porównaniu do kobiet. W dużym stopniu przebieg udaru oraz powrót do pełnej sprawności u kobiet jest cięższy. Nierzadko pojawia się u nich depresja i otępienie.

Zwiększenie ryzyka udaru wiąże się z uwarunkowaniami genetycznymi. Zależność jest taka , że jeśli u krewnego o pierwszym stopniu pokrewieństwa wystąpił udar mózgu przed 65 rż. To ryzyko udaru niedokrwiennego u takiej osoby jest dwukrotnie wyższe. Predyspozycje genetyczne mogą się wiązać bezpośrednio z naczyniowymi czynnikami ryzyka poprzez ich własne podstawy genetyczne (np. nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyca).Również wiele chorób uwarunkowanych genetycznie podnosi ryzyko wystąpienia udaru. Są to np. hemoglobinopatie jak anemia sierpowata , koagulopatie , waskulopatie.

Natomiast jednym z najważniejszych czynników ryzyka udaru podlegający modyfikacji, dający się leczyć farmakologicznie, jest nadciśnienie tętnicze. Zwiększa wystąpienie udaru zarówno krwotocznego jak i niedokrwiennego. Zależność jest taka, że im wyższe wartości ciśnienia, tym większe jest ryzyko udaru. Ta proporcjonalna zależność jest podobna u obu płci. Jest to korelacja między ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu a nadciśnieniem tętniczym, które sprzyja powstawaniu miażdżycy dużych naczyń oraz choroby małych naczyń wewnątrzczaszkowych. Nadciśnienie tętnicze odpowiada również za zwiększenie ryzyka krwotoku mózgowego, przeważnie krwotoku podkorowego.

Kolejny czynnik to cukrzyca typu 2. Jako czynnik podnoszący ryzyko miażdżycy tętnic szyjnych i choroby małych naczyń mózgowych ma wpływ na wystąpienie udaru mózgu. Można to zmniejszyć przez monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi.

Innymi istotnymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka udaru mózgu, również ściśle związanymi z nadciśnieniem i cukrzycą, są czynniki powiązane ze stylem życia takie jak otyłość, niska aktywność fizyczna, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu. Dzięki wysiłkowi fizycznemu można lepiej kontrolować te czynniki. Następuje również wzrost aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu w osoczu krwi, wzrost stężenia lipoproteiny o wysokiej gęstości (high density lipoprotein – HDL), a spada poziom fibrynogenu oraz aktywności płytkowej. U palaczy ryzyko udaru niedokrwiennego jest dwukrotnie podwyższone, a udaru krwotocznego nawet czterokrotnie. U osób palących następuje podwyższenie poziomu fibrynogenu, zwiększa się agregacja płytek krwi, wyższy jest hematokryt, poziom homocysteiny. Natomiast HDL (high density lipoprotein) się obniża. Naczynia krwionośne posiadają mniejszą zdolność odkształcania. Powstający stan zapalny również wpływa na miażdżycę naczyń. Z kolei alkohol podnosi ciśnienie krwi, czyli sprzyja powstawaniu najważniejszego czynnika ryzyka udaru. Skoki ciśnienia spowodowane alkoholem zwiększają ponadto ryzyko udaru krwotocznego. A niedokrwienny udar kardioemboliczny może być spowodowany przez migotanie przedsionków i kardiomiopatię, które są wywołane przez alkohol.

Czynnikami ryzyka są również przebyty TIA (przemijający napad niedokrwienności mózgu, transient ischemic attack), miażdżycy tętnic poprzez zator tętniczo-tętniczy, kardiomiopatie, i skrzepliny w komorach serca powodujące udar kardioemboliczny. Jednak najczęstszą przyczyną jest migotanie przedsionków (AF, atrial fibrillation). Zarówno napadowe migotanie przedsionków jak i trwałe wiąże się z podobnym ryzykiem udaru mózgu.

