

Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Anna Małgorzata Wiśniewska

**Ocena wpływu płci na dożylnie leczenie trombolityczne udaru
niedokrwiennego mózgu w Polsce na podstawie analizy
rejestrów udarowego SITS-MOST w latach 2003–2013**

Rozprawa doktorska

pod kierownictwem naukowym

promotor: dr hab.n.med. Małgorzata Wiśniewska prof. ANS

promotor pomocniczy: dr n.med. Waldemar Fryze

Warszawa 2023

Składam serdeczne podziękowania
dr. hab.n.med. Małgorzacie Wiszniewskiej prof. ANS
oraz dr. n.med. Waldemarowi Fryze
za okazaną pomoc, wyrozumiałość
i nieustanną zachętę do pracy

Spis treści:

Streszczenie.....	5
Summary.....	8
Wykaz stosowanych skrótów.....	11
I. Wstęp.....	13
1. Definicja udaru mózgu.....	13
2. Patofizjologia udaru niedokrwienego mózgu.....	13
2.1. etiologia zakrzepowa.....	16
2.2. etiologia zatorowa.....	16
2.3. w przebiegu uogólnionego niedokrwienia.....	16
3. Epidemiologia udaru mózgu u kobiet i mężczyzn.....	17
3.1. Zapadalność.....	17
3.2. Chorobowość.....	18
3.3. Śmiertelność i umieralność.....	19
3.4. Epidemiologia udaru mózgu w Polsce.....	20
4. Etiologia udaru niedokrwienego mózgu wg klasyfikacji TOAST.....	21
5. Czynniki ryzyka udaru niedokrwienego mózgu u kobiet i mężczyzn.....	23
5.1. Nadciśnienie tętnicze.....	24
5.2. Migotanie przedsionków.....	25
5.3. Cukrzyca.....	27
5.4. Choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego.....	29
5.5. Palenie papierosów.....	31
5.6. Zaburzenia gospodarki lipidowej.....	32
5.7. Nadwaga i otyłość.....	33
5.8. Alkohol.....	33
5.9. Migrena.....	34
6. Zapalenie naczyń, jako przyczyna udaru mózgu.....	35
7. Specyficzne dla kobiet czynniki ryzyka udaru mózgu.....	36
7.1. Udar mózgu w ciąży.....	36
7.2. Zespół hiperstymulacji jajników.....	39
7.3. Doustna antykoncepcja hormonalna.....	40
8. Estrogeny i ich znaczenie dla chorób naczyniowych u kobiet.....	40
9. Leczenie trombolityczne w udarze niedokrwienym mózgu.....	42
10. Randomizowane badanie kliniczne a rejestr kliniczny.....	49
II. Cel pracy.....	52

III. Materiały i metody.....	53
1. Materiał.....	53
2. Zastosowane skale kliniczne w ocenie pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.....	54
2.a. ocena stanu klinicznego- skala NIHSS.....	54
2.b. ocena sprawności pacjenta- skala mRS.....	60
3. Definicje objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego sICH.....	61
3.a. sICH wg definicji SITS.....	61
3.b. sICH wg definicji ECASS.....	61
3.c. sICH wg definicji NINDS.....	62
4. Klasyfikacja udarów niedokrwiennych mózgu WHO według ICD-10.....	62
5. Zastosowane metody analizy statystycznej.....	62
IV. Wyniki.....	63
1. Dane demograficzne, kliniczne i logistyczne.....	63
2. Główne punkty końcowe (zgon, mRS po 3 miesiącach, sICH).....	69
3. Analiza log-liniowa: zgon po 3 miesiącach.....	70
4. Analiza log-liniowa: Bardzo dobry efekt leczenia (mRS po 3 miesiącach 0-1 pkt.).....	74
5. Analiza log-liniowa: Dobry efekt leczenia (mRS po 3 miesiącach 0-2 pkt.).....	77
6. Analiza wieloczynnikowa.....	84
V. Dyskusja.....	85
VI. Wnioski.....	100
VII. Piśmiennictwo.....	101

Streszczenie:

Wprowadzenie

Udar mózgu wg definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1970 r. to gwałtownie rozwijające się objawy ogniskowego (rzadziej uogólnionego) zaburzenia funkcjonowania mózgu, które utrzymują się co najmniej 24 godziny lub są bezpośrednią przyczyną zgonu, po wykluczeniu innych niż naczyniowe przyczyny powstawania tych objawów. Udary niedokrwienne mózgu stanowią około 87% wszystkich udarów mózgu i od wielu lat ten rodzaj udaru analizowany jest pod kątem różnic u kobiet i mężczyzn w aspekcie czynników ryzyka, etiologii, przebiegu udaru, metod leczenia i rokowania w zależności od płci. Badania mają na celu ocenę co należałoby zmienić w celu zmniejszenia zapadalności na udar u kobiet i mężczyzn i poprawy opieki na chorymi z udarem.

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa dożylnego leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet i mężczyzn na podstawie analizy rejestru udarowego SITS-MOST w latach 2003 – 2013.

W szczególności celem pracy było uzyskanie odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy istnieją różnice między wynikami leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet i mężczyzn ocenianymi w skali mRS po 3 miesiącach od udaru oraz w śmiertelności po 3 miesiącach?
2. Jaka jest częstotliwość objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych trombolitycznie w zależności od płci?
3. Czy istnieją różnice dotyczące danych demograficznych, logistycznych, czynników ryzyka, stanu klinicznego pacjenta w zależności od płci?

Material i metody

Poddano retrospektywnej analizie 1830 polskich pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych trombolitycznie za pomocą rt-PA zgłoszonych kolejno przez polskie ośrodki do rejestru SITS - MOST w okresie od 1.10.2003 roku do 31.12.2013 roku, według tego samego protokołu badania. Uzyskiwano informacje o danych demograficznych pacjenta, chorobach współistniejących, czynnikach ryzyka, dotychczasowym leczeniu i stopniu niepełnosprawności przed zachorowaniem, danych logistycznych. Stan neurologiczny pacjenta oceniano w skali NIHSS przed leczeniem, 2 godziny po jego zakończeniu, po 24 godzinach oraz w 7 dobie. Każdy pacjent miał wykonane badanie CT lub MRI bezpośrednio po przyjęciu do szpitala oraz w okresie 22-36 godzin od rozpoczęcia wlewu rt-PA. U każdego pacjenta oceniano obraz CT/MRI pod kątem

powikłań krwotocznych. Po 90 dniach oceniano stopień niesprawności wg skali mRS.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu statystycznego R wersja 3.4.0.

Zmienne jakościowe opisano podając liczebność grupy (n) i częstość (%) występowania poszczególnych kategorii zmiennej, zmienne ilościowe opisano podając liczebność grupy (n), średnią arytmetyczną (M) i odchylenie standardowe (SD). Częstości występowania kategorii zmiennych jakościowych dwóch niezależnych grup porównywano przy pomocy dokładnego testu Fishera. Zmienne ciągłe porównano przy pomocy testu U Manna-Whitney'a.

Do obliczenia ilorazu szans (OR) z przedziałem ufności 95% została użyta regresja logistyczna. Za istotne statystycznie uznano wartości $p \leq 0,05$.

Wyniki

W analizowanej grupie 1830 pacjentów było 819 kobiet (44,75%) i 1011 mężczyzn (55,25%).

Średnia wieku u kobiet wyniosła 71,3 lat, u mężczyzn 66,2 (SD +/- 11,0). Kobiety były istotnie statystycznie starsze od mężczyzn ($p < 0,01$). Kobiety znacznie częściej chorowały na nadciśnienie tętnicze (78,3%) niż mężczyźni (70,1%), ($p < 0,01$; CI 0,52-0,81).

Kobiety znacznie częściej niż mężczyźni były obciążone migotaniem przedsionków, odpowiednio 35,8% vs 26,3% ($p < 0,01$, CI 0,52-0,79). Doustne antykoagulanty przed udarem stosowało jedynie 3,8% kobiet i 4,2% mężczyzn ($p = 0,72$; CI 0,67-1,86). Podobna liczba kobiet (33,3%) i mężczyzn (32,4%) przyjmowała kwas acetylosalicylowy ($p = 0,68$, CI 0,78-1,18).

Kobiety częściej niż mężczyźni chorowały na cukrzycę, odpowiednio 21,1% i 18,4%, różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,15$; CI 0,66-1,07). Średni poziom glukozy przy przyjęciu wynosił u kobiet 135,5 mg/dl (SD +/- 49,3) i 131,1 mg/dl (SD +/- 47,3) u mężczyzn, ($p = 0,01$).

Niewydolność serca częściej, ale nie w sposób istotny statystycznie, mieli rozpoznaną mężczyźni (21,5%) niż kobiety (18,8%) ($p = 0,16$; CI 0,93-1,51).

Hiperlipidemię stwierdzono u 32,6% kobiet i 33,4% mężczyzn. ($p = 0,76$; CI 0,84-1,28).

Wśród aktywnych palaczy było 13,3% kobiet i 33,9% mężczyzn ($p < 0,01$; CI 2,6-4,3). Istotnie częściej mężczyźni byli także palaczami w przeszłości 28% vs 6,8% ($p < 0,01$; CI 3,75-7,63).

Porównywalna liczba kobiet (13,2%) i mężczyzn (13,8%) przeżyła co najmniej jeden udar mózgu w przeszłości. ($p = 0,78$; CI 0,79-1,39).

Przy przyjęciu w skali mRS > 1 pkt. miało 16,9% kobiet i 7,6% mężczyzn ($p < 0,01$); mRS > 2 pkt. stwierdzono u 9,3% kobiet i 3,1% mężczyzn ($p < 0,01$).

W skali NIHSS przy przyjęciu średnia punktacja u kobiet wynosiła 12,7pkt. (SD +/- 6,1), u mężczyzn 11,8pkt. (SD +/- 5,6), ($p < 0,01$).

Średni czas od wystąpienia objawów udaru mózgu do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego (Onset-treatment time OTT) u kobiet wynosił 158,7 minut (SD +/- 49,0); u mężczyzn 153,4 minuty

(SD \pm 46,1), (p=0,02).

Udar niedokrwienny mózgu wywołany przez zakrzep tętnic przedmózgowych rozpoznano u 9,3% kobiet i 16,6% mężczyzn (p<0,01), natomiast zator tętnic mózgowych rozpoznano istotnie częściej u kobiet: 34,7% vs 27,1% mężczyzn (p<0,01).

Bardzo dobry efekt leczenia po 3 miesiącach (w skali mRS 0 - 1pkt.) stwierdzono u 29,9% kobiet i 35,4% mężczyzn (p<0,01). Dobry efekt leczenia (w skali mRS 0-2pkt.) stwierdzono 46,5% kobiet i 53,3% mężczyzn (p<0,01). Zgon w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia wystąpił u 2,2% kobiet i 2,1% mężczyzn (p=0,87), natomiast zgon w pierwszych 7 dobach od udaru częściej występował u kobiet w porównaniu z mężczyznami: 15,5% kobiet vs 9,6% mężczyzn (p<0,01).

Po 3 miesiącach śmiertelność u kobiet była wyższa niż u mężczyzn i wyniosła 26,0% vs 19,7% u mężczyzn (p<0,01).

Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji SITS wystąpiło częściej u kobiet, ale była to różnica nieistotna statystycznie (2,0% kobiet i 1,5% mężczyzn; p=0,36).

Analiza wieloczynnikowa nie potwierdziła wpływu płci na większą śmiertelność u kobiet po 3 miesiącach od udaru, nie wykazała aby lepsze wyniki w skali mRS (0-1 pkt. i 0-2 pkt.) uzyskiwali mężczyźni, nie potwierdziła różnic w częstości powikłań krwotocznych u kobiet i mężczyzn.

Wnioski

1. Surowe wskaźniki śmiertelności po 7 dniach i 3 miesiącach wykazały wyższą śmiertelność u kobiet. Wśród osób, które przeżyły udar istotnie gorsze wyniki leczenia oceniane w skali mRS stwierdzono także u kobiet.

W analizie wieloczynnikowej nie potwierdzono większej śmiertelności u kobiet po 3 miesiącach od udaru, nie stwierdzono także aby lepsze wyniki w skali mRS (0-1 pkt. i 0-2 pkt.) uzyskiwali mężczyźni.

2. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości powikłań krwotocznych u kobiet i mężczyzn w analizie jedno-i wieloczynnikowej.

3. Kobiety były starsze w momencie zachorowania, częściej obciążone migotaniem przedsionków i nadciśnieniem tętniczym, częściej wyjściowo były mniej sprawne od mężczyzn, doświadczały udaru o cięższym przebiegu klinicznym i miały dłuższy czas dotarcia do szpitala od początku udaru. U kobiet dominującą etiologią udaru niedokrwiennego mózgu okazała się zatorowość kardiogenna, natomiast u mężczyzn miażdżycy naczyń domózgowych. Wydaje się celowym aby kolejne badania dotyczące leczenia udarów zawierały w miarę możliwości równe grupy kobiet i mężczyzn.

Summary:

Introduction

According to the definition of the World Health Organization (WHO) from 1970, a stroke is a rapidly developing symptoms of a focal (less often generalized) brain dysfunction that lasts at least 24 hours or is the direct cause of death, after excluding non-vascular causes of these symptoms . Ischemic strokes account for about 87% of all strokes and for many years this type of stroke has been analyzed in terms of differences in women and men in terms of risk factors, etiology, course of stroke, methods of treatment and prognosis depending on gender. The research aims to assess what should be changed in order to reduce the incidence of stroke in women and men and improve care for patients with stroke.

The aim of the study

The aim of the study was to assess the effectiveness and safety of intravenous thrombolytic treatment of ischemic stroke in women and men based on the analysis of the SITS-MOST stroke register in the years 2003 - 2013.

In particular, the aim of the work was to obtain answers to the following questions:

1. Are there differences between the results of thrombolytic treatment of ischemic stroke in women and men assessed by the mRS 3 months after the stroke and in mortality after 3 months?
2. What is the frequency of symptomatic intracranial bleeding in patients with ischemic stroke treated with thrombolytic therapy, depending on gender?
3. Are there differences in demographics, logistic data, risk factors, clinical condition of the patient depending on gender?

Material and methods

A retrospective analysis of 1830 Polish patients with ischemic stroke treated thrombolytically with rt-PA, reported successively by Polish centers to the SITS - MOST register in the period from October 1, 2003 to December 31, 2013, according to the same study protocol, was performed. Information was obtained about the patient's demographic data, comorbidities, risk factors, previous treatment and degree of disability before the onset of the disease, and logistic data. The patient's neurological status was assessed on the NIHSS scale before treatment, 2 hours after its completion, after 24 hours and on the 7th day. Each patient underwent a CT or MRI examination immediately after admission to the hospital and within 22-36 hours from the start of rt-PA infusion. The CT/MRI image for bleeding complications was assessed in each patient. After 90 days, the degree of

disability was assessed according to the mRS scale.

Statistical analysis was performed using the statistical program R version 3.4.0.

Qualitative variables were described by the size of the group (n) and the frequency (%) of occurrence of individual categories of the variable, quantitative variables were described by the size of the group (n), arithmetic mean (M) and standard deviation (SD). The frequencies of the categories of categorical variables of two independent groups were compared using Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test.

Logistic regression was used to calculate odds ratio (OR) with 95% confidence interval. Values of $p \leq 0.05$ were considered statistically significant.

Results

In the analyzed group of 1830 patients, there were 819 women (44.75%) and 1011 men (55.25%). The mean age in women was 71.3 years, in men 66.2 (SD +/- 11.0). Women were statistically significantly older than men ($p < 0.01$).

Women suffered from hypertension much more often (78.3%) than men (70.1%) ($p < 0.01$; CI 0.52-0.81). Women were significantly more likely than men to have atrial fibrillation, 35.8% vs. 26.3%, respectively ($p < 0.01$, CI 0.52-0.79). Oral anticoagulants before stroke were used by only 3.8% of women and 4.2% of men ($p = 0.72$; CI 0.67-1.86). A similar number of women (33.3%) and men (32.4%) took acetylsalicylic acid; ($p = 0.68$, CI 0.78-1.18).

Women suffered from diabetes more often than men, respectively 21.1% and 18.4%, but this difference was not statistically significant ($p = 0.15$; CI 0.66-1.07). The mean glucose level on admission was 135.5 mg/dL (SD +/- 49.3) in women and 131.1 mg/dL (SD +/- 47.3) in men ($p = 0.01$).

Heart failure was diagnosed more frequently in men (21.5%) than in women (18.8%) ($p = 0.16$; CI 0.93-1.51).

Hyperlipidemia was present in 32.6% of women and 33.4% of men. ($p = 0.76$; CI 0.84-1.28).

Active smokers were 13.3% women and 33.9% men ($p < 0.01$; CI 2.6-4.3). Significantly more men were also past smokers 28% vs 6.8% ($p < 0.01$; CI 3.75-7.63).

A comparable number of women (13.2%) and men (13.8%) had at least one stroke in the past. ($p = 0.78$; CI 0.79-1.39).

When accepted on the mRS scale > 1 point. had 16.9% of women and 7.6% of men ($p < 0.01$); mRS > 2 pts. found in 9.3% of women and 3.1% of men ($p < 0.01$)

On the NIHSS scale, the mean score for women at admission was 12.7 points. (SD +/- 6.1), in men 11.8pts. (SD +/- 5.6), ($p < 0.01$).

The mean time from onset of stroke symptoms to onset of onset-treatment time (OTT) in women

was 158.7 minutes (SD \pm 49.0); in men 153.4 minutes (SD \pm 46.1), ($p=0.02$).

Ischemic stroke caused by precerebral arterial thrombosis was diagnosed in 9.3% of women and 16.6% of men ($p<0.01$), while cerebral embolism was diagnosed significantly more frequently in women: 34.7% vs. 27.1% of men ($p<0.01$). 0.01).

A very good treatment effect after 3 months (on the mRS scale 0 - 1 point) was found in 29.9% of women and 35.4% of men ($p<0.01$). A good treatment effect (on the mRS scale 0-2 points) was found in 46.5% of women and 53.3% of men ($p<0.01$). Death within 24 hours of starting treatment occurred in 2.2% of women and 2.1% of men ($p=0.87$), however, early death within 7 days of stroke was more common in women compared to men: 15.5% women vs 9.6% men ($p<0.01$).

After 3 months, mortality in women was higher than in men and amounted to 26.0% vs. 19.7% in men ($p<0.01$).

Symptomatic intracranial bleeding according to the SITS definition was more common in women, but the difference was not statistically significant (2.0% of women and 1.5% of men; $p=0.36$).

Multivariate analysis did not confirm the influence of gender on higher mortality in women 3 months after stroke, did not show that better results on the mRS scale (0-1 and 0-2 points) were obtained by men, did not confirm differences in the frequency of bleeding complications in women and men.

Conclusions

1. Crude mortality rates at 7 days and 3 months showed higher mortality in females. Among stroke survivors, significantly worse treatment results assessed on the mRS scale were also found in women. The multivariate analysis did not confirm higher mortality in women 3 months after the stroke, and it was not found that better results on the mRS scale (0-1 points and 0-2 points) were obtained by men.

2. There were no significant differences in the rate of bleeding complications between men and women in univariate and multivariate analyses.

3. Women were older at the onset of the disease, more often burdened with atrial fibrillation and arterial hypertension, were more often less fit than men at the beginning, experienced a stroke with a more severe clinical course and had a longer time to reach the hospital from the onset of the stroke. In women, the dominant etiology of ischemic stroke turned out to be cardiogenic embolism, while in men, atherosclerosis of intracerebral vessels.

It seems advisable that future studies of stroke treatment should include, if possible, equal groups of women and men.

Wykaz stosowanych skrótów

ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

AFFIRM – The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Study

AHA/ASA - American Heart Association/American Stroke Association

AMPA - kwas alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy

ASPECTS – Alberta Stroke Program Early CT Score

ATLANTIS – Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke

ATP - adenozynotrifosforan

CHADS - skala oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo–zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków

CT/TK - obrazowych tomografia komputerowa i rezonansu magnetycznego (MRI)

CVT - zakrzepica żył i zatok mózgowia

DBP - ciśnienie rozkurczowe

DTT - czas od dotarcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego (door-treatment time),

ECASS – European Cooperative Acute Stroke Study

ESH/ESC - European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology

ESO - European Stroke Organization jak i World Stroke Organization (WSO)

GBD - Global Burden of Disease

HbA1c - hemoglobina glikolowana A1c

HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości, high-density lipoprotein

HTZ - hormonalna terapia zastępcza

MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale, Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia

NINDS - National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Narodowy Instytut Chorób Neurologicznych i Udaru Mózgu

NMDA - kwas N-metylo-D-asparaginowy

LDL - lipoproteina o małej gęstości, low-density lipoprotein

ODT - czas od wystąpienia objawów udaru mózgu do dotarcia do szpitala (onset-door time)

OTT - czas od wystąpienia objawów udaru mózgu do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego (onset-treatment time)

OUN - ośrodkowy układ nerwowy

PARP-1 - polimeraza poli(ADP-rybozy)-1

PRES - zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (posterior reversible encephalopathy syndrome)

RCVS - zespół odwracalnej wazokonstrykcji naczyń mózgowych

rt-PA - recombinant tissue plasminogen activator, rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu

sICH - objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe

SITS-MOST - Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study

SBP – ciśnienie skurczowe

SPRiNT - A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood- Pressure Control

SSS - zespół chorej zatoki

mRS - zmodyfikowana skala Rankina

TNF- czynnik martwicy nowotworów

TIA - przemijający incydent niedokrwienia mózgu

TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

WEST - Women Estrogen Stroke Trial

WHO MONICA - Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia

WSO - World Stroke Organizatio

I. WSTĘP

1. DEFINICJA UDARU MÓZGU

Udar mózgu wg definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1970 r. to gwałtownie rozwijające się objawy ogniskowego (rzadziej uogólnionego) zaburzenia funkcjonowania mózgu, które utrzymują się co najmniej 24 godziny lub są bezpośrednią przyczyną zgonu, po wykluczeniu innych niż naczyniowe przyczyny powstawania tych objawów. (Aho K et al. 1980). Przemijający incydent niedokrwienia mózgu TIA (trwający poniżej 24 godzin) oraz objawy uszkodzenia mózgu w następstwie zmian pourazowych, procesów rozrostowych i zatruc nie są, wg definicji WHO, rozpoznawane jako udar mózgu. Uwzględniając etiologię możemy wyróżnić udar niedokrwienny, krwotoczny oraz w przebiegu krwawienia podpajęczynówkowego (Hatano S., 1976). Obowiązująca definicja udaru mózgu wg WHO opiera się przede wszystkim na rozpoznaniu klinicznym oraz kryteriach czasowych. Szybki rozwój technik obrazowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN) na przełomie XX i XXI wieku oraz wprowadzenie leczenia reperfuzyjnego w ostrej fazie udaru mózgu wymusiły sformułowanie nowej definicji udaru mózgu. Zgodnie z propozycją American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) warunkiem wystarczającym do rozpoznania udaru mózgu jest stwierdzenie w badaniach obrazowych tomografii komputerowej (TK, CT) i rezonansu magnetycznego (MRI) naczyniopochodnego ogniskowego uszkodzenia mózgu lub wyłącznie objawów klinicznych w wypadku zastosowania leczenia trombolitycznego (Sacco RL, et al.2013).