Czynnikiem, o którym sędzono wcześniej, że ma wpływ na wystąpienie udaru kryptogennego u osób młodych jest „przetrwwały otwór owalny” (PFO, patent foramen ovale). Obecnie ten rodzaj udaru występuje również u osób powyżej 55rż. Ten czynnik powstaje, jeśli nie dojdzie do zamknięcia przegrody międzyprzedsionkowej. Wszystkie dzieci w łonie matki mają otwór pomiędzy prawym a lewym przedsionkiem serca tzw. „otwór owalny”. Po urodzeniu luka się zamyka. Jednak czasami pozostaje otwarta. Wzrost ciśnienia w lewym sercu nie ma takich skutków jak w prawym (wtedy krew żylna prawego przedsionka może mieszać się z krwią tętniczą z lewego serca). Otwór owalny nie zawsze powoduje problemy i można z tym żyć.

Ogólne postępowanie w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu

Pacjent z podejrzeniem udaru mózgu powinien przejść właściwą kwalifikację do leczenia w możliwie najkrótszym czasie od przybycia do szpitala do podania leku. Należy traktować udar mózgu jako „stan nagły”. Z chwilą pojawienia się terapii trombolitycznej wczesne rozpoznanie objawów ma kluczowe znaczenie. Od wystąpienia objawów na podanie leku jest 4,5 godziny , a wcześniej niezbędne jest wykonanie badania obrazowego mózgu.

Należy zweryfikować podejrzenie udaru mózgu . Wykluczyć m.in. porażenie po napadzie padaczkowym (napad padaczkowy może sugerować udar mózgu , szczególnie gdy przebiega z ponapadową afazją lub niedowładem kończyn) , guza mózgu (objawy wolniej narastają , w wywiadzie infekcje) , krwawienie pourazowe , napad migreny lub hipoglikemia (w wywiadzie cukrzyca , niskie stężenie glukozy , zaburzenia widzenia). Dlatego stworzono skale do oceny i rozpoznania objawów udarów. Rozpoznanie i kwalifikacja pacjenta powinna rozpocząć się szybką diagnostyką . Najpierw badanie neurologiczne i szybka ocena w skali NIHSS i Glasgow .

Skala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*

Oceniany parametr	Punktacja	Nasilenie
IA Świadomość	0	Przytomny
	1	Podsypiający
	2	Splątany
	3	Nieprzytomny
IB Orientacja auto- i allopsychiczna	0	Prawidłowa odpowiedź na dwa pytania (np. dotyczące czasu lub danych osobowych chorego)
	1	Prawidłowa odpowiedź na jedno pytanie
	2	Nieprawidłowa odpowiedź na oba pytania
IC Spełnianie poleceń	0	Prawidłowe wykonanie dwóch poleceń (np. zaciśnięcia dłoni i otwarcia oczu)
	1	Prawidłowe wykonanie jednego polecenia
	2	Niewykonanie poleceń
II Ruchomość gałek ocznych	0	Prawidłowa
	1	Zbaczanie gałek ocznych (skierowanie gałek ocznych w stronę objętej niedokrwieniem półkuli mózgu)
	2	Przymusowe ustawienie gałek ocznych
III Pole widzenia	0	Prawidłowe
	1	Częściowe niedowidzenie połowicze (kwadrantowe)
	2	Całkowite niedowidzenie połowicze
	3	Obustronne niedowidzenie połowicze
IV Porażenie nerwu twarzowego (symetria twarzy)	0	Nie stwierdza się
	1	Niewielki niedowład n. VII (wygładzenie fałdu nosowo-wargowego)
	2	Częściowe porażenie n. VII (niedowład dolnej części twarzy)
V Siła mięśniowa kończyn górných	3	Całkowite porażenie n. VII (niedowład dolnej i górnej części twarzy)
	0	Prawidłowa, chory utrzymuje kończynę pod kątem 90° (lub 45°) przez 10 s
	1	Chory utrzymuje kończynę pod kątem 90° (lub 45°) krócej niż 10 s
	2	Zachowany jest opór przeciw sile ciężkości (pacjent może przesunąć kończynę po płaskiej powierzchni)
VI Siła mięśniowa kończyn	3	Ślad ruchu
	4	Brak jakiegokolwiek ruchu w kończynie
	0	Prawidłowa, chory utrzymuje kończynę pod

dolnych		kątem 30° przez 5 s
	1	Kończyna opada przed upływem 5 s
	2	Zachowany jest opór przeciw sile ciężkości (pacjent może przesunąć kończynę po płaskiej powierzchni)
	3	Ślad ruchu
	4	Brak jakiegokolwiek ruchu w kończynie
	0	Nieobecna
VII Ataksja kończyn (w próbie palec-nos i pięta-kolano)	1	Obecna w jednej kończynie
	2	Obecna w dwóch kończynach
	0	Prawidłowe
VIII Czuć powierzchniowe	1	Niewielkie osłabienie czucia
	2	Znaczne osłabienie lub całkowity brak czucia
	0	Prawidłowa
	1	Łagodna afazja
IX Mowa	2	Nasilona afazja
	3	Całkowita afazja (niemożność mówienia lub rozumienia mowy albo utrata obu tych modalności)
	0	Brak
X Dyzartria	1	Łagodna
	2	Ciężka
	0	Brak
		Niemożność różnicowania strony działania bodźca jednego rodzaju (dotyku, dźwięku, wzroku)
XI Zespół zaniedbywania połowiczego	1	
	2	Niemożność różnicowania strony działania więcej niż jednego bodźca

* Im wyższa punktacja, tym zwykle większy deficyt neurologiczny, co w uproszczeniu oznacza rozleglejsze ognisko niedokrwienia lub ognisko w rejonie przebiegu dróg ruchowych lub czuciowych (np. w torebce wewnętrznej).

<https://podyplomie.pl/medycyna/15427.postepowanie-w-ostrej-fazie-udaru-niedokrwienego-mozgu>

http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf

Skala Glasgow

- Otwieranie oczu
 - 4 punkty – spontaniczne
 - 3 punkty – na polecenie
 - 2 punkty – na bodźce bólowe
 - 1 punkt – nie otwiera oczu

- Kontakt słowny:
 - 5 punktów – odpowiedź logiczna, pacjent zorientowany co do miejsca, czasu i własnej osoby
 - 4 punkty – odpowiedź splątana, pacjent zdezorientowany
 - 3 punkty – odpowiedź nieadekwatna, nie na temat lub krzyk
 - 2 punkty – niezrozumiałe dźwięki, pojękiwanie
 - 1 punkt – bez reakcji

- Reakcja ruchowa:
 - 6 punktów – spełnianie ruchowych poleceń słownych, migowych
 - 5 punktów – ruchy celowe, pacjent lokalizuje bodziec bólowy
 - 4 punkty – reakcja obronna na ból, wycofanie, próba usunięcia bodźca bólowego
 - 3 punkty – patologiczna reakcja zgięciowa, odkorowanie (przywiedzenie ramion, zgięcie w stawach łokciowych i ręki, przeprost w stawach kończyn dolnych)
 - 2 punkty – patologiczna reakcja wyprostna, odmóżdzenie (odwiedzenie i obrót ramion do wewnątrz, wyprost w stawach łokciowych, nawrócenie przedramion i zgięcie stawów ręki, przeprost w stawach kończyn dolnych, odwrócenie stopy)
 - 1 punkt – bez reakcji