Co raz większa dostępność badań obrazowych ujawniła też problem klasyfikacyjny tzw. „niemych” udarów mózgu. Wg AHA/ASA z 2013 r. spełniają one kryteria rozpoznania udaru mózgu. Obecnie zarówno European Stroke Organization (ESO) jak i World Stroke Organization (WSO) nie zaakceptowały jednak tej definicji. (Sacco RL, et al.2013).

2. PATOFIZJOLOGIA UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU.

Udary niedokrwienne mózgu stanowią około 87% udarów mózgu, około 10% to udary krwotoczne, około 3% krwawienie podpajęczynówkowe, mniej niż 1% to udary żyłne i zakrzepica zatok żylnych mózgowia. (Mozaffarian D et al. 2015). W udarze niedokrwiennym mózgu dochodzi do znacznego obniżenia lub całkowitego braku przepływu krwi, czego następstwem jest brak substancji niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania komórek OUN w obszarze zaopatrywanym przez dane naczynie tętnicze. Komórki nerwowe uzyskują energię z glukozy i tlenu głównie w procesie fosforylacji oksydacyjnej i tworzenia ATP (adenozynotrifosforan) w mitochondriach. Tkanka mózgowa jest pozbawiona możliwości magazynowania glukozy i skutecznego utrzymania homeostazy na drodze metabolizmu beztlenowego. Niedokrwienie (hipoperfuzja) prowadzi do zaburzenia funkcji komórek nerwowych, a w przypadku przedłużania się obniżonego przepływu

poniżej 20ml/100g/min lub ustania krążenia dochodzi do śmierci komórek.

W udarze krwotocznym wynaczyniona krew prowadzi do uszkodzenia tkanki mózgowej w następstwie przerywania połączeń między komórkami i postępującego lokalnego wzrostu ciśnienia, co prowadzi do dalszego uszkodzenia komórek.

Trzy główne mechanizmy prowadzące do udaru niedokrwiennego mózgu to zakrzep w naczyniu, zator naczynia lub uogólniona hipotensja powodująca niedokrwienie w mechanizmie hemodynamicznym. Zakrzepica w naczyniu tętniczym może prowadzić także do powstawania tzw. zatorów tętniczo - tętnicznych. Inne przyczyny udaru związane są z przemijającym skurczem naczynia (migrena, następstwa krwawienia podpajęczynówkowego, encefalopatia nadciśnieniowa), lub rzadko, z właściwym zapaleniem ściany naczynia.

Na poziomie komórkowym we wszystkich tych sytuacjach dochodzi do hipoksji lub anoksji. Nie jest to proces jednoetapowy a złożony ciąg procesów trwających w czasie i zależnych od wielu dodatkowych czynników. Dobrze rozwinięte krążenie oboczne w obszarze dotkniętym niedokrwieniem pozwala na zminimalizowanie obszaru ostatecznej martwicy tkanki nerwowej. Prawidłowe ciśnienie krwi i utrzymanie stałego ciśnienia perfuzji w OUN jest bardzo istotnym czynnikiem warunkującym następstwa udaru mózgu. Uogólniona hipotensja może prowadzić do wtórnego rozlanego niedokrwienia OUN. Schorzenia przebiegające z nadkrzepliwością mogą dodatkowo przyczyniać się do narastania zakrzepu lub tworzenia mikrozatorów, które nasilają objawy okluzji naczynia. Ponadto gorączka u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu oraz zaburzenia metabolizmu glukozy (hipo- i hiperglikemia) mogą prowadzić do powiększenia ogniska zawałowego (Bruno A et al. 1999, Reith J et al. 1996).

W warunkach prawidłowych przepływ krwi w tkance mózgowej wynosi 50 - 60ml krwi/100g tkanki mózgowej /minutę. W odpowiedzi na niewystarczający dopływ krwi lub niedotlenienie dochodzi do uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych w postaci rozszerzenia naczyń, włączenia dróg krążenia obocznego oraz wzrostu przyswajania glukozy i tlenu z dopływającej krwi. W momencie spadku przepływu mózgowego poniżej 20ml/100g/min dochodzi do znacznego spadku aktywności bioelektrycznej i synaptycznej komórek mózgowych w celu ograniczenie zużycia energii. Do nieodwracalnego uszkodzenia neuronalnego dochodzi przy przepływie mózgowym <10ml/100g/min.

Na poziomie molekularnym dochodzi do zjawiska tzw. ekscytotoksyczności. Kwas glutaminowy i asparaginowy (a właściwie ich formy jonowe: glutaminian i asparaginian), które są jednymi z najważniejszych neurotransmiterów, przestają być aktywnie usuwane z przestrzeni międzysynaptycznej. Znaczny wzrost ich stężenia w przestrzeni międzykomórkowej prowadzi do otwarcia kanałów wapniowych zależnych od receptora NMDA i AMPA. Następca depolaryzacja błony komórkowej powoduje niekontrolowany napływ jonów wapnia, sodu i chlorku oraz wypływ jonów potasu. Dochodzi do aktywacji enzymów wewnątrzkomórkowych jak proteazy, lipazy i

endonukleazy oraz uwalniania różnego rodzaju cytokin. W tym momencie rozpoczyna się odpowiedź zapalna tkanki mózgowej poprzez wydzielanie mediatorów reakcji zapalnej (cytokiny prozapalne, interleukiny, TNF- czynnik martwicy nowotworów). Przechodzenie leukocytów do ogniska zawałowego rozpoczyna się w ciągu 30 minut od wystąpienia niedokrwienia. Leukocyty aktywnie wydzielają substancje wazoaktywne zwiększające przepuszczalność śródbłonna, nasilające aktywację płytek krwi, powodujące wzrost adherencji leukocytów do ściany naczynia oraz uczestniczą w regulacji odpowiedzi zapalnej. W ciągu godziny od niedokrwienia dochodzi do wyodrębnienia obszaru tzw. jądra niedokrwienia otoczonego strefą granicznej perfuzji (penumbry). Reperfuzja ogniska zawałowego może doprowadzić do częściowego lub całkowitego ustąpienia objawów udaru niedokrwiennego mózgu, pod warunkiem, że dojdzie do niej w odpowiednio szybkim czasie.

W udarze niedokrwinnym (jeżeli nie będzie wdrożone leczenie) ostatecznie dochodzi do utraty integralności komórek i ich rozpadu- martwicy lub śmierci komórek w mechanizmie apoptozy. W obszarze jądra niedokrwienia zachodzi najczęściej do rozwoju martwicy w czasie początkowych minut i godzin od niedokrwienia. Zjawisko apoptozy związane z kaskadą uwalniania proteaz (głównie kaspaz) rozpoczyna się po kilku godzinach i może trwać nawet kilka dni od początku procesu (Shah S. 2000, Kunz A et al. 2010, Lipton P. 1999).

Badania na zwierzętach pokazują istotne różnice w przebiegu śmierci komórkowej w zależności od płci. W komórkach linii męskiej dochodzi głównie do aktywacji produkcji tlenku azotu (NO) i szlaku polimerazy-1 poli(ADP-rybozy) (PARP-1), które doprowadza do depolaryzacji błon mitochondriów i inicjuje śmierć komórki. W komórkach linii żeńskiej dochodzi przede wszystkim do aktywacji szlaku kaspaz i związanego z tym uwalniania cytochromu C z mitochondriów. Podobne różnice obserwowano także u osobników płci żeńskiej poddanych owariektomii co wskazuje, że nie tylko hormony płciowe, ale także płęć chromosomalna ma wpływ na odpowiedź komórek nerwowych na ostre niedokrwienie. (Roy-O'Reilly M et al. 2018, Manwani B et al. 2011, Herson PS et al. 2013, McCullough LD et. al 2005)

Niektórzy badacze wskazują, że różnice dotyczące przebiegu śmierci komórkowej mogą mieć kluczowe znaczenie w odpowiedzi na proponowane interwencje farmakologiczne u kobiet i mężczyzn (Renolleau S et. al. 2007, Turtzo LC et al. 2010).

2.1. Patofizjologia udaru mózgu o etiologii zakrzepowej

Miażdżycza naczyń jest najczęstszą przyczyną prowadzącą do udaru niedokrwiennego mózgu o etiologii zakrzepowej. W trakcie swojego rozwoju blaszki miażdżycowe mogą ulegać owrzodzeniu, pęknięciu, może dochodzić do krwawienia wewnątrz blaszki lub może ona ulec zwapnieniu. Uszkodzenie śródbłonna pokrywającego blaszkę miażdżycową prowadzi do zapoczątkowania reakcji wykrzepiania wewnątrznaczyniowego i formowania skrzepu w miejscu uszkodzonej blaszki (Falk E 1992, Fuster V et al. 1990). Zakrzepica naczyń może także być następstwem uogólnionego stanu nadkrzepliwości oraz wyrazem innego niż miażdżycza uszkodzenia ściany naczyń np. w przebiegu zapalenia naczyń, dysplazji włóknisto-mięśniowej czy rozwarstwienie ściany naczyń (Shah S. 2000). W udarach lakunarnych dochodzi do zamknięcia tętniczek przeszywających, których średnica wynosi 100-400 μm . Uważa się, że w przebiegu nadciśnienia i cukrzycy dochodzi do zwyrodnienia tłuszczowo-szklistego błony środkowej naczyń (lipohialinosis), które sprzyja powstawaniu mikrotętniaków oraz podprzydankowego rozwarstwienia naczyń. Tak zmienione naczynia oraz obecność depozytów fibryny w następstwie procesu zwyrodnieniowego naczyń sprzyja powstawaniu mikrozakrzepów prowadzących do okluzji naczyń (Y0u R et al. 1995).

2.2. Patofizjologia udaru mózgu o etiologii zatorowej

Materiałem zatorowym są najczęściej fragmenty skrzepu lub blaszki miażdżycowej, rzadziej zaś: komórki tłuszczowe, powietrze, komórki nowotworowe, zatory bakteryjne czy ciała obce. Gałęzie korowe tętnicy środkowej mózgu oraz tętnice mózdkowe są najczęstszym miejscem docierania zatorów. Najczęstszym źródłem zatorów są jamy i zastawki lewej części serca oraz duże, zmienione miażdżycowo tętnice domózgowe (zatory tętniczo-tętnicze). Materiał zatorowy oprócz okluzji naczyń może także powodować wtórnie uszkodzenie jego ściany prowadząc do odcinkowego skurczu naczyń lub przyczyniać się do wtórnego ukrwotoczenia ogniska zawałowego (Shah S. 2000).

2.3. Patofizjologia udaru mózgu o etiologii w przebiegu uogólnionego niedokrwienia

Nagły uogólniony spadek dopływu krwi do mózgu prowadzi do niedokrwienia mózgowia na granicy unaczynienia przez tętnice przednie, środkowe i tętnice tylne mózgu. Najbardziej wrażliwe na niedokrwienie są komórki warstwy piramidowej hipokampa oraz komórki Purkiniego kory mózdku. Udary strefy granicznej lub działu wód lokalizują się na granicy płatów czołowo-ciemiennych oraz ciemiennowo-skroniowo-potylicznych. Mechanizm tego rodzaju udaru niedokrwiennego mózgu stwierdza się u około 10% pacjentów, a u 40% z nich rozpoznajemy istotne zwężenie lub niedrożność tętnicy szyjnej wspólnej (Shah S. 2000).

3. EPIDEMIOLOGIA UDARU MÓZGU

3.1. Zapadalność

Co roku na udar mózgu zapada niemal 17 milionów osób na świecie, z czego 2/3 przypadków występuje w krajach o niskim i średnim dochodzie (Feigin V et al. 2014).

Wg danych Global Burden of Disease Study w 2010 roku na całym świecie stwierdzono 11,6 miliona udarów niedokrwienny mózgu (z czego 63% w krajach o niskim i średnim dochodzie) i 5,3 milionów udarów krwotocznych (z czego 80% w krajach o niskim i średnim dochodzie). W latach 1990 - 2010 w krajach o wysokim dochodzie zapadalność na udar niedokrwienny zmniejszyła się o 13%, na udar krwotoczny o 19%. W krajach o niskim i średnim dochodzie wzrosła odpowiednio o 6% i 22% (Feigin V et al. 2014). Dane Global Burden of Disease Study za 2017 pokazują, że bezwzględna liczba wszystkich udarów mózgu wyniosła 12,2 miliona a standaryzowana wg wieku zapadalność na udar mózgu wynosiła 94,5/100 tysięcy osób. Dane pokazują, że na przestrzeni lat 1990-2019 bezwzględna liczba zachorowań na udar mózgu zwiększyła się o 70%, niemniej standaryzowana wg wieku zapadalność zmniejszyła się o 17%. Uwagę zwraca jednocześnie fakt, że u osób poniżej 70 r.ż. zapadalność na udar mózgu w tym okresie zwiększyła się o 15% (GBD 2019 Stroke Collaborators et al. 2021).

Badania populacyjne wskazują wyższą zapadalność na udar mózgu u mężczyzn. W krajach europejskich w zależności od wieku stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 1,2-2 : 1 (Béjot Y et al. 2016). Według danych American Heart Association (AHA) opublikowanych w 2018 roku na udar mózgu w Stanach Zjednoczonych zapada rocznie około 795 tysięcy osób, z tego 370 tysięcy mężczyzn (46,5%) i 425 tysięcy kobiet (53,5%). Oznacza to, że co roku około 55 tysięcy więcej kobiet niż mężczyzn doznaje udaru mózgu. Większość udarów (ok. 610 tysięcy) stanowią udary mózgu pierwszorazowe, pozostałe (ok. 185 tysięcy) to udary nawrotowe. Udary niedokrwienne odpowiadają za ok. 87% zachorowań, udary krwotoczne ok. 10%, a krwawienia podpajęczynówkowe ok. 3% (Benjamin EJ et al. 2018). Dokładna analiza pokazuje, że w wieku poniżej 35 lat zapadalność na udar mózgu jest wyższa u kobiet; w wieku 35-74 lat jest niższa niż u mężczyzn, natomiast powyżej 75 r.ż. obserwujemy stopniowy wzrost zapadalności na udar mózgu u kobiet (Reeves MJ et al. 2008). Niektóre badania pokazują, że powyżej 85 r.ż. kobiety rasy białej mają dwukrotnie wyższe, a kobiety rasy czarnej niemal trzykrotnie wyższe ryzyko udaru mózgu w porównaniu do mężczyzn (Howard VJ et al. 2005). W analizie obejmującej 56 populacji z krajów o wysokim dochodzie stwierdzono, że na przestrzeni lat 1970-1979 i 2000-2008 wskaźnik zapadalności na udar mózgu obniżył się o 42% (ze 163/ 100tyś. do 94/100tyś. osób) i szybszy spadek obserwowano wśród mężczyzn (Feigin VL et al. 2009). Pomimo, że długoletnie obserwacje prowadzone w Stanach Zjednoczonych pokazują na spadek zachorowań zarówno u mężczyzn jak i kobiet, to życiowe ryzyko wystąpienia udaru mózgu w wieku 65 lat u mężczyzn obniżyło się z

19,5% do 14,5%, u kobiet natomiast z 18% do 16,1%. Kobiety w wieku 65 lat mają więc wyższe niż mężczyźni ryzyko zachorowania na udar mózgu (Carandang R et al. 2006). Na podstawie wyników badania Framingham Study stwierdzono, że w wieku 55 - 75 lat udar mózgu wystąpi u 1 na 5 kobiet i u 1 na 6 mężczyzn (Seshadri S et al. 2006). Ostatnie badania wskazują, że życiowe ryzyko udaru mózgu u kobiet powyżej 25 r.ż wynosi ponad 25%, a w niektórych krajach Europy Wschodniej i Azji Wschodniej ponad 36% (GBD Lifetime Risk of Stroke Collaborators 2016, Feigin VL et al. 2018). Część badań pokazuje, że zapadalność na udar mózgu obniża się u mężczyzn, ale nie u kobiet (Madsen TE et al. 2017).

3.2. Chorobowość

Dane epidemiologiczne z Global Burden of Disease Study pokazują, że liczba chorych po przebytym udarze mózgu na świecie wzrosła z 17,9 mln w 1990 r. do 33 mln w 2010 r. (Feigin V et al. 2014). Obecne dane z 2019 r. wskazują, że liczba osób po przebytym udarze mózgu na świecie wzrosła do ponad 100 mln, w tym po udarze niedokrwiennym mózgu do ponad 77 mln.

Chorobowość w wartościach bezwzględnych na przestrzeni lat 1990-2019 wzrosła o 85%, niemniej po standaryzacji wg wieku obniżyła się o 6% i wynosi obecnie ok. 950/100 tys. osób. Nie dotyczy to jednak populacji osób powyżej 70 r.ż gdzie w tym okresie chorobowość wzrosła aż o 22% (GBD 2019 Stroke Collaborators et al. 2021). Według danych GBD w 2019 r. w Stanach Zjednoczonych było 2,6% kobiet i 2,5% mężczyzn po przebytym udarze mózgu. Z uwagi na przewagę w populacji kobiet w starszym wieku oszacowano, że przełożyło się to na liczbę 3,8 miliona kobiet i 3,2 miliona mężczyzn (GBD 2019 Stroke Collaborators et al. 2021).

W analizie dotyczącej chorobowości w udarze mózgu na przestrzeni lat 2006-2010 nie stwierdzono istotnych zmian w grupach wiekowych 18-44 lat i 45-64 lat, natomiast w grupie ≥ 65 lat odnotowano obniżenie chorobowości o 1,2%. Stwierdzono także, że wskaźnik chorobowości obniżył się o 3,6% u mężczyzn ale pozostał bez zmian u kobiet (Centers for Disease Control and Prevention, 2012). Z kolei według danych American Heart Association (AHA) opublikowanych w 2019 roku w Stanach Zjednoczonych u osób w wieku 40-59 lat chorobowość wyniosła 1,8% w populacji mężczyzn i 2,1% w populacji kobiet; w wieku 60-79 lat chorobowości była niższa u kobiet (5,4% vs. 6,5%), u osób w wieku ≥ 80 lat wynosiła 13,4% u kobiet i 11,5% u mężczyzn (Benjamin EJ et al. 2019). Dane szacunkowe wskazują, że do 2030 roku przybędzie dodatkowe 3,4 mln osób po udarze mózgu (4% populacji osób dorosłych), a chorobowość wzrośnie o 20,5% w porównaniu do 2012 r. (Ovbiagele B et al. 2013).

3.3. Śmiertelność i umieralność.

Dotychczasowe dane wskazywały, że udar mózgu był trzecią przyczyną zgonów po chorobach serca i chorobach nowotworowych oraz główną przyczyną niepełnosprawności u osób dorosłych w krajach rozwiniętych (Persky RW et al. 2010). Ponieważ ok.70% udarów mózgu występuje w krajach rozwijających się, stał się on drugą przyczyną zgonów na całym świecie (Feigin V et al. 2014, Vyas MV et al. 2021). W 2015 r. udar mózgu był przyczyną 6,3 mln zgonów na świecie, co odpowiadało za 11,8% wszystkich zgonów (Benjamin EJ et al. 2018). Potwierdzają to także dane z GBD Study wskazujące, że w 2019 r. udar mózgu był przyczyną 11,6% zgonów (co stanowiło ok. 6,5 mln osób), a choroba wieńcowa 16,2% zgonów. Podkreślono, że wskaźniki śmiertelności w krajach o niskim dochodzie były ponad 3-krotnie wyższe. Globalnie na przestrzeni lat 1990-2020 bezwzględna liczba zgonów z powodu udaru mózgu wzrosła o 43% ale śmiertelność standaryzowana wg wieku obniżyła się o 36% i w udarze niedokrwiennym mózgu wynosiła średnio 43,5/100 tys. osób. (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). Wg danych Global Burden of Disease Study z 2010 r., w latach 1990-2010 śmiertelność w krajach o wysokim dochodzie w udarze niedokrwiennym mózgu zmniejszyła się o 37% a w udarze krwotocznym o 38%. W krajach o niskim i średnim dochodzie odpowiednio o 14% i 23% (Feigin V et al. 2014).