Zmodyfikowana skala Rankina

- 0 Brak objawów
- 1 Brak znaczącej niepełnosprawności mimo objawów; pacjent zgłasza niewielkie skargi, które nie wpływają w sposób istotny na jego tryb życia
- 2 Niewielki stopień inwalidztwa; pacjent nie jest w stanie wykonywać wszystkich typowych dla siebie aktywności, ale jest w stanie zająć się swoimi sprawami bez pomocy
- 3 Średni stopień inwalidztwa; pacjent potrzebuje pomocy przy podstawowych czynnościach dnia codziennego, ale jest w stanie chodzić samodzielnie
- 4 Umiarkowana ciężka niepełnosprawność; pacjent nie jest w stanie samodzielnie chodzić i jest niezdolny do samodzielnego zaspokajania potrzeb higienicznych
- 5 Ciężka niepełnosprawność; obłożnie chory, brak kontroli zwieraczy, osoba do pomocy musi być obecna przez cały czas
- 6 Zgon chorego

Badania diagnostyczne

W celu potwierdzenia udaru mózgu konieczne jest wykonanie badania obrazowego. Nie jest możliwe tylko na podstawie badania klinicznego rozróżnienie zawału mózgu i krwotoku. Jest ono pilne, szczególnie gdy należy zastosować leczenie trombolityczne. Dlatego powinno być zrobione zaraz po przyjęciu do szpitala. Standardem postępowania w trakcie diagnozowania jest badanie metodą tomografii komputerowej (TK) bez kontrastu. To badanie radiologiczne pozwala na odróżnienie udaru niedokrwienego od krwotocznego. Można za jego pomocą zlokalizować ognisko niedokrwienia i sprawdzić jego rozległość. Przed zrobieniem TK określa się też szacunkową wagę pacjenta i zakłada wkłucie do żyły. Po wykonaniu badania TK i ocenie przez lekarza następuje wstępna kwalifikacja do leczenia.

Potwierdzenie wywiadu ze zwróceniem szczególnej uwagi na czas zachorowania. Sprawdzenie sprawności pacjenta na podstawie skali Rankin, uwzględnienie przebytych chorób, przyjmowanych leków (leki przeciwkrzepliwe, czas przyjęcia ostatniej dawki NOAC). Należy wykonać EKG i pomiar ciśnienia krwi, jeśli nie były robione w karetce. Kolejno sprawdzenie poziomu glukozy i INR- international normalized ratio „z palca”. Jest to jedyne badanie laboratoryjne konieczne do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego. Pobiera się również krew do badania i wykonuje się morfologię, glikemię, sód, potas, kreatynina, mocznik, koagulogram (fibrynogen, aPTT-, activated partial thromboplastin time, INR- international normalized ratio, AST-aminotransferaza asparaginianowa, ALT-aminotransferaza alaninowa, CRP - C reactive protein – białko C-reaktywne). Jeżeli pacjent stosuje antagonistów witaminy K (VKA, vitamin K antagonists) wymagane jest określenie poziomu międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, international normalized ratio). Gdy pacjent stosuje doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, non – vitamin K antagonist oral anticoagulants) zalecane jest uzyskanie nazwy preparatu, czasu jaki upłynął od przyjęcia ostatniej dawki leku oraz zrobienie pełnego koagulogramu (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji - aPTT - activated partial thromboplastin time; INR; czas

protrombinowy - PT - prothrombin time ; dodatkowo przy dabigatranie czas trombinowy -TT - thrombin time lub zbadanie stężenia leku w surowicy krwi . Natomiast odnośnie ksabanów również aktywność anty – Xa lub określenie stężenia leku. W wypadku stosowania wcześniej heparyn niefrakcjonowanych należy oznaczyć aPTT -activated partial thromboplastin time.

Można w razie potrzeby powtórzyć wymienione badania w celu określenia przyczyny udaru oraz profilaktyki wtórnej . Następnie uzupełnienie badań laboratoryjnych o pełny lipidogram , glikemię na czczo , odczyn Biernackiego (OB) , poziom hormonu tyreotropowego (TSH , thyroid – sti – mulating hormon) i badanie ogólne moczu . Stężenie cholesterolu i trój glicerydów wykonuje się w ciągu pierwszych 48 godzin od wystąpienia udaru z powodu obniżenia w późniejszych dniach . Kolejnym badaniem jest USG tętnic szyjnych, kręgowych i mózgowych .Dzięki niemu można dokonać nieinwazyjnej oceny przepływu krwi oraz morfologicznej struktury naczyń . Umożliwia to ustalenie wskazań do chirurgicznych lub wewnątrznacyniowych zabiegów rekanalizacyjnych w prewencji wtórnej . Ma to również zastosowanie w rozpoznawaniu rozwarstwień i innych niemiażdżycowych chorób tętnic mózgowych . Badanie przezczaszkowe pozwala na monitorowanie stanu niedrożnego naczynia podczas dożylnego leczenia trombolitycznego oraz po zakończeniu .

Należy również wykonywać przedłużone monitorowanie EKG w celu zdiagnozowania zaburzeń rytmu serca, napadowej tachykardii lub bradykardii. Jest to co najmniej 22 – godzinne badanie metodą Holtera lub telemetria . Wykonuje się u pacjentów z niestwierdzonym migotaniem przedsionków . Jeśli wynik badania EKG jest nieprawidłowy to przeprowadza się echokardiografię. Dzięki temu badania można zaobserwować potencjalne źródło materiału zatorowego. Wykonanie elektrokardiografii przezklatkowej (TTE, transthoracic echokardiografii) jest wskazane gdy udar niedokrwienny nastąpi poniżej 65 lat, jeśli jest wiele zmian udarowych lub ognisk zawałowych w badaniu obrazowym. Wtedy źródłem materiału zatorowego może być łuk aorty lub serce. Jeszcze bardziej czulszym badaniem jest elektrokardiografia przepływowa. To badanie pokazuje nieprawidłowości lewego przedsionka , przetrwały otwór owalny, wegetacje obecne w infekcyjnym zapaleniu wsierdza i blaszki miażdżycowe w łuku aorty.

Dodatkowe badanie to wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego , wątroby , nerek , diagnostyka stanów nadkrzepliwości (białko C , białko S , mutacja w genie czynnika V typu Leiden , mutacja w genie czynnika II) , badanie przesiewowe układów chorób tkanki łącznej , cyfrowa subtrakcyjna angiografia naczyń mózgowych , 24- godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego metodą Holtera , badanie płynu mózgowo – rdzeniowego , RTG/TK klatki piersiowej , monitorowanie EEG (służy do wykrycia niedrgawkowych napadów padaczkowych lub niedrgawkowego stanu padaczkowego u chorych z zaburzeniami świadomości).

Zastosowanie leczenia

Skrzeplina tworzy się w wyniku złożonych procesów , które składają się z adhezji płytek do uszkodzonego śródbłona , następnie ich agregację i aktywację oraz kolejnych reakcji enzymatycznych , skutkujących aktywacją trombiny (enzym przekształcający fibrynogen w fibrynę). Jednocześnie z tworzeniem fibryny następuje jej rozkład . Dzięki temu skrzeplina ulega ciągłej przebudowie . Fibryna jest rozkładana głównie przez enzym plazminę , która powstaje z plazminogenu za pośrednictwem endogennego aktywatora plazminogenu – tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA, tissue plazminogen activator) i prourykinazy (scu-PA, single-chain urokinase – type plazminogen activator). W udarze niedokrwiennym mózgu głównym problemem jest jak najszybsze otwarcie zamkniętego światła naczynia tętnicy mózgowej. Jest to konieczne , aby uratować niedokrwione komórki nerwowe. Mogą wystąpić spontaniczne reperfuzyje , ale istnieją również metody takie jak tromboliza dożylna , tromboliza wewnątrz tętnicza , mechaniczne usunięcie zatoru. Należy je zastosować zanim dojdzie do śmierci komórek mózgowych. W obecnej chwili leczenie trombolityczne przy użyciu rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA , recombinant tissue plazminogen activator) ostrego niedokrwiennego udaru mózgu zdaje się najskuteczniejsze. Rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (rt-PA-nazwa generyczna alteplaza) to glikoproteina za pośrednictwem której aktywowany jest plazminogen do plazminy . Podaje się ją dożylnie i jest nieaktywna . Dopiero po połączeniu z włóknikiem następuje aktywacja . Zaczyna się przemiana plazminogenu w plazminę i rozpuszczenie skrzepliny . Alteplaza jest głównie metabolizowana w wątrobie.