W Stanach Zjednoczonych jest obecnie czwartą przyczyną zgonów po chorobach serca, nowotworach oraz wypadkach i urazach (Benjamin EJ et. al. 2019). Już w latach 90-tych XX wieku szacowano, że w 2003 roku, w Stanach Zjednoczonych, 1 na 6 kobiet umrze z powodu udaru mózgu a w tym samym czasie z powodu raka piersi 1 na 25 (Bonita R, 1992). Obecnie w Stanach Zjednoczonych udar niedokrwienny mózgu jest 5 przyczyną zgonu u mężczyzn ale nadal 3 przyczyną zgonu u kobiet (Heron M, 2021). Dane wskazują, że niemal 60% zgonów z powodu udaru mózgu występuje u kobiet (Benjamin EJ et. al. 2019) i z tego powodu w samych Stanach Zjednoczonych rocznie umiera ok. 55 tys. kobiet więcej niż mężczyzn (Virani SS et al. 2021).

W rejestrze europejskim prowadzonym w latach 2004 - 2006 u pacjentów z pierwszym udarem mózgu oceniono, że skumulowane ryzyko zgonu po 3 miesiącach wynosiło 21,8%, a 41,3% pacjentów uzyskiwało niekorzystny wynik leczenia oceniany łącznie jako zgon, utrata niezależności (BI <12pkt) lub pobyt w zakładzie opiekuńczym (Heuschmann PU et al. 2011).

Analiza danych uzyskane z badania ARIC pokazała z kolei, że skumulowane ryzyko zgonu po 30 dniach od udaru mózgu wynosiło 10,5%, po roku 21,2% i niemal 40% po roku (Koton S et al. 2014).

3.4. Dane epidemiologiczne w Polsce:

Pierwsze badania epidemiologiczne w Polsce związane z udarem mózgu przeprowadzono w latach 80-tych w ramach projektu WHO MONICA. W opublikowanych wynikach szacowano zapadalność na udar mózgu w Polsce w grupie wiekowej 35-64 lat na 171/100 tysięcy u mężczyzn oraz 85/100 tysięcy u kobiet. Śmiertelność 28 - dniowa wyniosła 49% u mężczyzn i aż 57% u kobiet (Thorvaldsen P et al. 1995). W prospektywnym badaniu obserwacyjnym populacji warszawskiej (ok.182 tysięcy osób) z lat 1991/1992 oszacowano roczny wskaźnik zapadalności na pierwszy udar mózgu w życiu na 111/100 tysięcy populacji (134 /100 tysięcy u mężczyzn i 91/ 100 tysięcy u kobiet); zapadalność na pierwszy i kolejny udar mózgu wyniosła 149/100 tysięcy populacji (177/100 tysięcy u mężczyzn i 125/100 tysięcy u kobiet).

Nie odbiegało to od danych dotyczących zapadalności w większości krajów europejskich. Niestety wskaźnik umieralności z powodu udaru mózgu wynoszący 106/100 tysięcy u mężczyzn i 79/100 tysięcy u kobiet stanowił jeden z najwyższych w Europie i nie obserwowano tendencji spadkowej. Wyższe wskaźniki (według WHO w 1997 r.) odnotowano w Portugalii, na Węgrzech i w Grecji (Członkowska A et al. 1994, Ryglewicz D 1994, Ryglewicz et al. 1997). W krakowskim rejestrze szpitalnym z lat 1999 - 2000 oceniono wskaźnik zapadalności na udar mózgu na 180/100 tysięcy populacji (218/100 tysięcy u mężczyzn i 152/100 tysięcy u kobiet), (Słowik A et al. 2007).

Natomiast w rejestrze szpitalnym z Zabrze z okresu 2005 – 2006 r. wskaźnik ten wyniósł 167/100 tysięcy (212/100 tysięcy u mężczyzn i 130/100 tysięcy u kobiet), (Wawrzyńczyk M et al.2011).

Wprowadzenie zaleceń postępowania w ostrej fazie udaru mózgu oraz profilaktyki wtórnej udaru mózgu poprawiło rokowanie u chorych po udarze mózgu w Polsce. Na przestrzeni lat 1991/1992 - 2005, 30 - dniowa śmiertelność z powodu udaru mózgu w populacji warszawskiej zmniejszyła się z 43% do 14,9%, a śmiertelność roczna z 59,7% do 33,1%. (Sienkiewicz-Jarosz H et al. 2011). Dane z Global Burden of Disease Study z 2010r. wykazały, że zapadalność na udar niedokrwienny w Polsce w 1990 r. wynosiła 186/100 tysięcy osobo - lat, w 2010 r. 173/100 tysięcy osobo - lat; śmiertelność odpowiednio 78/100 tysięcy osobo - lat i 51/100 tysięcy osobo - lat. W odniesieniu do udaru krwotocznego mózgu zapadalność wnosila 67/100 tysięcy osobo - lat w 1990r. i 53/100 tysięcy osobo - lat w 2010 r; śmiertelność odpowiednio 104/100 tysięcy osobo - lat i 42/100 tysięcy osobo-lat (Feigin V et al. 2014). Ostatnie dane Narodowego Funduszu Zdrowia pokazują, że zapadalność na udar niedokrwiennym mózgu w Polsce od 1997r. stale rośnie i obecnie kształtują się na poziomie 190 osób na100 tys. ludności; liczba zgonów w latach 1990-2017 nie zmieniła się istotnie i wynosi ok.69 osób na 100 tys. Jednocześnie stwierdzono, że w latach 2013-2018 roczna liczba hospitalizacji z powodu udaru niedokrwiennego mózgu zmniejszyła się o 7,6% (z 75,7 tys. do 70,7 tys.). Ponad 70% pacjentów z udarem hospitalizowana jest w dedykowanych oddziałach udarowych a dodatkowo ponad 16% w jednostkach szpitalnych mających w strukturze oddział udarowy. Na przestrzeni lat 2013-2018 liczba pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu

otrzymujących leczenie trombolityczne wzrosła ponad 2-krotnie (z 6,1% do 13,8%).

W 2017r. śmiertelność wewnątrzszpitalna w skali całego kraju wynosiła 12,9%, przy czym w oddziałach udarowych była średnio niższa o 7,4%. Śmiertelność 90-dniowa wyniosła odpowiednio 21,9% i 15%; po roku od udaru zgon wystąpił ogółem u 30%, a wśród pacjentów oddziałów udarowych dotyczył 24,3%. (NFZ o zdrowiu, udar niedokrwienny mozgu.pdf., 2019)

4. ETIOLOGIA UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU WG KLASYFIKACJI TOAST.

Uwzględniając etiologię udaru niedokrwiennego mózgu powszechnie stosowana jest klasyfikacja TOAST, która pierwotnie została zastosowana w badaniu klinicznym: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Wg tej klasyfikacji wyróżniamy:

- Udar mózgu w następstwie miażdżycy dużych naczyń jest rozpoznawany w sytuacji istotnego (>50%) zwężenia lub niedrożności głównego naczynia doprowadzającego krew do mózgu lub jego gałęzi korowej, u podłoża czego leży miażdżycza naczynia. Najczęściej są to udary obejmujące obszary kory mózgowej oraz pień mózgu i mózdzek. Objawy udaru mózgu mogą być poprzedzone incydentami TIA z tego samego terytorium unaczynienia; w badaniu fizykalnym można stwierdzić szmer naczyniowy w miejscu zwężonego naczynia (np. nad tętnicą szyjną wewnętrzną) lub zanikanie tętna nad badaną tętnicą. Uważa się, że w badaniach obrazowych (TK, MRI) ogniska niedokrwienne o tej etiologii mają średnicę, co najmniej 1,5 cm, a światło naczynia w odcinku zewnątrz- lub wewnątrzczaszkowym, które jest odpowiedzialne za objawy kliniczne udaru niedokrwiennego mózgu, jest zwężone o co najmniej 50%. Ustalenie tej etiologii wymaga także wykluczenia potencjalnego źródła zatorowości kardiogennej.

- Udar mózgu w przebiegu zatorowości kardiogennej rozpoznawany jest u pacjentów, u których zidentyfikowano co najmniej jedną przyczynę powstawania materiału zatorowego w sercu. W zależności od przyczyny, pacjentów możemy przydzielić do grupy z wysokim ryzykiem zatorowości kardiogennej (sztuczna zastawka serca, zwężenie zastawki mitralnej współistniejące z migotaniem przedsionków, migotanie przedsionków współistniejące z inną przyczyną, obecność skrzepliny w lewym przedsionku serca, zespół chorej zatoki (SSS), świeży zawał mięśnia sercowego (<4 tygodnie), obecność skrzepliny w lewej komorze serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa, akineza segmentu lewej komory, śluzak lewego przedsionka, infekcyjne zapalenie wsierdzia) lub średnim ryzykiem zatorowości kardiogennej (wypadanie płątka zastawki mitralnej, zwapnienie pierścienia zastawki mitralnej, zwężenie zastawki mitralnej bez migotania przedsionków, tętniak przegrody międzyprzedsionkowej, przetrwały otwór owalny, trzepotanie

przedsionków, izolowane migotanie przedsionków, biologiczna zastawka serca, niebakteryjne zapalenie wsierdzia, wrodzona wada serca, hypokineza segmentu lewej komory serca, przebyty (>4 tygodni i <6 miesięcy) zawał mięśnia sercowego). W badaniu podmiotowym stwierdzamy często przebyty wcześniej udar mózgu lub TIA o innej lokalizacji lub incydenty zatorowości w układzie obwodowym. Badania dodatkowe pozwalają na wykluczenie miażdżycy dużych naczyń, jako przyczyny udaru mózgu.

- Udar mózgu w przebiegu choroby małych naczyń często określane, jako udar lakunarny. W ocenie klinicznej u pacjentów rozpoznaje się jeden z postaci zespołów lakunarnych i nie stwierdza objawów uszkodzenia ośrodków korowych. U pacjentów często współistnieje cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. W badaniach obrazowych ogniska niedokrwienne w lokalizacji podkorowej i w obrębie pnia mózgu mają typowo średnicę mniejszą niż 1,5cm. W diagnostyce różnicowej należy przede wszystkim wykluczyć zatorowość kardiogenną i istotne zwężenia naczyń domózgowych w przebiegu miażdżycy
- Udar mózgu o innej ustalonej przyczynie dotyczy innych, najczęściej rzadkich przyczyn udaru niedokrwiennego mózgu np.: choroby naczyń domózgowych niezwiązane z miażdżycą, stany nadkrzepliwości i schorzenia hematologiczne. W tej grupie znajdujemy przyczyny, które znacznie częściej występują u kobiet (np. choroby zapalne naczyń, udary mózgu w migrenie) oraz te, które są specyficzne tylko dla kobiet (np. waskulopatia połogowa, udary mózgu w przebiegu ciąży i połogu czy w zespole hiperstymulacji jajników). Pacjenci wymagają stosunkowo dłużej i skrupulatnej diagnostyki i niestety często są to chorzy, którzy przebyli już wcześniej udar niedokrwienno mózgu, ale jego etiologia nie została wcześniej rozpoznana.
- Udar mózgu o nieustalonej etiologii dotyczy sytuacji, w których pomimo szerokiej diagnostyki nie udało się ustalić przyczyny. Do tej kategorii zalicza się także przypadki, w których istnieją przynajmniej 2 prawdopodobne przyczyny udaru (np. migotanie przedsionków i tożsronne zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej >50%) (Adams HP et al. 1993).

5. CZYNNIKI RYZYKA UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU U KOBIET I MĘŻCZYŹN.

Czynniki ryzyka udaru mózgu dzielimy na niemodyfikowalne oraz modyfikowalne. Niemodyfikowalne czynniki ryzyka to przede wszystkim starszy wiek, płeć męska, rasa inna niż biała, obciążający wywiad rodzinny. Uznane czynniki podlegające chociażby w pewnym stopniu modyfikacji to: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, migotanie przedsionków, nikotynizm, nadwaga i otyłość, zespół metaboliczny, miażdżycy tętnic szyjnych oraz prawdopodobnie także hiperhomocysteinemia i schorzenia prowadzące do stanu nadkrzepliwości krwi (Goldstein L et al. 2006). W udarze mózgu bardzo istotną rolę odgrywają modyfikowalne czynniki ryzyka. Wg Gorelicka i wsp. zastosowanie profilaktyki pierwotnej i usunięcie tych czynników może zmniejszyć ryzyko wystąpienia udaru mózgu nawet o 80% (Gorelick PB et al. 1999). Czynniki ryzyka udaru mózgu są podobne do czynników ryzyka choroby wieńcowej. W dużym badaniu INTERHEART, w którym porównywano pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z grupą kontrolną, wykazano, że 9 głównych modyfikowalnych czynników ryzyka odpowiadało proporcjonalnie aż za 90% ryzyka ostrego zawału serca. Były to w kolejności: hiperlipidemia, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość brzuszna, czynniki psychospołeczne, mała ilość spożywanych owoców i warzyw, zwiększona konsumpcja alkoholu i mała aktywność fizyczna (Yusuf S et al. 2004). Z kolei w badaniu INTERSTROKE, porównującym 3 tysiące pacjentów z udarem niedokrwiennym lub krwotocznym mózgu z grupą kontrolną, stwierdzono, że najistotniejszymi czynnikami ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu były: nadciśnienie tętnicze, czynne palenie papierosów, stosunek obwodu pas-biodra (WHR), niewłaściwa dieta, mała aktywność fizyczna, cukrzyca, spożycie alkoholu, czynniki psychospołeczne, depresja, schorzenia kardiologiczne oraz niekorzystny stosunek apolipoproteiny B do apolipoproteiny A1. Łącznie czynniki te odpowiadały za ok.90% ryzyka udaru mózgu. W udarze krwotocznym mózgu najistotniejsze znaczenie miały: nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, WHR, dieta i spożycie alkoholu (O'Donnell MJ et al. 2010). W badaniu Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study oceniano wpływ stylu życia na ryzyko udaru mózgu oraz próbowano ustalić w jaki sposób tzw. „niezdrowy styl życia” przyczynia się do zwiększonej zapadalności na udar mózgu. Wyniki pokazały, że najważniejszą rolę w prewencji udaru niedokrwiennego mózgu mają: niepalenie papierosów, właściwa dieta, aktywność fizyczna, optymalna masa ciała i umiarkowane spożycie alkoholu (Chiuve SE et al. 2008). Niektóre czynniki ryzyka udaru mózgu wspólne są zarówno dla kobiet i mężczyzn, część istotnie częściej dominuje u jednej z płci (Rexrode KM 2022, Wiszniewska M i wsp. 2006). U mężczyzn znacznie częściej występuje choroba wieńcowa, miażdżycy naczyń obwodowych czy nadużywanie alkoholu i nikotynizm. Pomimo, że nadciśnienie tętnicze i migotanie przedsionków w populacji ogólnej

częściej występuje u mężczyzn to u osób z udarem mózgu częściej rozpoznaje się je u kobiet. Kobiety z nadciśnieniem tętniczym, migotaniem przedsionków czy cukrzycą typu 2 mają wyższe ryzyko udaru mózgu w porównaniu do mężczyzn. Inne przyczyny udaru mózgu takie jak migrena, pierwotne i wtórne zapalenie naczyń oraz osobna grupa udaru żylnego i zakrzepicy zatok żylnych mózgowia znacznie częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Poza tym istnieją czynniki ryzyka specyficzne tylko dla kobiet. Udar mózgu związany z okresem ciąży, położu, stosowaniem antykoncepcji hormonalnej w populacji młodych kobiet oraz HTZ w okresie pomenopauzalnym.

5.1. Nadciśnienie tętnicze

Wg definicji ESH/ESC (European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology) z 2003 roku nadciśnienie tętnicze rozpoznajemy, gdy ciśnienie skurczowe ≥ 140 mmHg i/lub rozkurczowe ≥ 90 mmHg lub gdy pacjent przyjmuje leki hipotensyjne. Ciśnienie tętnicze optymalne oznacza ciśnienie skurczowe < 120 mmHg i rozkurczowe < 80 mmHg. Nadciśnienie tętnicze pozostaje najważniejszym podlegającym modyfikacji czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Odpowiada za wystąpienie 25% udarów mózgu, a prawdopodobnie przyczynia się nawet do 50% z nich (Gorelick PB, 2002). Jest to zgodne z wynikami badania Framingham, w którym stwierdzono, że osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym miały dwukrotnie niższe życiowe ryzyko wystąpienia udaru mózgu (Seshadri S et al. 2006). Badania populacyjne wskazują, że na świecie nadciśnienie tętnicze występuje u ok. 30% osób dorosłych (Mills KT et al. 2016). Według raportu AHA z 2019 roku ok. 46% Amerykanów choruje na nadciśnienie tętnicze (49% mężczyzn i 43% kobiet), a 16% osób dorosłych nie wie, że ma nadciśnienie tętnicze. Uwagę zwraca, że w populacji osób do 65 r.ż częściej nadciśnienie tętnicze występuje u mężczyzn, a po 65 r. u kobiet. Z raportu AHA wynika, że w grupie 65 - 74 lat nadciśnienie tętnicze występuje u 78% kobiet i 70% mężczyzn, w grupie ≥ 75 lat odpowiednio u 86% i 80% (Benjamin EJ et al. 2019). Dodatkowo 1/4 populacji ma ciśnienie tętnicze powyżej wartości prawidłowych. W tej grupie osób częściej występuje także podwyższony poziom cholesterolu, nadwaga/otyłość oraz cukrzyca w porównaniu do osób z optymalnym ciśnieniem tętniczym krwi (Greenlund KJ 2004). Ciśnienie tętnicze $> 140/90$ mmHg stwierdza się u 67% pacjentów z pierwszym w życiu zawałem mięśnia sercowego i u aż 77% pacjentów z udarem mózgu. Nadciśnienie tętnicze jest nie tylko czynnikiem ryzyka udaru mózgu, ale także śmiertelności. W 2016 roku w Stanach Zjednoczonych wskaźnik śmiertelności z powodu nadciśnienia tętniczego wynosił 21,6 na 100 tys. osób (Benjamin EJ et al. 2019). W badaniu Framingham wykazano, że osoby w wieku 50 lat, które nie chorują na nadciśnienie tętnicze mają o ok. 5 lat dłuższy szacowany czas życia w stosunku do osób z nadciśnieniem tętniczym (Franco OH et al. 2005). Poza wpływem wieku i płci w wielu regionach świata istotną rolę odgrywają czynniki etniczne i rasa. Wykazano, że wzrost wartości ciśnienia skurczowego o każde 10 mmHg powyżej normy zwiększa ryzyko udaru mózgu o ok. 8% u osób rasy białej i ok. 24% u Afroamerykanów (Howard G et al. 2013).

Szacuje się, że wyeliminowanie nadciśnienia tętniczego przyczyniłoby się do spadku śmiertelności z powodu chorób sercowo - naczyniowych o 30% u mężczyzn i 38% u kobiet (Patel SA et al. 2015). W metaanalizie ponad 40 randomizowanych badań klinicznych oceniających efektywność leczenia nadciśnienia tętniczego wykazano, że obniżenie wartości skurczowej ciśnienia tętniczego o każde 10 mmHg wiąże się z redukcją ryzyka udaru mózgu o ok. 30% w grupie chorych w wieku 60 - 79 lat i zależność ta występuje aż do osiągnięcia wartości ciśnienia tętniczego 115/75 mmHg. Nie stwierdzono przy tym istotnych różnic w odniesieniu do płci, regionu zamieszkania, typu udaru mózgu oraz występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem. Rozpoczęcie i kontynuowanie leczenia hipotensyjnego jest przy tym ważniejsze niż sama grupa leku (mechanizm działania), którą zastosowano przy rozpoczęciu terapii (Lawes CM et al. 2004). Niedawno opublikowane wyniki badań SPRiNT i ACCORD dodatkowo wskazują, że intensywna kontrola ciśnienia tętniczego (SBP <120mmHg) w porównaniu do postępowania standardowego (SBP <140mmHg) skutecznie obniża ryzyko udaru mózgu (RR 0,75) (Lackland DT et al. 2016; Perkovic V et al. 2015).

5.2. Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków jest najczęstszą przyczyną udaru niedokrwiennego mózgu o etiologii zatorowej. Uważa się, że ok. 20% udarów mózgu jest następstwem migotania przedsionków, a w populacji >85 r.ż. nawet 40%. Jednocześnie pacjenci z migotaniem przedsionków mają 5-krotnie wyższe ryzyko udaru mózgu i 2-krotnie wyższe ryzyko zgonu w porównaniu z osobami bez migotania przedsionków. W populacji osób z migotaniem przedsionków, ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu w ciągu roku wynosi 2% a udaru krwotocznego 0,2% (Zoni-Berisso M et al. 2014, Chugh S et al. 2014, Wolf PA et al. 1991, Wang TJ et al. 2003, Ay H et al. 2014). Częstość występowania migotania przedsionków na przestrzeni ostatnich 20 lat w krajach zachodnich wzrosła dwukrotnie i uważa się, że obecnie występuje u ok.2% populacji. Częstość występowania różni się w zależności od wieku i płci. W populacji do 49 r.ż. migotanie przedsionków występuje u 0,12-0,16%; u osób w wieku 60-70 lat u 3,7-4,2% a powyżej 80 r.ż. u 10-17%. Migotanie przedsionków najczęściej jest następstwem choroby wieńcowej, wady zastawkowej serca i/lub kardiomiopatii i często współwystępuje z innymi chorobami (np. nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, niewydolnością krążenia, niewydolnością nerek). Dane z Europy szacują, że w krajach Unii Europejskiej liczba osób w wieku >55 lat z migotaniem przedsionków w 2010r. wynosiła 8,8 milionów a w roku 2060 może wynieść nawet 17,9 milionów (Krijthe BP et al. 2013). W raporcie AHA stwierdzono, że migotanie przedsionków występowało u 0,5% osób w wieku 50-59 lat; u 1,8% w wieku 60-69 lat, u 4,8% w wieku 70-79 lat i u 8,8% w wieku 80-89 lat (Go AS et al. 2014). Co ważniejsze, biorąc pod uwagę szacowany dłuższy czas życia kobiet, obecność migotania przedsionków narasta w populacji starszych kobiet. W badaniu

Framingham Heart Study 74% kobiet z migotaniem przedsionków było powyżej 70r.ż, wśród mężczyzn odsetek ten wynosił 58% (Schnabel RB et al. 2015). Badania wskazują, że chociaż migotanie przedsionków częściej występuje u mężczyzn, to ryzyko udaru mózgu i zgonu wyższe jest u kobiet z migotaniem przedsionków oraz osiągają one gorsze wyniki leczenia udaru mózgu w następstwie migotania przedsionków (Emdin CA et al. 2016, Ball J et al. 2013, Heeringa J et al. 2006, Sullivan RM et al. 2012). W badaniu Framingham Heart Study stwierdzono, że ryzyko udaru mózgu jest niemal 2-krotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn z migotaniem przedsionków (Wang TJ et al. 2003). Udar mózgu w przebiegu migotania przedsionków wiąże się z 50% większym ryzykiem niesprawności poudarowej (Lin HJ et al. 1996). Dwukrotnie częściej u tych chorych stwierdza się zaburzenia funkcji poznawczych i otępienie naczyniopochodne (Ott A et al. 1997, Kalantarian S et al. 2013) i jednocześnie u osób z migotaniem przedsionków wzrasta ryzyko wystąpienia otępienia każdego typu (Papanastasiou CA et al. 2021). Z danych amerykańskich wynika, że wprowadzenie doustnych leków przeciwkrzepliwych u pacjentów z migotaniem przedsionków w wieku ≥ 65 r.ż zmniejszyło występowanie udaru mózgu o 65% między 1992 a 2007r. (48/1000 osobo/lat vs 17/1000 osobo/lat). Na uwagę zasługuje fakt, że coraz szersze stosowanie leków przeciwkrzepliwych nie spowodowało w tym samym okresie wzrostu częstości krwawień wewnątrzczaszkowych. Szacuje się, że zapadalność na krwawienie wewnątrzczaszkowe wynosi w tym przypadku 2/1000 osobo/lat (Shroff GR et al. 2013). W Szwecji roczna zapadalność na udar niedokrwienny mózgu w populacji osób z migotaniem przedsionków wyniosła 25/1000 osobo/lat w przypadku stosowania leków przeciwkrzepliwych i 45/1000 osobo/lat, jeśli nie stosowano leczenia przeciwkrzepliwego (Friberg L et al. 2012). Nadal problemem pozostaje stosowanie w codziennej praktyce właściwego leczenia przeciwkrzepliwego. W jednym z dużych badań ankietowych prowadzonych w różnych rejonach świata stwierdzono, że niemal 50% pacjentów z CHADS2 ≥ 2 pkt. nie miało przepisywanych leków przeciwkrzepliwych (Gamra H et al. 2014). Potwierdzają to także wyniki rejestru amerykańskiego (Hsu JC et al. 2016). Z danych Medicare wynika, że niemal 42% chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków nie otrzymywało leczenia przeciwkrzepliwego, mimo, że w grupie leczonej warfaryną odnotowano mniejszą o 27% zapadalność na udar mózgu (Mercaldi CJ et al. 2011). Wyniki badania AFFIRM wskazały, że nawet w grupie chorych leczonych przeciwkrzepliwie i z dobrą kontrolą leczenia ryzyko udaru mózgu było wyższe u kobiet niż u mężczyzn (Sullivan RM et al. 2012). Podobnie w metaanalizie badań porównujących stosowanie warfaryny i nowych doustnych antykoagulantów stwierdzono wyższe ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących warfarynę ale nie potwierdzono tego w grupie leczonej nowymi doustnymi antykoagulantami (Pancholy SB et al 2014). Wprowadzenie nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych (NOAC) zwiększyło liczbę pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie. W badaniu duńskim doustne leki antykoagulacyjne przed 2010 r. otrzymywało ok.40-50% pacjentów z nowo zdiagnozowanym migotaniem przedsionków. W 2015 r. liczba

chorych otrzymujących leczenie wzrosła do 66,5% i były to najczęściej leki z grupy NOAC (72,5%). Największy wzrost leczenia obserwowano w grupie kobiet, pacjentów >75r. i dużym ryzykiem udaru mózgu (Gadsbøll K et al. 2017). W międzynarodowym rejestrze GLORIA-AF u pacjentów z nowo rozpoznany niezaprzeczony migotaniem przedsionków leczenie przeciwkrzepliwe antagonistą witaminy K prowadzono u 32,3% pacjentów; nowe doustne leki przeciwkrzepliwe (NOAC) otrzymywało 47,7% badanych; leczenie przeciwplatekowane zastosowano u 12,3%, bez leczenia pozostawało 6,7% pacjentów (Huisman MV et al. 2015). W badaniu brytyjskim w okresie 2013 - 2016r. stwierdzono, że liczba przepisywanych nowych doustnych antykoagulantów wzrastała średnio o 122% co roku. Następstwem tego była ok. 50% redukcja ryzyka względnego zarówno udarów niedokrwiennych jak i krwotocznych oraz istotne zmniejszenie powikłań związanych z krwawieniem z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (Sheth H et al. 2019). Metaanaliza głównych badań klinicznych z zastosowaniem nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych wskazała natomiast na niższe ryzyko istotnych powikłań krwotocznych u kobiet w stosunku do mężczyzn (Pancholy SB et al. 2014).

5.3. Cukrzyca

Cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W latach 1980-2014 chorobowość wzrosła z 4,7% do 8,5% a liczba chorych na świecie wzrosła ze 108 milionów do 422milionów. Szacuje się, że cukrzyca jest przyczyną 5,2 miliona zgonów rocznie (NCD Risk Factor Collaboration 2016). Obecnie w Stanach Zjednoczonych jest ok. 26 milionów dorosłych osób z rozpoznaną cukrzycą (10,9% populacji mężczyzn i 8,9% populacji kobiet), ok. 9,4 miliona osób z nierozpoznaną cukrzycą i prawdopodobnie 91,8 miliona osób (37,6% populacji) ze stanem przedcukrzycowym (glikemia na czczo 100-125mg%). Cukrzyca typu 2 stanowi 90-95% wszystkich typów cukrzycy (Benjamin EJ et al. 2019). Uważa się, że cukrzyca zwiększa ryzyko udaru mózgu 2-5 krotnie (Chen R et al. 2016). Niektóre badania wskazują, że cukrzyca zwiększa ryzyko udaru mózgu w większym stopniu u kobiet niż u mężczyzn (RR 1,27), (Peters SA et al. 2014). Cukrzyca zwiększa ryzyko udaru mózgu u osób w każdym wieku, ale największe ryzyko, nawet 5- krotnie wyższe, stwierdzono w populacji osób < 65r.ż. zarówno u osób rasy białej jak i czarnej. Badanie amerykańskie z 2005 roku pokazuje, że pacjenci z udarem niedokrwiennym mózgu i cukrzycą w porównaniu do osób bez cukrzycy są młodszy, ponadto częściej mający nadciśnienie tętnicze, przebyli zawał serca i obciążeni są hipercholesterolemią (Khoury J et al. 2013). Cukrzycę stwierdza się u ok. 20 - 35% osób z udarem mózgu (O'Donnell MJ et al 2016, Zahra F et al. 2012, Stöllberger C et al. 2005). W metaanalizie opublikowanej w 2019 r. stwierdzono, że cukrzycą obciążonych było 33% chorych leczonych z powodu udaru niedokrwiennego mózgu (Lau LH et al. 2019). Co istotne nowo rozpoznaną cukrzycę stwierdza się nawet u 20% chorych z udarem mózgu (Zahra F et al 2012). Część autorów nie potwierdza jednak

różnic w częstości występowania cukrzycy u kobiet i mężczyzn leczonych z powodu udaru mózgu (Di Carlo A et al. 2003). Cukrzyca nie tylko zwiększa ryzyko udaru mózgu, ale ma istotny wpływ na przebieg leczenia, powikłania i rokowanie pacjenta. W wielu badaniach wykazano, że hiperglikemia ma niekorzystny wpływ na rokowanie w udarze mózgu (Megherbi SE et al. 2003, Bruno A et al. 1999, Weir CJ et al. 1997, Bruno A et al. 2002). W badaniu obserwacyjnym z Hiszpanii dotyczącym ponad 2,2 tysiąca pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu stwierdzono, że 29,9% z nich miało już rozpoznaną cukrzycę. W tej grupie chorych dodatkowo częściej występowało nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, choroba wieńcowa, choroba naczyń obwodowych i chorzy ci częściej przebyli już wcześniej co najmniej jeden udar mózgu. Pacjenci z cukrzycą i udarem mózgu częściej mieli powikłania w przebiegu hospitalizacji takie jak: infekcję układu moczowego, zespół niewydolności wielonarządowej, postępujący udar mózgu, nawrotowy udar mózgu. Warto podkreślić, że jednocześnie nie stwierdzono istotnych różnic w ciężkości udaru mózgu przy przyjęciu, śmiertelności, długości hospitalizacji oraz punktacji w skali mRS po 3 miesiącach od udaru (Ortega-Casarrubios MA et al. 2007). W dużym badaniu GWTG-STROKE obejmującym ponad 1400 ośrodków w Stanach Zjednoczonych oceniono wpływ ostrej (glukoza >140mg%) i przewlekłej hiperglikemii (HbA1c >6,5%) na wyniki leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu. Pacjenci z hiperglikemią przy przyjęciu byli starsi, częściej byli to mężczyźni, mieli wyższą punktację w skali NIHSS, dłuższy czas od zachorowania do otrzymania leczenia oraz częściej obciążeni byli chorobą wieńcową, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, miażdżycą tętnic szyjnych, niewydolnością serca oraz częściej byli palaczami. W grupie pacjentów, u których przy przyjęciu glukoza >140mg% lub HbA1c >6,5% stwierdzono częściej objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe (6,2% vs 4%, p<0,0001), wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną (11,3% vs 6,4%; p<0,0001) i dłuższy czas hospitalizacji. U pacjentów z rozpoznaną wcześniej cukrzycą obserwowano liniową zależność wzrostu ryzyka powikłań na każdy wzrost poziomu glikemii o 10 mg% lub HbA1c o 1 pkt. procentowy (Masrur S et al. 2015). Wiele badań wskazywało, że leczenie trombolityczne udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów z cukrzycą wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych (Lansberg MG et al. 2007, Demchuk AM et al. 1999). Pomimo, że nie stwierdzono aby pacjenci z cukrzycą odnosili mniejsze korzyści z leczenia rtPA (Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. 1997) odnotowano, że ta grupa chorych rzadziej otrzymuje leczenie perfuzyjne (Reeves MJ et al. 2010). Analiza rejestrów medycznych pokazała, że leczenie trombolityczne chorych z cukrzycą jest dla pacjentów korzystne i nie wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka powikłań. W rejestrze austriackim pokazano, że cukrzyca nie wpływa na efekt leczenia u pacjentów leczonych trombolitycznie. W skali mRS pacjenci z cukrzycą leczeni trombolitycznie osiągnęli istotnie większą poprawę niż pacjenci z cukrzycą, którzy nie otrzymali leczenia zarówno w okresie wczesnym (wypis z oddziału

udarowego) oraz po 3 miesiącach. Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe stwierdzono u 4,9% pacjentów z cukrzycą i 3,5% pacjentów bez cukrzycy leczonych trombolitycznie i różnica ta nie była istotna statystycznie (Reiter M et al. 2014). Należy wyraźnie zaznaczyć, że u chorych z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu obserwuje się zaburzenia metabolizmu glukozy i hiperglikemię nawet u osób bez rozpoznanej wcześniej cukrzycy. Wysoki poziom glukozy przy przyjęciu okazał się złym czynnikiem prognostycznym. Badania wskazują, że niemal u połowy pacjentów stwierdza się hiperglikemię w ostrej fazie udaru mózgu (Quinn TJ et al. 2009). Hiperglikemia prawdopodobnie zmniejsza korzystny efekt działania rt-Pa i działa jako inhibitor fibrynolizy (Nordt TK et al. 1993). Badania Parsons'a z wykorzystaniem spektroskopii rezonansu magnetycznego wykazały, że hiperglikemia jest niezależnym czynnikiem zmniejszającym obszar penumbry oraz odpowiada za zwiększoną produkcję mleczanów w czasie reperfuzji prowadząc do powiększenia obszaru niedokrwienia (Parsons MW et al. 2002).

5.4. Choroba wieńcowa. Zawał mięśnia sercowego.

Szacuje się, że na świecie ponad 150 milionów osób dotkniętych jest chorobą niedokrwienną serca. Dane wskazują, że najwyższa chorobowość oraz śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca dotyczy m.in. krajów Europy Wschodniej (GBD, 2016). Dane amerykańskie wskazują, że ok. 18mln dorosłych ma rozpoznano chorobę wieńcową. Dotyczy to ok. 7,4% mężczyzn i 6,2% kobiet. Zawał serca przeżyło ok. 4% mężczyzn i 2,3% kobiet. Rocznie do pierwszorazowego zawału serca dochodzi u ponad 600 tysięcy osób, a kolejny zawał serca występuje u ok.200 tysięcy osób. Średni wiek zachorowania wynosi około 72 lata u mężczyzn i 65 lat u kobiet. Uważa się, że ok. 14% chorych umiera w ciągu roku od zawału mięśnia sercowego (Benjamin EJ et al. 2019). W metaanalizie badań opublikowanych w latach 1970 -2004 stwierdzono, że częstość udaru niedokrwiennego mózgu u osób z ostrym zawałem mięśnia sercowego wynosi 11,1/1000 osób w okresie hospitalizacji i zwiększa się w ciągu roku do 21,4/1000 osób. Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu było wyższe u osób w starszym wieku, obciążonych cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, migotaniem przedsionków, niewydolnością serca, u osób, które wcześniej przeżyły już udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego oraz u osób z zawałem ściany przedniej (Witt BJ et al. 2006). Badacze amerykańscy szacują, że do udaru mózgu w okresie 5 lat od zawału mięśnia sercowego u osób >45 r. ż dochodzi u 4% u mężczyzn i 7% u kobiet (Benjamin EJ et al. 2019). Z drugiej strony obecność w wywiadzie udaru mózgu o etiologii miażdżycowej jest wskaźnikiem bardzo wysokiego ryzyka (20% w ciągu 10 lat) wystąpienia incydentów sercowo – naczyniowych (Lackland DT et al. 2012). Do udaru niedokrwiennego mózgu o etiologii zatorowej dochodzi głównie u pacjentów z zawałem ściany przedniej mięśnia sercowego i obecnością skrzepliny w lewej komorze serca. Ostatnie doniesienia szacują obecność skrzepliny w lewej komorze serca na 6 - 15% u pacjentów po zawale ściany przedniej i na ok.27% u pacjentów przy

współistniejącej upośledzonej frakcji wyrzutowej serca <40% (Oshero AB et al. 2009, Solheim S et al. 2010). Jakkolwiek zastosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych w połączeniu z lekami przeciwplatekowymi po zawale mięśnia sercowego skutecznie zmniejszyło ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu o etiologii zatorowej, to wiązało się z dwukrotnym wzrostem powikłań krwotocznych (Hurlen M et al. 2002, Andreotti F et al. 2006). W badaniu WOEST porównywano terapię podwójną (warfin, clopidogrel) z potrójną (warfin, clopidogrel, aspiryna) u pacjentów wymagających przewlekłej antykoagulacji (najczęściej z powodu migotania przedsionków) po implantacji stentu w naczyniach wieńcowych. Częstość powikłań krwotocznych była istotnie wyższa w grupie z terapią potrójną (44,4% vs 19,4%), (Janardan J et al. 2018). Udar mózgu może stanowić także powikłanie leczenia ostrego zawału mięśnia sercowego metodą przezskórnej angioplastyki naczyń wieńcowych (PCI) u niewielkiego odsetka pacjentów. Jak podaje Kawamura udar mózgu wystąpił u 0,88% pacjentów leczonych metodą PCI; 95% stanowiły udary niedokrwienne, a 60% udarów wystąpiło w pierwszej dobie po zabiegu. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości udarów mózgu u kobiet i mężczyzn (Kawamura A et al. 2007). Badacze tureccy stwierdzili częstość występowania udaru niedokrwiennego mózgu u 0,73% pacjentów poddanych zabiegowi (PCI). W porównaniu do grupy pacjentów bez udaru mózgu byli to chorzy starsi, obciążeni cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, w większości kobiety. Udar niedokrwienno mózgu był silnym niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu w okresie hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Niska frakcja wyrzutowa serca (LVEF <35%) oraz nefropatia wywołana podaniem kontrastu były natomiast niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia udaru mózgu (Ergelen M et al. 2009). W rejestrze PROMETHEUS w obserwacji rocznej pacjentów po zabiegu PCI udar mózgu wystąpił u 1,5% badanych; większe ryzyko udaru stwierdzono u osób po przebytym incydencie naczyniowo-mózgowym, obciążonych nadciśnieniem tętniczym, nikotynizmem a także u płci żeńskiej i osób starszych. Ryzyko zgonu było istotnie większe u osób, u których wystąpił udar mózgu (HR 4,8), (Chandiramani R et al. 2020).

5.5. Palenie papierosów

Paleniem papierosów jest uznanym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej i udaru mózgu. Dane globalne wskazują, że ok. 25% mężczyzn i 8% kobiet aktywne pali papierosy i ok. 80% z nich zamieszkuje kraje o niskim i średnim dochodzie (GBD 2016 Risk Factors Collaborators, 2017). Obecnie w Stanach Zjednoczonych aktywnymi palaczami jest ok. 17,5% mężczyzn i 13,5% kobiet. Dane pokazują, że aktywni palacze dominują w grupie wiekowej 25-64 lata. Tylko niecałe 9% aktywnych palaczy jest w wieku ≥ 65 lat (National Health Interview Survey 2016, 2018). Niemniej ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo naczyniowych jest ok. 2 krotnie wyższe u osób palących w grupie ≥ 60 lat w porównaniu do osób nigdy nie palących (Mons U et al. 2015). Ponadto stwierdzono, że u palących kobiet ryzyko chorób sercowo - naczyniowych jest o 25% wyższe niż u

mężczyzn (Huxley RR et al. 2011). Palenie papierosów zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu 2 – 4 krotnie (Wolf PA et al. 1991, Manolio TA et al. 1996), a krwawienia podpajęczynówkowego nawet 4 krotnie (Feigin V et al. 2005, Kurth T et al. 2003, Shah RS et al. 2010). W badaniu populacji europejskiej stwierdzono, że ryzyko udaru mózgu u osób palących wzrasta niemal 2-krotnie u mężczyzn i 3-krotnie u kobiet (Asplund K et al. 2009). Wykazano także dodatnią korelację między ilością wypalanych papierosów a ryzykiem wystąpienia udaru mózgu. W grupie palących do 14 papierosów /dzień ryzyko względne wynosiło 1,3 u mężczyzn i 1,85 u kobiet; w grupie >25 papierosów /dzień odpowiednio 2,7 i 2,4 (Chiuve SE et al. 2008). Niestety nie mamy jeszcze wiarygodnych danych oceniających wpływ tzw. elektronicznych papierosów na ryzyko chorób sercowo - naczyniowych w tym udaru mózgu (Bhatnagar A. 2016). Jak wykazano, palenie papierosów wiąże się ze zwiększeniem lepkości krwi, wzrostem poziomu fibrynogenu, uszkodzeniem śródbłonna naczyń, wzrostem agregacji płytek krwi i parametrów stanu zapalnego oraz nasilonym skurczem naczyń. W tym mechanizmie dochodzi do powstawania zakrzepów w naczyniach krwionośnych odpowiadających za ostre objawy udaru niedokrwiennego mózgu. W przewlekłym mechanizmie dochodzi zaś do postępujących zmian miażdżycowych w naczyniach tętniczych (Burns DM 2003, Howard G et al. 1998). Palenie papierosów koreluje z grubością blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych, co może być przyczyną zwężenia tętnic szyjnych w odcinku zewnątrzczaszkowym oraz w naczyniach wieńcowych. Najsilniejsza korelacja dotyczy mężczyzn palących 20 paczkolet i więcej oraz mężczyzn rasy białej (Mast H et al. 1998, Kiechl S et al. 2002). Palenie papierosów przyczynia się do powstawania udarów niedokrwiennych mózgu zarówno w mechanizmie zatorowym jak i zakrzepowym. Jest przyczyną głównie udarów w przebiegu miażdżycy naczyń domózgowych oraz udarów lakunarnych (Ohira T et al. 2006). U stosunkowo młodych osób, z niskim ryzykiem chorób sercowo - naczyniowych i przy braku danych wskazujących na sercopochodne tło zatorowe udaru mózgu, palenie papierosów 3 krotnie zwiększa ryzyko kryptogennego udaru mózgu (Karttunen V et al. 2002). Zaprzestanie palenia, w zależności od liczby wypalanych papierosów, w ciągu 2-5 lat w istotny sposób redukuje ryzyko udaru mózgu oraz innych zdarzeń sercowo - naczyniowych, ale prawdopodobnie pozostaje ono wyższe niż ryzyko u osób, które nigdy nie paliły (Kawachi I et al. 1993, Burns DM 2003, Fagerstrom K 2002). Wszystkim pacjentom po przebytych udarze mózgu należy zalecać zaprzestanie palenia papierosów.