Wskazania i przeciwwskazania

Najistotniejszym wskazaniem i zarówno ograniczeniem leczenia rtPA jest czas jego rozpoczęcia do 4 godzin 30 minut od wystąpienia objawów . Przed zastosowaniem leczenia należy rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia wynikające z zastosowania lub nie wdrożenia leczenia . Bowiem rozpoczęcie procedury leczenia alteplazą traktowane jest jako stan bezpośredniego zagrożenia życia i wymaga natychmiastowego działania . Kwalifikując pacjenta do leczenia brane są pod uwagę następujące czynniki. Czas od zachorowania do rozpoczęcia leczenia , wiek pacjenta powyżej 80 lat , ciężkość zespołu neurologicznego , przeciwwskazaniem jest ciężki udar oceniany klinicznie (np. > 25 punktów w skali NISHH),rozpoznanie wczesnych zmian niedokrwiennych w TK głowy, wyniki badań laboratoryjnych : płytki krwi , układ krzepnięcia , przebyty udar w ciągu ostatnich trzech miesięcy , przebyty udar i współistniejąca cukrzyca (stężenie glukozy we krwi mniejsze od 50 mg/dl lub większe niż 400 mg/dl).Inne powody dla których tromboliza nie może być zastosowana obejmują np. udar spowodowany krwawieniem do mózgu, udar jest bardzo łagodny , skaza krwotoczna , niedawne operacje mózgu , lek zażywany przez pacjenta jest niezgodny z lekiem rozbijającym skrzepę (alteplazą) , podanie heparyny w okresie 48 godzin poprzedzających początek udaru z przedłużonym czasem częściowo aktywowanej tromboplastyny (APTT),ustalenie czy przez ostatnie trzy miesiące nie miały miejsca zabiegi chirurgiczne i/lub poważne urazy, ilość płytek krwi poniżej 100000/mm³ , ciśnienie skurczowe wyższe niż 185 mmHg lub rozkurczowe 110 mmHg. Dodatkowe przeciwwskazania to istotne zaburzenia krzepliwości występujące obecnie lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy , skuteczne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, istniejące bądź świeżo przebyte ciężkie lub niebezpieczne krwawienia , krwawienia śródczaszkowe w wywiadzie , podejrzenie krwawienia podpajęczynówkowego lub stan po krwawieniu podpajęczynówkowym z powodu tętniaka , uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (np. nowotworów, tętniaka, operacja wewnątrz czaszki lub obrębie kręgosłupa) , poród, ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze , bakteryjne zapalenie wsierdzia , zapalenie osierdzia , ostre zapalenie trzustki , udokumentowana choroba wrzodowa żołądka lub jelit w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających leczenie , żylaki przełyku , tętniak rozwarstwiający

aorty , nieprawidłowości rozwoju tętnic oraz żył, nowotwory ze zwiększonym ryzykiem krwawienia , ciężkie choroby wątroby(niewydolność wątroby , marskość wątroby, czynne zapalenie wątroby),ciężkie urazy lub duże zabiegi chirurgiczne przebyte w ostatnich 3 miesiącach .