5.6. Zaburzenia gospodarki lipidowej

Zaburzenia gospodarki lipidowej są uznanym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Hiperlipidemia jest głównym czynnikiem rozwoju zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Dane amerykańskie wskazują, że hipercholesterolemię (cholesterol całkowity >200mg/dl) ma ok.35% mężczyzn i 40% kobiet (Benjamin EJ et al 2019). Jednocześnie badania pokazują, że na przestrzeni 15 lat (1999-2014r.) liczba osób z wysokim poziomem cholesterolu (>240mg/dl)

obniżyła się z 18% do 11%. Jako przyczynę podaje się wzrost stosowania leków obniżających poziom cholesterolu a nie zmiany nawyków żywieniowych w populacji (Ford ES et al. 2013). Nie wykazano prostej zależności między stężeniem lipidów we krwi, a ryzykiem udaru mózgu. W niektórych badaniach stwierdzono, że hiperlipidemia istotnie zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet (HR 2,27), (Kurth T et al. 2007). W innym badaniu stwierdzono, dodatnią korelację między wysokim poziomem cholesterolu, a zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu u mężczyzn oraz ujemną korelację między wzrostem poziomu cholesterolu i ryzykiem udaru krwotocznego u kobiet (Zhang Y et al. 2012). W metaanalizie z 2007 podkreślono, że wpływ zaburzeń gospodarki lipidowej może zależeć od wieku badanych osób. W badaniu wykazano dodatnią korelację między podwyższonym poziomem cholesterolu całkowitego i śmiertelnością z powodu udaru mózgu w grupie wiekowej 40-59 lat. Osoby starsze (70-89 lat), zwłaszcza te, u których ciśnienie skurczowe krwi było powyżej 145 mmHg, wykazywały ujemną korelację między śmiertelnością z powodu udaru mózgu, a poziomem cholesterolu całkowitego (Lewington S et al. 2007). W niedawno opublikowanej pracy stwierdzono jednak, że wzrost samego poziomu cholesterolu zwiększa przede wszystkim ryzyko choroby wieńcowej (z nieco większą przewagą u mężczyzn niż u kobiet) i ma bardzo niewielki wpływ na ryzyko udaru mózgu zarówno u kobiet jak i mężczyzn (Peters SA et al. 2016). W prospektywnym badaniu fińskim stwierdzono natomiast ujemną korelację między poziomem HDL a ryzykiem udaru mózgu, w tym udaru niedokrwiennego, w grupie kobiet (Zhang, Y et al. 2012). W innej pracy stwierdzono, że wzrost poziomu HDL wykazywał działanie ochronne i zmniejszał ryzyko udaru mózgu tylko u osób obciążonych cukrzycą (Lee JS et al. 2017). Wzrost poziomu LDL wiąże się przede wszystkim ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu o etiologii miażdżycowej (Imamura T et al. 2009, Hindy G et al 2018). W badaniu Women's Health Study podwyższony poziom LDL okazał się jednak czynnikiem ryzyka udaru mózgu u kobiet (Kurth T et al. 2007). Zastosowanie statyn w profilaktyce wtórnej udaru niedokrwiennego mózgu bez współistniejącej choroby wieńcowej potwierdzono m.in. w badaniu SPARCL. U pacjentów po przebytych w okresie 1-6 miesięcy udarze niedokrwiennym mózgu lub TIA, z poziomem LDL 100-190 mg/dl i nieobciążonych chorobą wieńcową zastosowano 80 mg atorwastatyny vs placebo. Średni czas obserwacji wynosił 4,9 lat. Udar mózgu wystąpił u 11,2% pacjentów w grupie z atorwastatyną i 13,1 % w grupie z placebo. Całkowita 5-letnia redukcja ryzyka udaru mózgu wyniosła 2,2%, natomiast redukcja ryzyka istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wyniosła 3,5% (Amarenco P et al. 2006).

5.7. Nadwaga i otyłość

Nadwagę i otyłość według WHO definiuje się, jako podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI) odpowiednio 25- 29,9 kg/m² i \geq 30 kg/m². Oba czynniki są niezależnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo naczyniowych w tym choroby wieńcowej, udaru mózgu, żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (Poirier P et al. 2006), a także nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, zaburzeń gospodarki lipidowej i zaburzeń oddychania podczas snu (Khan SS et al. 2018). Badania pokazują, że na świecie przestrzeni lat 1980 - 2013 liczba osób z nadwagą i otyłością istotnie wzrosła. W populacji mężczyzn z 29% do 37%, a wśród kobiet z 30% do 38%. Obecnie otyłość stwierdza się u ok. 12% ludzi na świecie (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017). Dużo bardziej niepokojące dane pokazują badacze amerykańscy. W raporcie AHA z 2019 roku oceniono, że w Stanach Zjednoczonych otyłych było aż 34,3% mężczyzn i 38,3% kobiet (Benjamin EJ et al. 2019). Uważa się, że ok. 2/3 zgonów wśród chorych z otyłością jest wynikiem schorzeń sercowo - naczyniowych w tym udaru mózgu (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).

W metaanalizie 25 badań obejmującym ponad 2 miliony osób stwierdzono, że ryzyko względne udaru niedokrwiennego mózgu było zwiększone u osób z nadwagą (RR= 1,22) i otyłością (RR= 1,64). W mniejszym stopniu ryzyko to odnosiło się do udaru krwotocznego mózgu (Strazzullo P et al. 2010). W innym badaniu stwierdzono, że wzrost BMI o każde kolejne 5kg/m² zwiększa ryzyko względne udaru mózgu (HR= 1,18) i choroby wieńcowej (HR= 1,27) (Lu Y et al. 2014). Z kolei w badaniach Doehner'a oraz Vemmosa wykazano, że pacjenci z nadwagą i otyłością z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu lub TIA mają niższą śmiertelność i mniejszą niepełnosprawność w porównaniu do pacjentów z BMI < 25kg/m² (Doehner W et al. 2013, Vemmos K et al. 2011). U kobiet zwłaszcza w okresie postmenopauzalnym duże znaczenie ma obecność tzw. otyłości brzusznej. Wiąże się ona z insulinoopornością i obecnością tzw. zespołu metabolicznego. Zespół metaboliczny prawdopodobnie występuje nawet u 1/3 populacji w Stanach Zjednoczonych (Ford ES et al. 2010). Wykazano, że zespół metaboliczny zwiększa istotnie ryzyko udaru mózgu u kobiet, ale nie u mężczyzn (Rexrode KM et al. 1997).

5.8. Alkohol

Metaanaliza 35 badań obserwacyjnych wykazała, że spożywanie więcej niż 60 g alkoholu dziennie u mężczyzn i 40 g alkoholu u kobiet zwiększa ryzyko względne udaru niedokrwiennego, a zwłaszcza udaru krwotocznego mózgu (RR 1,69 i 2,18). Spożywanie mniej niż 12 g alkoholu dziennie prowadziło do zmniejszenia ryzyka względnego udaru niedokrwiennego (RR 0,83), ale najniższe ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu (RR 0,72) stwierdzono u osób spożywających umiarkowaną ilość alkoholu (12-24g dziennie). Związek między występowaniem udaru niedokrwiennego mózgu, a ilością spożywanego alkoholu określa tzw. krzywa „J”. W udarze krwotocznym związek ten przyjmuje ściśle liniową zależność (Reynolds K et al. 2003). Efekt

protekcynny umiarkowanego spożycia alkoholu najczęściej tłumaczy się wzrostem frakcji HDL cholesterolu (Brien SE et al. 2011). Badania pokazały także, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu wzrasta także bezpośrednio po spożyciu alkoholu. Spożywanie dużej ilości alkoholu w okresie poprzedzających 24 godzin zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego 4 krotnie, spożywanie dużej ilości alkoholu w ciągu ostatnich 7 dni zwiększa ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego mózgu aż 6,5 razy (Mazzaglia G et al. 2001).

5.9. Migrena

Migrena jest drugą (po napięciowych bólach głowy) najczęściej występującą przyczyną pierwotnych bólów głowy zarówno u kobiet jak i mężczyzn. Najczęściej dotyczy kobiet w wieku 20 - 40 lat. W zależności od badanej populacji kobiety chorują 2 - 3 razy częściej. Badania wskazują, że średnio w ciągu 12 miesięcy bóle głowy w przebiegu migreny występują u 11,5% populacji, a dodatkowo bóle głowy prawdopodobnie w przebiegu migreny u kolejnych 7%, co łącznie daje niemal 1/5 całej populacji. Migrena z aurą dotyczy 4,4% osób (Merikangas KR 2013). Szacuje się, że na migrenę choruje ok. 18% kobiet i 7% mężczyzn, a u 1/3 z nich występuje migrena z aurą (Stovner L et al. 2007). Badania wskazują na zwiększone ryzyko udaru mózgu u chorych z migreną (Merikangas KR et al. 1997, Sacco S et al. 2014). Jest wiele hipotez dotyczących tej zależności. Pod uwagę bierze się skurcz naczyń, uszkodzenie śródbłonna, zaburzenia agregacji płytek krwi, stany nadkrzepliwości, czy zjawisko szerzenia się tzw. depresji korowej (Harriott AM et al. 2015, Pietrobon D et al. 2013). W metaanalizie opublikowanej w 2005 roku czternastu badań obserwacyjnych stwierdzono, że ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu u osób chorujących na migrenę jest dwukrotnie większe. Nieco wyższe jest u osób z postacią migreny przebiegającej z aurą (RR 2,27), (Etminan M et al. 2005). Podobne dane uzyskano z metaanalizy opublikowanej w 2010 roku obejmującej ponad 600 tysięcy pacjentów. W analizie brano pod uwagę badania, w których udział brały tylko kobiety oraz badania z udziałem kobiet i mężczyzn. Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu u osób obciążonych migreną było ponad 2-krotnie wyższe (OR 2,3) w porównaniu do osób bez migreny. W badaniach obejmujących tylko kobiety ryzyko to było nieco wyższe (OR 2,89). Porównano także ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu w przypadku rozpoznania migreny z aurą i migreny bez aury (OR 2,51 vs 1,29), (Spector JT et al. 2010). W innym badaniu stwierdzono, że u osób z migreną ryzyko udaru mózgu było wyższe u kobiet (RR 2,08) niż u mężczyzn (RR 1,37), poza tym bardziej zagrożone były osoby w wieku <45 lat (RR 2,6); przede wszystkim młode kobiety (RR 3,7), (Scher AI et al. 2010). Ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu u młodych kobiet obciążonych migreną z aurą dodatkowo wzrasta w sytuacji jednoczesnego palenia papierosów i stosowania antykoncepcji hormonalnej. Jednoczesne współwystępowanie tych 3 czynników zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu nawet 9-krotnie (MacClellan LR et al. 2007, Schürks M et al. 2009). Antykoncepcja hormonalna nie

powinna być stosowana u kobiet obciążonych migreną z aurą i innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub w przypadku wrodzonej lub nabytej trombofilii (Sacco S et al. 2012). Leki przeciw płytkowe i przeciwzkrzepowe nie są rekomendowane w profilaktyce pierwotnej udaru mózgu u osób z migreną chyba, że wystąpią inne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wymagających takiego postępowania (Sacco S et al. 2014).

6. ZAPALENIE NACZYŃ JAKO PRZYCZYNA UDARU MÓZGU.

Zajęcie naczyń mózgowych występuje zarówno w pierwotnym zapaleniu naczyń (olbrzymiokomórkowe zapalenie naczyń, guzkowe zapalenie naczyń, choroba Takayasu, choroba Kawasaki, zespół Churg-Straussa, ziarniniak Wegenera i izolowane zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego) oraz w zapaleniu naczyń wtórnym do chorób tkanki łącznej (toczeń układowy, mieszana choroba tkanki łącznej, zespół Sjogrena), chorobie Behcet'a i w przebiegu choroby zakaźnych (neuroborelioza, kiła układu nerwowego). Zapalenie naczyń jest schorzeniem rzadkim. Szacuje się, że roczna zapadalność (z wyjątkiem olbrzymiokomórkowego zapalenia naczyń) wynosi ok. 30-50 przypadków/milion osób. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic jest najczęstszym pierwotnym zapaleniem naczyń (20 przypadków /100 tys. osób w wieku >50lat).

Zapalenie naczyń jest jedną z rzadszych przyczyn udaru mózgu, nawet w populacji osób młodych. U osób poniżej 50 r.ż. odpowiada za ok. 3% udarów niedokrwiennych mózgu, w populacji poniżej 45 r.ż. za ok.5%. Objawy kliniczne zapalenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego często są niespecyficzne. Obejmują: bóle głowy, zaburzenia psychiatryczne, objawy encefalopatii, otępienie, porażenie nerwów czaszkowych, napady padaczkowe i objawy udaru mózgu. Jeśli zapalenie naczyń obejmuje inne narządy stwierdzamy objawy ich uszkodzenia oraz objawy ogólnoustrojowe (gorączka, spadek masy ciała). Objawy neurologiczne mogą być zarówno pierwszą manifestacją uogólnionego zapalenia naczyń jak i występować w dalszym przebiegu choroby podstawowej. Wg Ferro pierwotne zapalenia naczyń dzielimy w zależności od wielkości zajętych naczyń. Zajęcie naczyń ośrodkowego układu nerwowego o dużej średnicy stwierdzamy w olbrzymiokomórkowym zapaleniu naczyń, pierwotnym zapaleniu naczyń ośrodkowego układu nerwowego oraz chorobie Takayasu.

Naczynia średniego kalibru zajęte są w guzkowym zapaleniu naczyń i chorobie Kawasaki, natomiast naczynia o małej średnicy w zespole Churg-Straussa, ziarniniaku Wegenera. Średnica zmienionych zapalnie naczyń jest istotna przy wyborze metod diagnostycznych (obrazowanie TK/MRI, angiografia klasyczna, biopsja narządów) oraz leczniczych. Duże naczynia najlepiej odpowiadają na sterydoterapię, małe naczynia na leczenie immunosupresyjne. Choroba Takayasu jest typowym pierwotnym zapaleniem naczyń u młodych kobiet natomiast olbrzymiokomórkowe zapalenie naczyń częściej występuje u kobiet w starszym wieku (Ferro JM

1998). Dokładne omówienie tego zagadnienia wykracza poza temat pracy ale w codziennej praktyce powinniśmy pamiętać o tej przyczynie udaru mózgu u kobiet i mężczyzn.

7. SPECYFICZNE DLA KOBIET CZYNNIKI RYZYKA UDARU MÓZGU.

Rozważając różnice dotyczące etiologii udaru mózgu u kobiet i mężczyzn, nie możemy pominąć specyficznych dla płci żeńskiej czynników ryzyka udaru mózgu. Dotyczy to przede wszystkim udarów mózgu związanych z okresem ciąży i porodu i stosowaniem antykoncepcji hormonalnej. Duża metaanaliza badań dotyczących tego zagadnienia została opublikowana w 2017r. (Poorthuis MH et al. 2017). Zalecenia dotyczące prewencji udaru mózgu uwzględniające różnice dotyczące kobiet po raz pierwszy zostały opublikowane dopiero w 2014r. (Bushnell C et al. 2014).

7.1. Udar mózgu w ciąży

Udar mózgu u kobiet w wieku rozrodczym występuje bardzo rzadko. Jednak w okresie ciąży, zwłaszcza w III trymestrze, a przede wszystkim w okresie okołoporodowym i wczesnej fazie porodu ryzyko udaru niedokrwiennego, krwotocznego oraz udaru żylnego znacząco wzrasta (Miller EC et al. 2016, Kittner SJ et al. 1996). W odróżnieniu od typowego rozkładu częstości występowania udaru niedokrwiennego, krwotocznego i krwawienia podpajęczynówkowego w ogólnej populacji, w udarach maczynnych (okres ciąży i porodu) nawet do 66% rozpoznaje się zmiany krwotoczne (krwawienie śródmózgowe i podpajęczynówkowe), (Swartz RH et al. 2017). Badania pokazują, że częstość występowania różnych typów udaru mózgu u kobiet w tym okresie wynosi między 25 a 34 na 100 tysięcy porodów, podczas gdy u kobiet w wieku 15-45 lat, które nie są w ciąży, zapadalność na udar mózgu szacuje się na 11/100 tysięcy. Okres ciąży i porodu wiąże się więc z około 3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru mózgu (Jaigobin C et al. 2000, James AH et al. 2005, Kittner SJ et al. 1996, Gear KE et al. 2013, Swartz RH et al. 2017). Niektóre badania wskazują, że okres okołoporodowy zwiększa ryzyko względne udaru niedokrwiennego mózgu 34-krotnie a udaru krwotocznego 95-krotnie, natomiast w okresie porodu odpowiednio 8 i 12-krotnie (Salonen Ros H et al. 2001). Następstwa udaru mózgu są najczęstszą przyczyną niepełnosprawności związanej z okresem ciąży i porodu. W ostatnich latach dane pokazują niepokojący wzrost liczby zgonów u ciężarnych, także w następstwie udarów mózgu (Mann S et al. 2018, Lappin JM et al. 2018). Dane epidemiologiczne ze Stanów Zjednoczonych, pokazują że na przestrzeni lat 1994/1995, a 2006/2007 zapadalność na udar mózgu w okresie porodu wzrosła o 47%, a w okresie porodu o 83% (Kuklina EV et al. 2011). Potwierdzają to dane kanadyjskie gdzie zapadalność na udar mózgu okresie ciąży i porodu wzrosła z 10,8/100 tysięcy porodów w latach 2004-2004 do 16,6/100 tysięcy porodów w latach 2015-2016 (Liu S et al. 2019). Cięża zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu z powodu zachodzących zmian fizjologicznych w organizmie

kobiety. Zmiany hemodynamiczne obejmują niedokrwistość z hemodylucji, hiperwolemię, obniżenie oporu naczyniowego, spadek ciśnienia tętniczego, zwiększony zastój żylny. Zmiany w budowie naczyń wiążą się z obniżeniem zawartości kolagenu i elastyny i prowadzą do zwiększenia sztywności naczyń. Zaburzenia funkcji śródbłonna naczyń prowadzące do zmniejszenia szczelności śródbłonna i wtórnego obrzęku naczyniowego. Najistotniejsze zmiany zachodzą jednak w układzie krzepnięcia. Stan nadkrzepliwości w okresie ciąży wynika ze wzrostu czynników krzepnięcia o aktywności prozakrzepowej: czynnik I, VII, VIII, IX, X, XII i XIII oraz obniżenia inhibitorów czynników krzepnięcia: antytrombina III, białko S, białko C. Zmiany najbardziej wyrażone są w trzecim trymestrze ciąży i ustępują w ciągu 3 tygodni po porodzie (Gear KE et al. 2013).

Dodatkowe czynniki ryzyka zwiększające ryzyko udaru mózgu u kobiet w okresie ciąży i połogu to starszy wiek matki, współistnienie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, chorób serca, trombocytopenii, anemii sierpowatokrwinkowej, nikotynizmu, tocznia układowego, migreny, aktywnego zakażenia oraz komplikacje w przebiegu porodu (James AH et al. 2005, Miller EC et al. 2017). Także cięcie cesarskie zwiększa ryzyko udaru mózgu od 3 do 12 razy w okresie połogu (Lin SY et al. 2008). Rzadkie przyczyny udaru mózgu w przebiegu ciąży obejmują kardiomiopatię połogową, zatorowość płynem owodniowym lub zatory gazowe poprzez naczynia żyłne macicy w następstwie odklejenia łożyska. Stan przedrzucawkowy (nowo występujące nadciśnienie tętnicze u ciężarnej oraz proteinuria) i rzucawkowy (dołączenie się napadów padaczkowych) jest jedną z najczęstszych przyczyn udaru mózgu u kobiet ciężarnych. Badania wskazują, że łącznie oba schorzenia są przyczyną 11 - 48% udarów mózgu u kobiet ciężarnych (Razmara A et al. 2014, Kittner SJ et al. 1996). Stan przedrzucawkowy występuje u ok. 2,1 % ciężarnych, stan rzucawkowy u 0,3% (Abalos E et al. 2014). Badania przeprowadzone w Europie i Ameryce wskazują na 2-krotny wzrost ryzyka udaru mózgu u kobiet ze stanem przedrzucawkowym i rzucawką oraz 5-krotny wzrost ryzyka udaru mózgu w przypadku, gdy stan przedrzucawkowy lub rzucawka występują poniżej 32 tygodnia ciąży (McDonald SD et al. 2008). W analizie z 2005 roku stwierdzono, że stan przedrzucawkowy zwiększa 4-krotnie ryzyko wystąpienia udaru mózgu w ciąży (James AH et al. 2005). Patofizjologia schorzenia związana jest z hipoperfuzją łożyska w następstwie nieprawidłowego rozwoju jego naczyń. Prowadzi to do nadwrażliwości układu naczyniowego na czynniki o działaniu wazokonstrykcyjnym (angiotensyna I) co skutkuje uogólnionym zwiększeniem oporu naczyniowego, rozwojem nadciśnienia tętniczego i hipoperfuzją narządów obwodowych. W ośrodkowym układzie nerwowym uszkodzenie funkcji śródbłonna i wzrost przepuszczalności błony wewnętrznej prowadzi do zaburzeń autoregulacji naczyń mózgowych i rozwoju obrzęku mózgu (Kraici IM et al. 2014). Hipoperfuzja i obrzęk mózgu najczęściej obejmują istotę białą podkorową płatów potylicznych w zakresie unaczynienia tętnic tylnych mózgu. Mówimy wówczas o zespole odwracalnej tylnej encefalopatii (posterior reversible encephalopathy syndrome PRES). Wynika to najprawdopodobniej z niskiej gęstości receptorów układu współczulnego w krążeniu tylnym

(Beausang-Linder M et al. 1981). Uważa się, że u ponad 95% kobiet z rzucawką rozwinię się zespół PRES (Brewer J et al. 2013, Singhal AB et al. 2011, Fugate JE et al. 2015). Encefalopatia nadciśnieniowa może być także przyczyną rozwoju poporodowej angiopatii naczyń mózgowych, określanej, jako jedna z form zespołu odwracalnej wazokonstrykcji naczyń mózgowych (RCVS). W przebiegu RCVS dochodzi do zmiany napięcia ścian dużych i średnich tętnic wewnątrzczaszkowych prowadzące do ich skurczu. Kliniczna manifestacja zespołu obejmuje piorunujące bóle głowy oraz objawy ogniskowego uszkodzenia OUN (Ducros A et al. 2010, Anzola GP et al. 2017). Część badaczy uważa jednak, że RCVS występuje tylko u kobiet po porodzie, u których nie wystąpił stan przedrzucawkowy i rzucawkowy. Uznają angiopatię poporodową, jako odrębne schorzenie (Calabrese LH et al. 2007). Prawdopodobnie mamy do czynienia z nakładaniem obu tych zespołów. Przy czym ostateczne leczenie stanu rzucawkowego to jak najszybsze rozwiązanie ciąży. W przypadku zespołu PRES obserwujemy ustąpienie objawów klinicznych w ciągu kilku dni, a zmian w obrazowaniu MRI w ciągu kilku tygodni. W zespole RCVS do ustąpienia typowych zmian w badaniu angiograficznym (wielogniskowe zwężenie tętnic mózgowych o dużej i średniej średnicy) dochodzi w ciągu 4-6 tygodni (Razmara A et al. 2014, Grear KE et al. 2013). Co istotniejsze badania wskazują, że przebycie choroby nadciśnieniowej w ciąży (nadciśnienie ciężarnej, stan przedrzucawkowy lub rzucawka) zwiększa ryzyko względne udaru niedokrwiennego w przyszłości niemal 2-krotnie a udaru krwotocznego nawet 5-krotnie (Poorthuis MH et al. 2017). Ostatnio opublikowane badania wskazują, że w tej grupie kobiet ryzyko to istotnie wzrasta po 60 r.ż ale także w wieku <60 r.ż w grupie kobiet które nie stosowały kwasu acetylosalicylowego. Dalsze badania są konieczne aby ustalić jakie postępowanie w profilaktyce pierwotnej może przyczynić się do redukcji ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu w tej grupie pacjentów (Miller EC et al. 2019).

Udar mózgu w przebiegu ciąży wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy zatok żylnych mózgowia (CVT). CVT może odpowiadać za 6 - 64% udarów mózgu w przebiegu ciąży i połogu (Liang CC et al. 2006, Kashkoush AI et al. 2017). Postępowanie w udarze mózgu u kobiet wymaga współpracy neurologa i ginekologa i ukierunkowane jest przede wszystkim na zapewnienie bezpieczeństwa matki i dziecka (Ladhani NNN et al. 2018, Powers WJ et al. 2018). Leczenie trombolityczne udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet w ciąży wiąże się przede wszystkim z obawą o bezpieczeństwo takiego postępowania. Powikłania krwotoczne mogą obejmować krwawienie do łożyska, wtórne odklejenie łożyska, obumarcie płodu lub przedwczesny poród. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że cząsteczka rtPA nie przechodzi przez łożysko i najpewniej nie ma właściwości teratogennych (De Keyser J et al. 2007). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia trombolitycznego u kobiet w ciąży pochodzą z opisów przypadków dostępnych w literaturze. Dożylne leczenie rtPA jest generalnie korzystne dla matki i płodu, mimo zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych, wśród których najczęściej

obserwowano bezobjawowe wtórne ukrwotoczenie udaru niedokrwiennego. Z tego powodu uważa się, że sama ciąża nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania dożylnego leczenia alteplazą w udarze niedokrwiennym mózgu zagrażającym ciężką niepełnosprawnością ciężarnej (Wiese KM et al. 2006, Mantoan Ritter L et al. 2014, Tversky S et al. 2016, Landais A et al. 2018). Ostatnie doniesienia wskazują, że ciąża nie jest przeciwwskazaniem do przeprowadzenia zabiegu trombektomii mechanicznej w przypadku niedrożności dużego naczynia wewnątrzczaszkowego (Ladhani NNN et al. 2018, Shah SS et al. 2018). W profilaktyce wtórnej udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet w ciąży, zgodnie z zaleceniami AHA/ASA stosuje się heparynę niefrakcjonowaną lub heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej w pierwszym trymestrze ciąży, a następnie niską dawkę kwasu acetylosalicylowego w drugim i trzecim trymestrze. (Furie KL et al. 2010).

7.2. Zespół hiperstymulacji jajników.

Inną szczególną sytuacją u kobiet, w której może wystąpić udar mózgu, jest zespół hiperstymulacji jajników (ovarian hyperstimulation syndrome- OHSS). OHSS jest rzadkim, ale potencjalnie śmiertelnym powikłaniem indukcji owulacji stosowanej w leczeniu niepłodności oraz w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego. Szacuje się, że zespół w postaci łagodnej występuje w przebiegu 5-10% cykli kontrolowanej stymulacji jajników, w postaci umiarkowanej w 2-4%, postać ciężka występuje w 0,1-0,5% (Mor YS et al. 2014). Zespół charakteryzuje się powiększeniem jajników, wodobrzuszem, hipowolemią, hipotonią, wzrostem hematokrytu, obecnością zaburzeń elektrolitowych. W wyniku zwiększonej przepuszczalności śródbłonna naczyń dochodzi do przemieszczenia płynów z przedziału naczyniowego do tzw. przestrzeni trzeciej (otrzewna, jama opłucnej, osierdzie). Zaburzenie triady Virchowa oraz nadmierna aktywacja jednocześnie układu krzepnięcia i fibrynolizy prowadzi do występowania zakrzepów w układzie żylnym (najczęściej żyły szyjne, podobojczykowe, pachowe) i zatorów w układzie tętnicznym (głównie naczyń mózgowych) (Jóźwik M 2012).

W 2010 roku badacze z Węgier wykazali dużą skuteczność małych dawek kwasu acetylosalicylowego w zapobieganiu OHSS u kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników (Várnagy A et al. 2010). Metaanaliza badań obserwacyjnych w zapłodnieniu pozaustrojowym wykazała, że stosowanie heparyny dodatkowo zwiększało wskaźnik uzyskanych ciąż w porównaniu z placebo (Seshadri S et al. 2012).

Postępowanie w przypadku powikłań zakrzepowo - zatorowych w przebiegu OHSS obejmuje leczenie przeciwzakrzepowe (heparyna niefrakcjonowana, heparyna drobnocząsteczkowa, doustne antykoagulanty), w przypadku udaru niedokrwiennego mózgu także leczenie trombolityczne (dożylnie, dotętnicze) oraz postępowanie ogólnoustrojowe mające doprowadzić do wyrównania zaburzeń hemodynamicznych (Mor YS et al. 2014).

7.3. Antykoncepcja hormonalna

Doustna antykoncepcja hormonalna dwuskładnikowa (estrogeny i progestageny) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu. Uważa się, że w stosunku do kobiet, która nie stosuje antykoncepcji hormonalnej zapadalność na udar mózgu jest większa nawet 2 krotnie (Lidegaard Ø et al. 2012). U kobiet młodych, zdrowych, bez współistniejących czynników ryzyka chorób naczyniowych, ryzyko to określa się, jako bardzo niskie i jest ono uzależnione od dawki estrogenów (Gillum LA et al. 2000). U kobiet powyżej 35 r.ż., obciążonych nadciśnieniem tętniczym, nikotynizmem, cukrzycą, hiperlipidemią, trombofilią, stosowanie antykoncepcji hormonalnej wiąże się ze znacznie większym ryzykiem powikłań, za które odpowiada generacja składowej progestagenowej środka antykoncepcyjnego oraz całkowita dawka składowej estrogenowej (Allais G et al. 2009). Ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących doustną antykoncepcję hormonalną zależne jest przede wszystkim od wieku. U kobiet w wieku 15 -19 lat szacuje się, że wynosi 3,4/100 tyś. U kobiet w wieku okołomenopauzalnym stosujących hormonalną terapię zastępczą wzrasta do 64,4/100 tyś. (Lidegaard Ø et al. 2012). Zgodnie z zaleceniami WHO, migrena z aurą jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania doustnej dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej w każdym wieku (Altshuler AL et al. 2015). Antykoncepcja hormonalna jednoskładnikowa (tylko progestogen) uznawana jest za znacznie bezpieczniejszą. W metaanalizie z 2009 roku stwierdzono, że nie zwiększa ona ryzyka udaru mózgu u kobiet i może być bezpiecznie stosowana u kobiet z migreną (Chakhtoura Z et al. 2009).

8. ESTROGENY I ICH ZNACZENIE DLA CHOROÓB NACZYNIOWYCH U KOBIET.

Oceniając różnice dotyczące udaru mózgu u kobiet i mężczyzn nie sposób jest pominąć roli hormonów płciowych. Uważa się, że okres menopauzy u kobiet, związany ze spadkiem głównie poziomu estrogenów, odpowiada za nagły wzrost zapadalności na udar mózgu u kobiet ok. 65r.ż. Wysoki poziom estradiolu u kobiet w okresie przedmenopauzalnym stanowi zaś istotny czynnik ochronny dla udaru mózgu u kobiet (Krause DN et al. 2006). W badaniach nad wpływem hormonów płciowych na układ krążenia u człowieka wykazano, że estrogeny w przeciwieństwie do testosteronu mają potencjalnie korzystny wpływ na funkcje śródbłonna przyczyniając się do rozszerzenia naczyń i poprawy przepływu krwi (Krause DN et al. 2006). Estrogeny wiążą się z receptorami śródbłonna i komórek mięśni gładkich naczyń ułatwiając rozszerzenie naczyń m.in. w mechanizmie zależnym od syntetazy tlenu azotu czy cyklooksygenazy (Geary GG et al. 2000). Wykazano, że u kobiet w okresie przedmenopauzalnym w trakcie udaru niedokrwienego mózgu przepływ krwi w tkance mózgowej jest znacznie lepszy niż u mężczyzn i prowadzi do powstania

mniejszego ogniska zawałowego (Krause DN et al. 2006). Ponadto, estrogeny wykazują działanie przeciwzapalne, które może być modulowane przez antyoksydanty i procesy apoptozy (McCullough LD et al. 2003). Zwraca się też uwagę na aktywność antyoksydacyjną samej cząsteczki lub jej korzystny wpływ na funkcje mitochondriów i hamowanie uwalniania cytochromu C (Wilson ME et al. 2013) i tym samym udział w zapobieganiu śmierci komórkowej. Receptory hormonów płciowych mogą bowiem działać jako czynniki transkrypcyjne regulujące aktywność wybranych genów np. anty-apoptycznego genu bcl-2. Estradiol zapobiega obniżeniu ekspresji genu bcl-2. W komórkach hipokampa stwierdzono z kolei zwiększoną ekspresję genu Bcl-xL, który hamuje pro-apoptyczną funkcję genu Bax, powstawanie wolnych rodników i aktywność proteazy cysteinowej (Dubal DB et al. 1999). Na podstawie tych informacji można wnioskować, że endogenne estrogeny u kobiety są dodatkowym, specyficznym dla płci, czynnikiem protekcyjnym udaru mózgu. Zakładano więc, że egzogenne żeńskie hormony płciowe mogą być istotnym czynnikiem neuroprotekcyjnym w udarze niedokrwiennym mózgu (Roof RL et al. 2000, Hurn PD et al. 2000). Stosowanie hormonów płciowych u kobiet było badane w kontekście profilaktyki chorób sercowo - naczyniowych. Duże, randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem hormonalnej terapii zastępczej nie potwierdziły jednak korzyści z takiego postępowania. W badaniu HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) u ok. 2,7 tysiąca kobiet po menopauzie, poniżej 80 r.ż., z rozpoznaną chorobą wieńcową, po 4 letniej obserwacji nie potwierdzono redukcji ryzyka zdarzeń sercowo - naczyniowych. W pierwszym roku terapii obserwowano wyraźny trend w kierunku zwiększenia zdarzeń sercowo - naczyniowych w grupie kobiet otrzymujących terapię hormonalną z zastosowaniem estrogenów i progesteronu. Ponadto zdecydowanie częściej w tej grupie chorych wystąpiła zakrzepica naczyń żylnych i schorzenia pęcherzyka żółciowego. Hormonalna terapia zastępcza nie może więc być stosowana w profilaktyce wtórnej chorób sercowo-naczyniowych (Hulley S et al. 1998). Podobne dane dotyczą stosowania egzogennych hormonów w profilaktyce wtórnej udaru niedokrwiennego mózgu. W badaniu WEST (Women Estrogen Stroke Trial) stosowanie estrogenów w obserwacji niemal 3 - letniej nie zmniejszyło ryzyko kolejnego udaru mózgu u kobiet po menopauzie z przebyłym wcześniej udarem mózgu lub incydentem TIA. Stwierdzono, że kobiety, które otrzymywały estradiol miały znacznie większe ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu (RR 2,9), a w przypadku udaru nie zakończonego zgonem, były to udary przebiegające z większym deficytem neurologicznym (Viscoli CM et al. 2001). Badanie kliniczne WHI (Women's Health Initiative), obejmujące ponad 16 tysięcy kobiet, zostało przedwcześnie zakończone z powodu większej ilości udarów mózgu w grupie stosującej podwójną hormonalną terapię zastępczą (1,8% vs 1,3%). Dotyczyło to wszystkich grup wiekowych, było niezależne od wyjściowych czynników ryzyka chorób naczyniowych w obu grupach (nadciśnienie tętnicze, dodatni wywiad w kierunku choroby wieńcowej), wcześniejszego stosowania hormonów, statyn czy kwasu acetylosalicylowego (Wassertheil-Smoller S et al. 2003). Hormonalna terapia

zastępcza nie znalazła zastosowania w profilaktyce pierwotnej i wtórnej udaru mózgu u kobiet. Ponowna analiza wyników badania WHI uwzględniła czas, który upłynął od rozpoznania menopauzy do włączenia hormonalnej terapii zastępczej. Jeśli terapię hormonalną włączono w krótkim okresie od wystąpienia menopauzy (< 5 lat) to wówczas obserwowano pozytywny trend w kierunku redukcji ryzyka choroby wieńcowej, nie dotyczyło to jednak udaru mózgu (Roussouw JE et al. 2007). W dalszej analizie badanej populacji WHI (obserwacja po zakończeniu interwencji) w 2017 roku stwierdzono, że HTZ nie zwiększała ogólnego ryzyka zgonu w tym z powodu zdarzeń sercowo - naczyniowych i nowotworów u kobiet podczas skumulowanej 18 letniej obserwacji (Manson JE et al. 2017). W badaniu obserwacyjnym w populacji szwedzkiej obejmującym ponad 88 tysięcy kobiet stwierdzono, że wczesne zastosowanie HTZ (w okresie 0-5 lat od menopauzy) nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka udaru mózgu niezależnie od drogi podania, typu aktywnego składnika i czasu trwania terapii. Wyniki wskazywały, że wczesne włączenie HTZ związane było obniżeniem ryzyka zarówno udaru niedokrwinnego jak i krwotocznego natomiast późne włączenie HTZ z zastosowaniem skoniugowanych estrogenów końskich jako jedynego składnika zwiększało to ryzyko (Carrasquilla GD et al. 2017). Ostatnie zalecenia mówią, że prawdopodobnie u kobiet poniżej 60 r.ż zastosowanie HTZ (jednoskładnikowej) może w znaczny sposób poprawić jakość życia wpływając na zmniejszenie objawów menopauzy i złamań osteoporotycznych jednocześnie redukując ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych i zgonów odległych (Lobo RA et al. 2017).

9. LECZENIE TROMBOLITYCZNE W UDARZE NIEDOKRWIENNYM MÓZGU

Terapia trombolityczna w ostrej fazie udaru mózgu po raz pierwszy została zastosowana w sierpniu 1991 roku. W pierwotnie zaprojektowanym badaniu klinicznym (ATLANTIS) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alteplazy podawanej dożylnie w oknie czasowym 6 godzinnym. W 1993 roku rekrutacja do badania została wstrzymana po analizie danych pacjentów leczonych w oknie 5 -6 godzinnym. Dalsza część badania (ATLANTIS B) była już prowadzona tylko w oknie 0-5 godzin. Szczegółowa odrębna analiza pierwotnej grupy badania (ATLANTIS A) została przedstawiona dopiero po zakończeniu dalszej jego części w 1999 roku. W pierwotnej grupie badania (część A) 15% chorych było w oknie czasowym < 3 godzin, a 32% stanowili chorzy leczeni w oknie 5-6 godzin; w tej grupie odnotowano istotny wzrost częstości występowania objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego: 10% w grupie rt-Pa vs 0% w grupie placebo oraz istotny wzrost 90 dniowej śmiertelności 23% vs 7% (Clark WM et al. 2000). Ostatecznie dożylnie leczenie rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu rt-PA zostało zatwierdzone do leczenia ostrej fazy udaru mózgu (w oknie 3 - godzinnym) w Stanach Zjednoczonych przez FDA (US Food and Drug Administration) w 1996 roku na podstawie wyników badania klinicznego

NINDS rt-PA Trial 1. Pacjenci zrandomizowani do ramienia leczenia rt-PA mieli 30% większe prawdopodobieństwo uzyskania dobrego efektu leczenia (minimalne niesprawność lub brak niesprawności) ocenianej 3 i 12 miesięcy po zastosowaniu rt-PA w porównaniu do grupy pacjentów w ramieniu z placebo, chociaż nie wykazano istotnej różnicy dotyczącej wskaźnika śmiertelności między dwoma ramionami. Zarówno w grupie leczonej rt-Pa jak i w grupie placebo kobiety stanowiły ok. 40% pacjentów (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995).

Analiza post hoc badania NINDS wykazała, że pacjenci leczeni rt-Pa mieli 4-krotnie większą szansę na pełne wycofanie deficytu neurologicznego (w skali NIH= 0 pkt.) w ciągu 24 godzin od początku leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej (11,5% vs 2,6%) (Lyden P et al. 2001). Niezależnie od długości okna czasowego leczenia trombolitycznego musimy pamiętać, że im wcześniej zastosujemy leczenie tym większe mamy szanse na dobry efekt leczenia. Przedstawia to wykres zależności korzyści z leczenia w stosunku do narastającego czasu od wystąpienia objawów udaru mózgu do podania leku (onset-to-treatment time), (Marler JR et al. 2000). W zbiorczej analizie 8 badań klinicznych z zastosowaniem alteplazy oceniono zależność między czasem od podania leczenia, a korzystnym wynikiem w skali mRS (0-1pkt.) w okresie 3 miesięcy od wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Analizie poddano 3670 pacjentów: 1850 w grupie z alteplazą i 1820 w grupie z placebo. Maksymalne okno wynosiło 360 min (6 godzin). W grupie leczonej w oknie czasowym 0-90 minut dobry efekt leczenia był najwyższy (OR= 2,55), w oknie 91-180 minut OR=1,64; w przedziale 181-270 minut OR=1,22. W oknie 271-360 minut stwierdzono tylko przewagę na korzyść grupy leczonej aktywnie. Wraz z wydłużaniem czasu do podania alteplazy obserwowano wzrost śmiertelności. Odpowiednio w przedziałach czasowych 0-90 minut, 91-180minut, 181-270 minut i 271-360 minut skorygowany wskaźnik ryzyka śmiertelności wyniósł: 0,78; 1,13; 1,22 i 1,49. Istotne krwawienia śródmiażdżowe odnotowano u 5,2% pacjentów leczonych alteplazą i u 1,0% w grupie z placebo, przy czym nie stwierdzono zależności między czasem zachorowania a rozpoczęciem leczenia (Lees KR et al. 2010). Kolejne doniesienia, wykazały także skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dożylniej trombolizy poza wymogami badania klinicznego. Czynnikiem ograniczającym szerokie stosowanie leczenia było wąskie, 3 godzinne okno czasowe oraz liczne przeciwwskazania do leczenia rt-PA wynikające z możliwych działań niepożądanych.