Tromboliza

Pacjent musi mieć zdiagnozowany udar mózgu. Trzeba wyliczyć czas od wystąpienia objawów, ponieważ nie można przekroczyć 4,5 godziny. Osoba , która wybudziła się ze snu z objawami może być poddana trombolizie jedynie wtedy , gdy poszła spać w ciągu 4,5 godziny i wtedy nie miała objawów. Bardzo istotny jest wywiad z krewnymi. Po podaniu rtPA należy monitorować podstawowe parametry życiowe . Przy RR > 185/110 należy zgodnie z wytycznymi podać urapidyl w dawce 10-50 mg w bolusie i następnie w razie potrzeby 9-30 mg /h we wlewie dożylnym . Rozpoczęcie podawania rtPA powinno nastąpić w czasie nie przekraczającym 4 godzin 30 minut od wystąpienia objawów udaru mózgu . Lek podaje się dożylnie w dawce 0,9 mg / kg masy ciała , maksymalnie 90 mg , 10 % w bolusie , pozostałą część w 60 minutowym wlewie . W czasie podawania leku monitorujemy ciepłotę ,stan świadomości , ciśnienie tętnicze , tętno co 15 minut przez 2 godziny od rozpoczęcia leczenia , co 30 minut przez kolejne 6 godzin i co godzinę przez kolejne 16 godzin . Kontrolne TK głowy wykonuje się po 24-36 godzinach i następuje włączenie ASA-kwas acetylosalicylowy w dawce 150-300 mg . W okresie pierwszych 24 godzin po zastosowaniu rtPA należy unikać stosowaniu ASA-kwas acetylosalicylowy lub podawania heparyny dożylnie . Gdy z powodu np. zakrzepicy żył głębokich, konieczne jest podanie heparyny to dawka tej heparyny nie powinna być większa niż 10000 j.m. na dobę podskórnice.

Działania niepożądane

W czasie leczenia mogą wystąpić działania niepożądane . Do głównego działania niepożądanego zalicza się objawowe krwawienie do mózgu i pogorszenie stanu ogólnego i neurologicznego pacjenta. Krwotok śródmózgowy powstaje zwykle w obszarze ogniska zawałowego. Dlatego wszyscy pacjenci po trombolizie powinni mieć powtórzone badanie obrazowe po 24 godzinach , aby skontrolować prawdopodobne wystąpienie krwotoku. Ryzyko występuje częściej u pacjentów z cięższym przebiegiem udaru , wysokim poziomem glukozy , migotaniem przedsionków , zastoinową niewydolnością serca , niewydolnością nerek , przyjmowaniem leków przeciwkrzepliwych. Mogą również wystąpić krwawienia powierzchniowe , krwawienia wewnętrzne do światła przewodu pokarmowego (krwawienie do żołądka , krwawienie z wrzodów trawiennych , krwawienie do odbytnicy , krwawe wymioty , krew w kale , krwawienie do jamy ustnej , krwawienie z dziąseł) , dróg moczowo – płciowych (krwimocz , krwawienie do dróg moczowych) , przestrzeni zaotrzewnowej , wybroczyny , krwawienia w miejscu podania (krwawienia z miejsc po wkłuciach , krwiaki w miejscu cewnikowania , krwawienia w miejscu cewnikowania).Zdarza się też rzadkie powikłanie u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE tak jak obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja. Ten stan może zagrażać życiu . Należy natychmiast podjąć leczenie, a objawia się skurczeniem oskrzeli , hipotensją , obrzękiem krtani, twarzy , pokrzywką.

W przypadku nagłego pogorszenia stanu pacjenta należy zatrzymać wlew z rtPA. Wykonać badanie w trybie pilnym –pełne badanie krwi (w tym koagulogram z poziomem fibrynogenu , biochemia , morfologia krwi). Zrobić pilne kontrolne TK głowy . Jeśli stwierdzono powikłanie krwotoczne , grożące życiu , należy rozpocząć leczenie od żylnego podania PCC (koncentrat czynników zespołu protrombiny) . Dalsze czynności zależą od przyczyny pogorszenia stanu chorego.