W badaniu obserwacyjnym rejestru SITS-MOST, prowadzonym zgodnie z wymogami rejestracyjnymi Unii Europejskiej, oceniano bezpieczeństwo stosowania leczenia trombolitycznego w porównaniu do grupy kontrolnej zrandomizowanych badań klinicznych w oknie czasowym 3 godzin. Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe w pierwszych 24 godzinach wg definicji protokołu badania wystąpiło u 1,7% pacjentów; w 7 dobie wg definicji Cochrane objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe stwierdzono u 7,3% pacjentów z rejestru SITS-MOST w

porównaniu do 8,6% w grupie kontrolnej; śmiertelność po 3 miesiącach wyniosła odpowiednio 11,3% vs 17,3%. Badanie potwierdziło bezpieczeństwo leczenia trombolitycznego w codziennej praktyce lekarskiej, poza wymogami badania klinicznego (Wahlgren N et al. 2007). Jednocześnie podjęto działania oceniające możliwość wydłużenia okna terapeutycznego w dożylnym leczeniu trombolitycznym. W zbiorczej analizie 275 pacjentów leczonych trombolitycznie w przeprowadzonych wcześniej badaniach klinicznych (ATLANTIS, ECASS, NINADS) w oknie czasowym do 6 godzin, wykazano możliwe korzyści z leczenia rt-Pa w grupie pacjentów leczonych do 4,5 godziny od wystąpienia pierwszych objawów udaru niedokrwiennego mózgu (Hacke W et al. 2004). W przeprowadzonym w Europie badaniu ECASS III, w którym zrandomizowano 821 pacjentów w oknie terapeutycznym 3-4,5 godziny, dobry wynik leczenia (oceniany w skali mRS na 0-1 pkt.) uzyskało 52,4% pacjentów leczonych aktywnie i 45,2% w grupie placebo. Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło u 2,4 % leczonych rt-PA i u 0,2% w grupie kontrolnej (Hacke W et al. 2008). W ponownej analizie 9 badań randomizowanych badań klinicznych podkreślono, że korzyści z leczenia trombolitycznego w oknie czasowym do 4,5 godziny od początku objawów są tym większe im szybciej rozpocznie się leczenie. Na tą zależność nie wpływa istotnie ani wiek pacjenta w momencie zachorowania ani ciężkość udaru mózgu. Całkowity zysk netto na korzyść leczenia trombolitycznego oszacowano na 55 osób na 1000 leczonych (Lees KR et al. 2016, Emberson J et al 2014).

W krajach Unii Europejskiej lista wskazań i przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu oparta jest na oryginalnych kryteriach włączenia i wyłączenia stosowanych w badaniu klinicznym NINDS. Wyniki badań ECASS III i IST-3 spowodowały, że w większości krajów europejskich dożylnie leczenie trombolityczne stosuje się w oknie terapeutycznym 4,5 godziny; dopuszczalne jest także leczenie u pacjentów w wieku powyżej 80 lat.

W większości krajów opracowywane są cyklicznie wytyczne dotyczące stosowania leczenia trombolitycznego w udarze niedokrwinnym mózgu, gdzie uwzględniane są najnowsze wyniki badań randomizowanych, obserwacyjnych, opinie ekspertów w celu jak najlepszego wypracowywania metod stosowania leczenia swoistego jakim jest leczenie trombolityczne. Najnowsze polskie wytyczne, w których zawarte są wskazania i przeciwwskazania do trombolizy dożylniej pochodzą z 2019 roku; biorą one pod uwagę informacje pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), jak również wyniki najnowszych randomizowanych badań i informacje z wytycznych wiodących towarzystw naukowych jak ASA/AHA czy ESO, gdzie wskazania do podawania alteplazy są zazwyczaj szersze niż w ChPL-u z 2018r. (www.boehringer-ingenheim.pl/sites/pl/files/documents/poland_pdf/chpl_actilyse_10_mg_20180227.pdf).

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego dotyczące postępowania w ostrej fazie w udaru niedokrwiennego mózgu, w tym leczenia trombolitycznego, podkreślają różnicę między aktualnym stanem wiedzy, a zapisami polskiej charakterystyki produktu leczniczego Actilyse. Poza ewidentnymi wskazaniami i przeciwwskazaniami do leczenia rt-PA wprowadzono kategorię sytuacji, w których indywidualnie należy rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia zarówno zastosowania jak i niezastosowania leczenia. Dotyczy to przede wszystkim czasu od zachorowania, wieku pacjenta, ciężkości zespołu neurologicznego, obecności wczesnych zmian niedokrwiennych w badaniach obrazowych, dotychczasowego leczenia przeciwplatekowego i przeciwkrzepliwego, wyników badań laboratoryjnych, przebytego udaru niedokrwiennego mózgu w okresie do 3 miesięcy, przebytego udaru mózgu i współistniejącej cukrzycy, przebytego krwawienia wewnątrzczaszkowego powyżej 3 miesięcy, przebytego dużego zabiegu chirurgicznego lub urazu w okresie 1-3 miesięcy, współistnienia obecności tętniaka mózgu (niepękniętego i przebytego krwawienia z pękniętego tętniaka) lub niektórych guzów mózgu i niepękniętych malformacji naczyniowych, aktywnej choroby wrzodowej żołądka/ dwunastnicy, retinopatii krwotocznej oraz okresu ciąży, porożu i menstruacji u kobiet (Wytyczne postępowania w udarze mózgu. Polskie Towarzystwo Neurologiczne. Polski Przegląd Neurologiczny, Tom 15, Supl. A (2019)).

Przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego wg CHPL:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakąkolwiek substancję pomocniczą. Podobnie jak innych leków o działaniu trombolitycznym, produktu leczniczego Actilyse nie należy stosować w przypadkach, gdy istnieje duże ryzyko krwawień, np.:

- istotne zaburzenia krzepliwości występujące obecnie lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy
- stwierdzona skaza krwotoczna
- skuteczne leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi np. warfaryną
- istniejące bądź świeżo przebyte ciężkie lub niebezpieczne krwawienia
- krwawienie śródczaszkowe w wywiadzie bądź podejrzenie wystąpienia krwawienia śródczaszkowego
- podejrzenie krwawienia podpajęczynówkowego lub stan po krwawieniu podpajęczynówkowym z powodu tętniaka
- uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (np. nowotwór, tętniak, operacja wewnątrz czaszki lub w obrębie kręgosłupa)
- świeżo przebyte (w ostatnich 10 dniach) zewnętrzny urazowy masaż serca, poród, świeże wkłucia do trudno dostępnych i trudnych do uciśnięcia naczyń (żył podobojczykowych lub szyjnych)
- ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze

- bakteryjne zapalenie wsierdza, zapalenie osierdza
- ostre zapalenie trzustki
- udokumentowana choroba wrzodowa żołądka lub jelit w ostatnich 3 miesiącach poprzedzających leczenie, żylaki przełyku, tętniak rozwarstwiający aorty, nieprawidłowości rozwoju tętnic i (lub) żył
- nowotwory ze zwiększonym ryzykiem krwawienia
- ciężkie choroby wątroby, w tym niewydolność wątroby, marskość wątroby, nadciśnienie wrotne (żylaki przełyku), czynne zapalenie wątroby
- ciężkie urazy lub duże zabiegi chirurgiczne przebyte w ostatnich 3 miesiącach.

Dodatkowe przeciwwskazania w ostrym udarze niedokrwiennym:

- wystąpienie objawów udaru niedokrwiennego wcześniej niż 4,5 godziny przed rozpoczęciem podawania Actilyse lub kiedy czas wystąpienia objawów nie jest znany i mógł wystąpić wcześniej niż 4,5 godziny przed rozpoczęciem podawania
- niewielkie nasilenie objawów neurologicznych lub szybkie zmniejszenie się nasilenia objawów neurologicznych tuż przed rozpoczęciem wlewu
- ciężki udar oceniony klinicznie (np. > 25 punktów w skali NIHSS) i (lub) za pomocą odpowiednich technik obrazowania
- drgawki w początkowej fazie udaru
- krwawienie śródczaszkowe stwierdzone za pomocą tomografii komputerowej
- objawy sugerujące krwawienie podpajęczynówkowe, nawet jeśli obraz z tomografu komputerowego jest prawidłowy
- podawanie heparyny w okresie 48 godzin poprzedzających początek udaru z przedłużonym czasem częściowo aktywowanej tromboplastyny (APTT)
- udar w wywiadzie ze współistniejącą cukrzycą
- udar przebyty w okresie ostatnich 3 miesięcy
- ilość płytek krwi poniżej 100 000/mm³
- ciśnienie skurczowe wyższe niż 185 mmHg lub rozkurczowe wyższe niż 110 mmHg lub leczenie agresywne (wlewy dożylnie) niezbędne do obniżenia ciśnienia do tych wartości
- stężenie glukozy we krwi mniejsze od 50 mg/dl lub większe niż 400 mg/dl (www.boehringer-ingenheim.pl/sites/pl/files/documents/poland_pdf_chpl_actilyse_20_mg_20180227.pdf)

Metaanaliza badań klinicznych dotyczących leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu opublikowana przez J.M Wardlaw w 2014 r. obejmowała 27 randomizowanych badań klinicznych, w których stosowano zarówno alteplazę, urokinazę, streptokinazę, prourokinazę oraz desmopletazę. W 4 badaniach stosowano leczenie dotętnnicze, w pozostałych dożylnie. U 70% badanych zastosowano leczenie dożylnie rt-Pa, a 16% z nich stanowiły osoby powyżej 80r.ż. We

wcześniejszych badaniach ta populacja chorych stanowiła tylko 0,5% badanych. W większości z tych badań leczenie trombolityczne stosowano do 6 godzin od wystąpienia objawów udaru mózgu. Analiza wykazała, że leczenie trombolityczne do 6 godzin prowadzi do zmniejszenia liczby zgonów i osób z niepełnosprawnością (mRS 3-6pkt.) po 3 i 6 miesiącach od leczenia (OR 0,85), przy czym dużo lepsze wyniki leczenia obserwowano w grupie osób leczonych do 3 godzin (OR 0,66). Efekt leczenia był korzystny pomimo zwiększonej liczby powikłań krwotocznych w postaci objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego (OR 3,75) i zwiększonej liczby zgonów we wczesnym okresie (7-10dni), (OR 1,69). Pacjenci w wieku powyżej 80 lat odnosili korzyści z leczenia podobnie jak osoby młodsze, zwłaszcza, jeśli leczenie zastosowano do 3 godzin. Nadal brak było pewnych danych dotyczących maksymalnego czasu, w którym można zastosować leczenie trombolityczne, postępowania u chorych z niewielkimi objawami udaru niedokrwiennego mózgu, strategii pozwalającej na zmniejszenie liczby wewnątrzczaszkowych powikłań krwotocznych i najlepszej praktyki w rutynowym stosowaniu leczenia trombolitycznego (Wardlaw JM et al. 2014).

W dodatkowej analizie badania IST-3 oceniano czy stosowanie rt-Pa w poszczególnych grupach pacjentów wiąże się z istotnie wysokim (nieakceptowalnym) ryzykiem powikłań krwotocznych lub brakiem skuteczności leczenia. Protokół badania obejmował 13 podgrup pacjentów. Oceniano znaczenie wieku, płci, czasu do randomizacji, podtypu udaru, migotania przedsionków, wczesnych objawów udaru w badaniach obrazowych, wcześniejszego stosowania leków przeciwplatekcyjnych, ciężkości udaru, wartości ciśnienia tętniczego w momencie randomizacji, doświadczenia ośrodka w leczeniu rt-Pa oraz fazę badania w odniesieniu do punktów końcowych: objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe i wczesna śmiertelność (do 7 doby) oraz stan funkcjonalny po 6 miesiącach. Po przeprowadzonej analizie nie stwierdzono, aby w którejkolwiek podgrupie należało unikać leczenia trombolitycznego. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali leczenie przeciwplatekowe mieli zwiększone ryzyko wystąpienia objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego, ale nie miało to istotnego wpływu na sprawność pacjentów po 6 miesiącach. Podkreślić należy, że badanie to było jednym z pierwszych dużych badań, w którym nie obowiązywał górny limit wieku (dotychczas 80 lat), uzyskano rekrutację dużej liczby kobiet (52% badanej populacji) oraz przeprowadzono ocenę wyników leczenia po 18 miesiącach (Lindley RI et al. 2015, IST-3 collaborative group 2013).

Badanie EPITHET było jednym z pierwszych badań, w którym zastosowano obrazowanie dyfuzji (DWI) i perfuzji (PWI) w badaniu rezonansu magnetycznego w ocenie wyników leczenia trombolitycznego w oknie czasowym 3 - 6 godzin. U 86% badanych potwierdzono obecność różnic wielkości ogniska niedokrwienia w obrazowaniu DWI i PWI (tzw. DWI/PWI mismatch). W grupie pacjentów leczonych alteplazą (40% kobiety) stwierdzono mniejszy wzrost objętości ogniska zawałowego oraz istotny wzrost uzyskanej reperfuzji co przekładało się na lepsze wyniki leczenia w tej grupie. Bardzo dobry efekt leczenia (mRS 0-1pkt.) uzyskano u 63% chorych, u których uzyskano reperfuzję w porównaniu do 32% w grupie bez potwierdzonej reperfuzji (Davis SM et

al. 2008). Wyniki badania WAKE-UP wskazały na możliwość zastosowania kryterium radiologicznego (DWI/FLAIR mismatch) w kwalifikacji do leczenia trombolitycznego u osób, u których czas zachorowania nie jest znany. Badanie zakończono przedwcześnie z powodu korzystnych wyników w grupie leczonej rt-PA. Po 90 dniach dobry efekt leczenia (mRS 0-1) uzyskano u 53,3% w grupie leczonej aktywnie i 41,8% w grupie placebo (OR 1,61; p=0,02); śmiertelność wyniosła odpowiednio 4,1% vs 1,2% a liczba objawowych krwotoków śródmózgowych wyniosła 2,0% vs 0,4% (Thomalla G et al. 2018). Dużą nadzieję wiąże się z oceną wydolności krążenia obocznego (Vagal A et al. 2018) i są prace w których wykazano, iż w przypadku wydolnego krążenia obocznego okno czasowe wydłuża się nie tylko dla leczenia inwazyjnego za pomocą trombektomii, ale także przy dożylnym podawaniu alteplazy nawet do 9 godzin od początku udaru. W badaniu australijskim ECASS-4 interwencji poddano pacjentów w oknie czasowym 4,5 - 9 godzin od początku objawów jeśli spełniali następujące kryteria: w skali NIHSS 4 – 26 pkt., wyjściowe mRS 0-1pkt, w badaniu MRI ognisko zawałowe <100 ml, stosunek obszaru hipoperfuzji do obszaru zawałowego >1,2 i obszar hipoperfuzji objętości min. 20ml (Amiri H et al. 2016). Badanie zostało zatrzymane przedwcześnie z powodu powolnej rekrutacji. Zrandomizowano 119 pacjentów (61 otrzymało alteplazę, 58 placebo) z planowanych 264. Średni czas podania rt-Pa wyniósł 7godz i 42min. Nie stwierdzono różnic w rozkładzie skali mRs po 90 dniach (OR alteplaza vs placebo 1,20; 95% CI; 0,63-2,27; P = 0.58). Stwierdzono tylko 1 objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe w grupie alteplazy. Nie stwierdzono istotnych różnic w śmiertelności po 90 dniach (11,5% vs 6,8%, p=0,53.), (Ringleb P et al. 2019). Trwające niemal równoległe badanie EXTEND w oknie 4,5-9godz. także zakończono przedwcześnie, ale z powodu opublikowania pozytywnych wyników badania Wake-Up (Thomalla G et al. 2018). Interwencji poddano 225 z planowanych 310 pacjentów; 113 otrzymało alteplazę, a 112 placebo. W grupie leczonej aktywnie bardzo dobry efekt leczenia (mRS 0 - 1) uzyskano u 40 pacjentów (35,4%), w grupie placebo u 33 pacjentów (29,5%), (RR 1,44; 95% CI 1,01- 2,06; P=0,04). Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe stwierdzono odpowiednio u 6,2% vs 0,9%. Zgon po 90 dniach odnotowano odpowiednio u 11,5% vs 8,9% i różnica nie była istotna statystycznie (RR 1,17; 95% CI, 0,57- 2,40; P=0,67), (Ma H et al. 2019). W metaanalizie obejmującej badania EXTEND, ECASS4-EXTEND i EPITHET wykazano, że w grupie leczonej rt-Pa bardzo dobry efekt leczenia (mRS 0-1) uzyskało 36% pacjentów, a w grupie placebo 29% (OR 1,86; p=0,011). Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło odpowiednio u 5% vs <1% (OR 9,7; p=0,031) a liczba zgonów wyniosła 14% vs 9% (OR 1,55; p=0,66). Badanie potwierdziło, że u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu w okresie 4,5 - 9 godzin od zachorowania lub o nieznanym czasie trwania (wake-up stroke) ale w obecności zachowanej tkanki mózgowej możliwej do uratowania (strefa hipoperfuzji), dożylnie leczenie trombolityczne daje szansę na lepszy efekt leczenia. Większa liczba powikłań krwotocznych w tej grupie nie znosi korzystnego efektu leczenia rt-Pa (Ma H et al. 2019).

10. RANDOMIZOWANE BADANIE KLINICZNE A REJESTR KLINICZNY

Randomizowane badania kliniczne są podstawą współczesnej medycyny (EMB). Badanie randomizowane z zastosowaniem placebo, metodą podwójnie zaślepionej próby ma służyć wyeliminowaniu jak największej ilości czynników zakłócających ocenę danej procedury medycznej w badanej populacji. Badanie randomizowane przebiega ściśle według ustalonego protokołu, obejmuje dokładnie sprecyzowane kryteria włączenia i wyłączenia z udziału w badaniu, jest monitorowane, a wprowadzane dane są dokładnie sprawdzane z materiałem źródłowym. Ośrodki biorące udział w badaniu są dobrze wyszkolone i doświadczone w prowadzeniu tego typu badań. Badania randomizowane są, więc bardzo kosztowne i z tego powodu mają ograniczony zasięg. Badana populacja jest wysoko wyselekcjonowana i ograniczona liczebnie. Nie gwarantuje reprezentatywności wyników w stosunku do grupy pacjentów korzystającej z badanej interwencji w codziennej praktyce klinicznej.

Rejestr kliniczny to nierandomizowane, prospektywne, obserwacyjne badanie prowadzone pod nadzorem, według opisanej i przyjętej metodologii, które dokumentuje zastosowaną procedurę medyczną lub przebieg jednostki chorobowej u pacjentów w codziennej praktyce klinicznej. Gromadzone dane dotyczą pacjentów, którzy nie podlegają selekcji związanej z protokołem randomizowanych badań klinicznych. Często są to pacjenci, którzy nie spełniliby kryteriów włączenia do badania klinicznego np. ze względu na wiek, współistniejące choroby przewlekłe czy konieczność wykonywania dodatkowych badań diagnostycznych. W rejestrze klinicznym mamy, więc dostęp do danych obejmujących znacznie szerszą populację, zróżnicowaną geograficznie i kulturowo. Dane w rejestrze nie są jednak zbierane w sposób losowy, a dodatkowo udział w nich jest najczęściej dobrowolny. Aktywność poszczególnych ośrodków wprowadzających dane może być różna i zmienna w czasie, dane mogą pochodzić z ośrodków charakteryzujących się lokalną charakterystyką pacjentów, a dodatkowo nie ma możliwości kontroli czy wszystkie obserwowane przypadki zostały zgłoszone w rejestrze. Te trudności w sposób bardzo istotny mogą zakłócać odbiór informacji i stąd rejestry wymagają zastosowania wielu technik statystycznych prowadzących do zminimalizowania czynników zakłócających.

Rejestry kliniczne stanowią, więc pomost między randomizowanymi badaniami klinicznymi a codzienną praktyką. W randomizowanych badaniach klinicznych ze względów ekonomicznych czy etycznych nie możemy uwzględnić wszystkich sytuacji klinicznych. Wyniki badań randomizowanych nie zawsze pokrywają się z wynikami obserwowanymi w codziennej praktyce klinicznej. Rejestr kliniczny może dostarczyć dodatkowych informacji o efektywności badanej procedury, możliwych działaniach niepożądanych, może prowadzić do identyfikacji czynników mających wpływ na efekt terapeutyczny oraz ocenić, jaka jest odpowiedź populacji, której nie

uwzględniono w badaniach randomizacyjnych. Należy pamiętać, że obserwacje z rejestrów klinicznych nie mogą być uwzględniane w metaanalizach randomizowanych badań klinicznych, ale hipotezy wyciągane z tych obserwacji mogą posłużyć do planowania kolejnych badań randomizowanych (Gitt AK et al. 2010, Diamond GA 2014, Tunis SR et al.2003).

Rejestr SITS (Swedish Implementation committee for Thrombolysis in Stroke) powstał, jako odpowiedź na wyniki randomizowanych badań klinicznych NINDS i ECASS. Badacze szwedzcy prowadzący badanie ECASS zdecydowali o powołaniu krajowego komitetu nadzorującego bezpieczeństwo stosowania rt-PA w leczeniu trombolitycznym udaru niedokrwiennego mózgu. W 2000 roku zdecydowano o rozszerzeniu rejestru o inne kraje europejskie, które zgłaszały dane na zasadzie dobrowolności w SITS-IRTS (SITS- International Registry of Thrombolysis in Stroke). W tym też okresie Europejska Agencja Oceny Leków (EMA- European Medicines Evaluation Agency) zdecydowała o dopuszczeniu na stałe stosowanie rt-PA w praktyce klinicznej tylko pod warunkiem monitorowania bezpieczeństwa leczenia trombolitycznego w ramach rejestru klinicznego. W październiku 2001 rok Komisja Europejska zgodnie z zaleceniami EMA zezwoliła na stosowanie rt-PA w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu w krajach Unii Europejskiej, Islandii i Norwegii, warunkowo do 2005 roku. Kraje te zobowiązane były do zgłaszania wszystkich przypadków leczenia trombolitycznego w rejestrze SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study). Nastąpił wówczas szybki rozwój rejestru i w 2003 roku otwarto całkowicie nową bazę umożliwiającą gromadzenie danych z coraz większej liczby ośrodków także z krajów niebędących członkami Unii Europejskiej (SITS Official Website, 2014). Leczenie trombolityczne udaru niedokrwiennego w Polsce do czasu uzyskania pełnej rejestracji w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (od października 2003 do grudnia 2008r.), odbywało się pod nadzorem komisji bioetycznej przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Badanie SITS-MOST zakończono w 2006 roku. Jego wyniki potwierdziły bezpieczeństwo i skuteczność leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu w okresie 3 godzin od wystąpienia objawów w codziennej praktyce klinicznej. Wyniki były podobne do tych, które uzyskano w zbiorczej analizie wcześniejszych randomizowanych badań klinicznych (Wahlgren N et al. 2007).