Opieka nad pacjentem po trombolizie

Udar skutkuje licznymi powikłaniami jak zapalenie płuc, infekcje dróg moczowych , zawał serca , zaburzenia rytmu serca , zaburzenia równowagi elektrolitowej , odwodnienie , zespół szoku pokarmowego , zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna , zaburzenia połykania. Należy stale monitorować temperaturę ciała , ciśnienie krwi , akcję serca, saturację krwi tlenem i częstość oddechów , morfologię krwi, mocznik, elektrolity , CRP , próby wątrobowe (należy sprawdzić przed podaniem statyn i kolejno po 6-12 tygodniach) , RTG klatki piersiowej , badanie funkcji połykania. Następnie opieka nad chorym po trombolizie przewiduje wczesną kompleksową rehabilitację . Profilaktyka wtórna to zastosowanie ASA i leczenie przeciwrzepliwe . Wykonujemy diagnostykę umożliwiającą określenie przyczyny udaru .

W całym procesie diagnostyczno – terapeutycznym wykorzystujemy wystandaryzowane skale neurologiczne zwłaszcza Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS , National Institute of Health Stroke Scale) , Skala Glasgow (GCS , Glasgow Coma Scale). Stosujemy też zmodyfikowaną Skalę Rankina (mRS , modified Rankin Scale) do oceny stopnia sprawności w odniesieniu do stanu pacjenta przed zachorowaniem oraz w dniu wypisania z oddziału udarowego. Wykonujemy test GUSS w celu oceny zaburzeń połykania w przebiegu pierwszych 24 godzin przebywania pacjenta na oddziale , przed podaniem czegokolwiek doustnie . W trakcie pobytu sprawdzenie w skali NIHSS deficytu neurologicznego przed trombolizą , dwie godziny po leczeniu i przy wypisie . Na koniec kwalifikowanie chorego do dalszej rehabilitacji z uwzględnieniem stanu chorego , stanu neurologicznego , funkcjonalnego i możliwości aktywnego udziału w rehabilitacji.

Bez usuwania lub leczenia przeciwwzkrzepowego , zakrzep krwi zwykle rozpada się w sposób naturalny w ciągu kilku dni lub tygodni . Większość chorych z udarem niedokrwinnym będzie przyjmować leki rozrzedzające krew , aby zapobiec tworzeniu się zakrzepów . Jeśli u pacjenta zastosowano trombolizę , zwykle trzeba odczekać co najmniej 24 godziny zanim zacznie brać ASA- aspirynę. Większość ludzi będzie musiała przyjmować leki rozrzedzające krew przez całe życie . Są to leki przeciw płytkowe i antykoagulanty .Osoby z migotaniem przedsionków otrzymują leki przeciwwzkrzepowe takie jak apiksaban , dabigatram , edoksaban , rywaroksaban lub warfarynę .

Piśmiennictwo

Anthony Pereira , Geoffrey Cloud , Hugh Markus , Jerzy Barycki , Udary Mózgu
Kompendium Diagnostyki i postępowania Tom I i II, 2018, 1-400

Beata Błażejewska-Hyżorek , Anna Czernuszenko , Anna Członkowska, 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 Poncyłjusz, Konrad Rejda, Jacek Roźniecki, Danuta Ryglewicz, Iwona
Sarżyńska-Długosz, Joanna Seniów, Marta Skowrońska, Piotr Sobolewski, Jacek Staszewski,
Anna Szczepańska-Szerej, Andrzej Szczudlik, Małgorzata Wiszniewska Polski Przegląd
Neurologiczny, Wytyczne postępowania w udarze mózgu tom 15, supl. A (2019), 1-156

Żach M, Kwieciński H. Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 1, 15–18

Strepikowska A., Bucinki A., Postępy farmakoterapii tom 65 nr 1 2009 , 46-50

Restel M, Sienkiewicz-Jarosz H, Medycyna po Dyplomie ,2013

<https://podyplomie.pl/medycyna/15427,postepowanie-w-ostrej-fazie-udaru-niedokrwienngo-mozgu>

http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf

Charakterystyka Produktu Leczniczego Actylise

Hatano S.: Experience from multicentre stroke register. A preliminary report. *Bull. WHO*, 1976, 54: 541.

Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980; 58: 113–130.