Rejestr SITS funkcjonuje do chwili obecnej i aktualnie w rejestrze zgłoszonych jest ponad 260 tysięcy pacjentów z ponad 80 krajów świata i wszystkich kontynentów. Polska wraz z innymi krajami Europy Środkowo-Wschodniej uczestniczy w projekcie SITS-EAST.

Zgromadzone dane pozwoliły na przeprowadzenie wielu dodatkowych analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia w wybranych populacjach (także wykraczających poza przyjęta wskazania i przeciwwskazania terapii rt-PA), dotyczących działań logistycznych i czynników prognostycznych. Obecnie na stronie internetowej SITS-MOST dostępnych jest 105 publikacji (www.sitsinternational.org, 2023).

Procedury zapisane w rejestrze SITS stanowiły również podstawę dla wdrażania leczenia trombolitycznego w Polsce w ramach programu POLKARD (Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo – Naczyniowego na lata 2006 – 2008).

II. Cel pracy.

Celem pracy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa dożylnego leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet i mężczyzn na podstawie analizy rejestru udarowego SITS-MOST w latach 2003 – 2013.

W szczególności celem pracy było uzyskanie odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy istnieją różnice między wynikami leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet i mężczyzn ocenianymi w skali mRS po 3 miesiącach od udaru oraz w śmiertelności po 3 miesiącach?
2. Jaka jest częstotliwość objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu leczonych trombolitycznie w zależności od płci?
3. Czy istnieją różnice dotyczące danych demograficznych, logistycznych, czynników ryzyka, stanu klinicznego pacjenta w zależności od płci?

III. Materiał i metody

1. Materiał.

Poddano retrospektywnej analizie 1830 polskich pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych trombolitycznie zgłoszonych kolejno przez polskie ośrodki do rejestru SITS - MOST w okresie od 1.10.2003 roku do 31.12.2013 roku.

Wszyscy pacjenci z udarem niedokrwiennym mózgu leczeni za pomocą rt-PA z ośrodków polskich biorących udział w programie byli rejestrowani w rejestrze SITS-MOST według tego samego protokołu badania. Pacjent podpisywał świadomą zgodę na proponowane leczenie trombolityczne. Uzyskiwano informacje o danych demograficznych pacjenta, chorobach współistniejących, czynnikach ryzyka, dotychczasowym leczeniu i stopniu niepełnosprawności przed zachorowaniem. Stan neurologiczny pacjenta oceniano w skali NIHSS przed leczeniem, 2 godziny po jego zakończeniu oraz w 7 dobie.

Każdy pacjent miał wykonane badanie CT lub MRI bezpośrednio po przyjęciu do szpitala oraz w okresie 22-36 godzin od rozpoczęcia wlewu rt-PA. Monitorowano ciśnienie tętnicze zgodnie z protokołem. Zgłaszaniu podlegały wszystkie działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem trombolitycznym, a poważne zdarzenia niepożądane były zgłaszane niezwłocznie. Po 90 dniach oceniano efekt końcowy leczenia, którym był stopień niesprawności wg skali mRS. (SITS Official Website, 2014).

Za zgodą głównego badacza profesora Nils Wahlgrena z Kliniki Neurologicznej Instytutu Karolinska ze Szwecji oraz krajowego koordynatora badania profesor Anny Członkowskiej z II Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie dane 1830 pacjentów z rejestru SITS -MOST zostały przekazane w formie elektronicznej. Każdy wprowadzony do rejestru pacjent opisany był przy pomocy 253 cech uwzględniających między innymi: podstawowe dane demograficzne pacjenta, naczyniowe czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu, choroby współistniejące, dotychczas stosowane leczenie (m.in. przeciwplatekcyjne, doustne antykoagulanty), dane logistyczne obejmujące: czas zachorowania, czas dotarcia do ośrodka przeprowadzającego leczenie trombolityczne oraz czas rozpoczęcia leczenia trombolitycznego rt-PA, stan neurologiczny pacjenta oceniany w skali NIHSS przy przyjęciu, po 2, 24 godzinach i w 7 dobie po leczeniu, ocenę sprawności pacjenta przed udarem i 3 miesiące po leczeniu w skali mRS oraz informacje związane z obrazowaniem mózgu (CT lub MRI) wskazujące na wczesne objawy udaru niedokrwiennego mózgu czy też powikłania krwotoczne po leczeniu trombolitycznym.

W okresie od października 2003 roku do grudnia 2008 roku warunkiem zastosowania leczenia trombolitycznego w Polsce było podpisanie przez pacjenta świadomej zgody na proponowane leczenie. W przypadku, gdy pacjent nie mógł wyrazić zgody samodzielnie (np. z powodu pełnej afazji, zaburzeń świadomości, zmian otępiennych) uzyskiwano zgodę opiekuna. Leczenie było prowadzone w ramach programu POLKARD- Neurologia (Narodowy Program Profilaktyki i

Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego).

Od roku 2009 leczenie trombolityczne udaru niedokrwiennego w Polsce zostało wprowadzone, jako odrębna procedura lecznicza Narodowego Funduszu Zdrowia i w codziennej praktyce lekarskiej uzyskanie pełnej zgody pacjenta dotyczyło przede wszystkim pacjentów, którzy otrzymywali leczenie trombolityczne poza wytycznymi wynikającymi z oficjalnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

2. Zastosowane skale kliniczne w ocenie pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu

2.a. Ocena stanu klinicznego- skala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

Skala NIHSS jest jedną z najczęściej stosowanych skal służących do ilościowej oceny stanu klinicznego pacjenta w udarze niedokrwiennym mózgu. W badaniu klinicznym NINDS została zastosowana, jako skala pomiaru efektywności leczenia w zależności od zastosowanej terapii. Okazała się przydatnym narzędziem walidacyjnym w ocenie wyjściowego stanu neurologicznego pacjentów oraz rokowaniu następstw udaru niedokrwiennego mózgu. Obecnie jest szeroko stosowana w codziennej praktyce klinicznej.

Skala składa się z 15 ocenianych elementów m.in. takich jak: świadomość, ruchomość gałek ocznych, pole widzenia, aktywność ruchowa, koordynacja ruchowa, mowa i zaburzenia czucia. Poszczególne składowe oceniane są punktowo według nasilenia stopnia deficytu neurologicznego. Maksymalnie pacjent może uzyskać 42 pkt.

Badania pokazują korelację między punktacją w skali NIHSS, a objętością ogniska niedokrwiennego w badaniach obrazowych, co sugeruje przydatność zastosowania tej skali w ocenie aktualnego stanu klinicznego pacjenta. Wykazuje także zgodność z alternatywnymi pomiarami stanu deficytu neurologicznego np. skalą ADL (Activities of Daily Living). W badaniach, w których porównywano skalę NIHSS, SSS, Skalę Orgogozo i Mathew wykazano, że najbardziej czułą w wykrywaniu zmian stanu klinicznego w ostrym okresie udaru jest skala NIHSS. Skala NIHSS pozwala przede wszystkim na rozpoznanie i pomiar deficytu neurologicznego wynikającego z uszkodzenia zarówno prawej jak i lewej półkuli mózgu, w zakresie ich funkcji korowych jak i motorycznych. Wady skali NIHSS to przede wszystkim czasochłonność badania w związku z dużą zawartością skali, inne wartości rokownicze dla udarów prawej i lewej półkuli oraz brak oceny nerwów czaszkowych i w związku z tym mniejsza czułość w przypadku udarów pnia mózgu i mózdzku (Lyden P et al. 1999, Lyden P et al. 1989, National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group 1995, Bessenei M et al. 2001).

W rejestrze SITS-MOST skala NIHSS jest używana w wyjściowej ocenie deficytu neurologicznego, następnie po 2 i 24 godzinach oraz po 7 dniach od leczenia trombolitycznego. W niniejszej pracy przyjęto następujący podział ciężkości udaru mózgu wg skali NIHSS: udar łagodny (≤ 7 pkt. w NIHSS), umiarkowany (8-14 pkt. w NIHSS), ciężki (≥ 15 pkt. w NIHSS).

Formularz badania pacjenta w skali NIHSS zastosowany w protokole badania SITS-MOST przedstawia poniższa tabela. (SITS Official Website, 2014).

<p>1a. Level of Consciousness: The investigator must choose a response if a full evaluation is prevented by such obstacles as an endotracheal tube, language barrier, orotracheal trauma/bandages. A 3 is scored only if the patient makes no movement (other than reflexive posturing) in response to noxious stimulation.</p>	<p>0 = Alert; keenly responsive. 1 = Not alert; but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond. 2 = Not alert; requires repeated stimulation to attend, or is obtunded and requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped). 3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or totally unresponsive, flaccid, and areflexic.</p>
<p>1b. LOC Questions: The patient is asked the month and his/her age. The answer must be correct - there is no partial credit for being close. Aphasic and stuporous patients who do not comprehend the questions will score 2. Patients unable to speak because of endotracheal intubation, orotracheal trauma, severe dysarthria from any cause, language barrier, or any other problem not secondary to aphasia are given a 1. It is important that only the initial answer be graded and that the examiner not "help" the patient with verbal or non-verbal cues</p>	<p>0 = Answers both questions correctly. 1 = Answers one question correctly. 2 = Answers neither question correctly.</p>
<p>1c. LOC Commands: The patient is asked to open and close the eyes and then to grip and release the non-paretic hand. Substitute another one step command if the hands cannot be used. Credit is given if an unequivocal attempt is made but not completed due to weakness. If the patient does not respond to command, the task should be demonstrated to him or her (pantomime), and the result scored (i.e., follows none, one or two commands). Patients with trauma, amputation, or other</p>	<p>0 = Performs both tasks correctly. 1 = Performs one task correctly. 2 = Performs neither task correctly.</p>

<p>physical impediments should be given suitable one-step commands. Only the first attempt is scored</p>	
<p>2. Best Gaze: Only horizontal eye movements will be tested. Voluntary or reflexive (oculocephalic) eye movements will be scored, but caloric testing is not done. If the patient has a conjugate deviation of the eyes that can be overcome by voluntary or reflexive activity, the score will be 1. If a patient has an isolated peripheral nerve paresis(CN III, IV or VI), score a 1. Gaze is testable in all aphasic patients. Patients with ocular trauma, bandages, pre-existing blindness, or other disorder of visual acuity or fields should be tested with reflexive movements, and a choice made by the investigator. Establishing eye contact and then moving about the patient from side to side will occasionally clarify the presence of a partial gaze palsy.</p>	<p>0 = Normal. 1 = Partial gaze palsy; gaze is abnormal in one or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis is not present. 2 = Forced deviation, or total gaze paresis not overcome by the oculocephalic maneuver.</p>
<p>3. Visual: Visual fields (upper and lower quadrants) are tested by confrontation, using finger counting or visual threat, as appropriate. Patients may be encouraged, but if they look at the side of the moving fingers appropriately, this can be scored as normal. If there is unilateral blindness or enucleation, visual fields in the remaining eye are scored. Score 1 only if a clear-cut asymmetry, including quadrantanopia, is found. If patient is blind from any cause, score 3. Double simultaneous stimulation is performed at this point. If there is extinction, patient receives a 1, and the results are used to respond to item 11.</p>	<p>0 = No visual loss. 1 = Partial hemianopia. 2 = Complete hemianopia. 3 = Bilateral hemianopia (blind including cortical blindness).</p>

<p>4. Facial Palsy: Ask – or use pantomime to encourage – the patient to show teeth or raise eyebrows and close eyes. Score symmetry of grimace in response to noxious stimuli in the poorly responsive or non-comprehending patient. If facial trauma/bandages, orotracheal tube, tape or other physical barriers obscure the face, these should be removed to the extent possible.</p>	<p>0 = Normal symmetrical movements. 1 = Minor paralysis (flattened nasolabial fold, asymmetry on smiling). 2 = Partial paralysis (total or near-total paralysis of lower face). 3 = Complete paralysis of one or both sides (absence of facial movement in the upper and lower face)</p>
<p>5. Motor Arm: The limb is placed in the appropriate position: extend the arms (palms down) 90 degrees (if sitting) or 45 degrees (if supine). Drift is scored if the arm falls before 10 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic arm. Only in the case of amputation or joint fusion at the shoulder, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice.</p>	<p>0 = No drift; limb holds 90 (or 45) degrees for full 10 seconds. 1 = Drift; limb holds 90 (or 45) degrees, but drifts down before full 10 seconds; does not hit bed or other support. 2 = Some effort against gravity; limb cannot get to or maintain (if cued) 90 (or 45) degrees, drifts down to bed, but has some effort against gravity. 3 = No effort against gravity; limb falls. 4 = No movement. UN = Amputation or joint fusion, explain: _____</p> <p>5a. Left Arm 5b. Right Arm</p>
<p>6. Motor Leg: The limb is placed in the appropriate position: hold the leg at 30 degrees (always tested supine). Drift is scored if the leg falls before 5 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic leg. Only in the case of amputation or joint fusion at the hip, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice.</p>	<p>0 = No drift; leg holds 30-degree position for full 5 seconds. 1 = Drift; leg falls by the end of the 5-second period but does not hit bed. 2 = Some effort against gravity; leg falls to bed by 5 seconds, but has some effort against gravity. 3 = No effort against gravity; leg falls to bed immediately. 4 = No movement. UN = Amputation or joint fusion, explain: _____</p> <p>6a. Left Leg</p>

	6b. Right Leg
<p>7. Limb Ataxia: This item is aimed at finding evidence of a unilateral cerebellar lesion. Test with eyes open. In case of visual defect, ensure testing is done in intact visual field. The finger-nose-finger and heel-shin tests are performed on both sides, and ataxia is scored only if present out of proportion to weakness. Ataxia is absent in the patient who cannot understand or is paralyzed. Only in the case of amputation or joint fusion, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice. In case of blindness, test by having the patient touch nose from extended arm position.</p>	<p>0 = Absent. 1 = Present in one limb. 2 = Present in two limbs. UN = Amputation or joint fusion, explain: _____</p>
<p>8. Sensory: Sensation or grimace to pinprick when tested, or withdrawal from noxious stimulus in the obtunded or aphasic patient. Only sensory loss attributed to stroke is scored as abnormal and the examiner should test as many body areas (arms [not hands], legs, trunk, face) as needed to accurately check for hemisensory loss. A score of 2, “severe or total sensory loss,” should only be given when a severe or total loss of sensation can be clearly demonstrated. Stuporous and aphasic patients will, therefore, probably score 1 or 0. The patient with brainstem stroke who has bilateral loss of sensation is scored 2. If the patient does not respond and is quadriplegic, score 2. Patients in a coma (item 1a=3) are automatically given a 2 on this item</p>	<p>0 = Normal; no sensory loss. 1 = Mild-to-moderate sensory loss; patient feels pinprick is less sharp or is dull on the affected side; or there is a loss of superficial pain with pinprick, but patient is aware of being touched. 2 = Severe to total sensory loss; patient is not aware of being touched in the face, arm, and leg.</p>
<p>9. Best Language: A great deal of information about comprehension will be obtained during the preceding sections of the examination. For this scale item, the patient is asked to describe what is happening in the attached picture, to name the</p>	<p>0 = No aphasia; normal. 1 = Mild-to-moderate aphasia; some obvious loss of fluency or facility of comprehension, without significant limitation on ideas expressed or form of</p>

<p>items on the attached naming sheet and to read from the attached list of sentences. Comprehension is judged from responses here, as well as to all of the commands in the preceding general neurological exam. If visual loss interferes with the tests, ask the patient to identify objects placed in the hand, repeat, and produce speech. The intubated patient should be asked to write. The patient in a coma (item 1a=3) will automatically score 3 on this item. The examiner must choose a score for the patient with stupor or limited cooperation, but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one-step commands.</p>	<p>expression. Reduction of speech and/or comprehension, however, makes conversation about provided materials difficult or impossible. For example, in conversation about provided materials, examiner can identify picture or naming card content from patient's response.</p> <p>2 = Severe aphasia; all communication is through fragmentary expression; great need for inference, questioning, and guessing by the listener. Range of information that can be exchanged is limited; listener carries burden of communication. Examiner cannot identify materials provided from patient response. 3 = Mute, global aphasia; no usable speech or auditory comprehension</p>
<p>10. Dysarthria: If patient is thought to be normal, an adequate sample of speech must be obtained by asking patient to read or repeat words from the attached list. If the patient has severe aphasia, the clarity of articulation of spontaneous speech can be rated. Only if the patient is intubated or has other physical barriers to producing speech, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write an explanation for this choice. Do not tell the patient why he or she is being tested.</p>	<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Mild-to-moderate dysarthria; patient slurs at least some words and, at worst, can be understood with some difficulty.</p> <p>2 = Severe dysarthria; patient's speech is so slurred as to be unintelligible in the absence of or out of proportion to any dysphasia, or is mute/anarthric.</p> <p>UN = Intubated or other physical barrier, explain: _____</p>
<p>11. Extinction and Inattention (formerly Neglect): Sufficient information to identify neglect may be obtained during the prior testing. If the patient has a severe visual loss preventing visual double simultaneous stimulation, and the cutaneous stimuli are normal, the score is normal. If the patient has aphasia but does appear to attend to both sides,</p>	<p>0 = No abnormality.</p> <p>1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention or extinction to bilateral simultaneous stimulation in one of the sensory modalities.</p> <p>2 = Profound hemi-inattention or extinction to more than one modality; does not recognize own hand or orients to only one</p>

the score is normal. The presence of visual spatial neglect or anosagnosia may also be taken as evidence of abnormality. Since the abnormality is scored only if present, the item is never untestable.	side of space
---	---------------

2.b. Ocena sprawności pacjenta- Zmodyfikowana skala Rankina (mRS)

Zmodyfikowana skala Rankina (mRS) służy do oceny sprawności i samodzielności pacjenta w czynnościach dnia codziennego. Jest jedną z najczęściej stosowanych skal oceniających globalną sprawność pacjentów w ocenie długoterminowej po przebytym udarze mózgu, umożliwia porównanie pacjentów z różnym stopniem deficytu neurologicznego i co istotne odnosi się do wcześniejszej aktywności pacjentów, poprzedzającej incydent udarowy.

Pierwotnie skala, wprowadzona przez prof. Johna Rankina w 1957 roku (Rankin J. 1957) była 5 stopniowa (1-5). Została częściowo zmodyfikowana przez Warlowa w 1988 roku (skala 6 stopniowa 0-5), a następnie uzupełniona o następny punkt, czyli zgon, jako ostatni stopień w siedmio stopniowej skali (0 - 6). Ponieważ nie jest to skala ściśle ilościowa, duże znaczenie w prawidłowej ocenie ma dokładny wywiad i badanie pacjenta oraz doświadczenie oceniającego (van Swieten JC et al. 1988, Sulter G et al. 1999, Patel, N et al. 2012). W badaniu SITS-MOST przeprowadzano wyjściową ocenę w skali mRS przed zachorowaniem na udar (dane z wywiadu), następnie w 7 dobie oraz po 3 miesiącach. Ocena w skali mRS po 3 miesiącach jest jednym z głównych punktów końcowych w przeprowadzanej poniżej analizie. Jako bardzo dobry efekt leczenia uznano wynik w skali mRS 0 - 1pkt., jako dobry efekt leczenia uznano wynik w skali mRS 0-2pkt.

Formularz oceny pacjenta w skali mRS w protokole badania SITS przedstawiono poniżej (SITS Official Website, 2014).

Score	Description
0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

3. Definicje objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego sICH

3.a. sICH wg definicji SITS

Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe sICH według definicji SITS-MOST jest to krwawienie śródmiaższowe (PH2) stwierdzone w badaniu obrazowym wykonywanym 22 - 36 godzin od badania wyjściowego, współistniejące z pogorszeniem stanu neurologicznego o 4 i więcej punktów w skali NIHSS w stosunku do punktacji początkowej lub najniższej wartości w okresie pierwszych 24 godzin lub krwawienie prowadzące do zgonu pacjenta (Wahlgren N et al. 2007).

3.b. sICH wg definicji ECASS

Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe sICH według definicji ECASS to krwawienie wewnątrzczaszkowe współistniejące z pogorszeniem stanu neurologicznego, o co najmniej 4 pkt. w skali NIHSS lub prowadzące do zgonu w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia (Hacke W et al. 1995).

3.c. sICH wg definicji NINDS

Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe sICH według NINDS to krwawienie wewnątrzczaszkowe współistniejące z pogorszeniem stanu neurologicznego, o co najmniej 1 pkt. w skali NIHSS lub prowadzące do zgonu w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group 1995).

4. Zastosowana klasyfikacja udaru niedokrwiennego mózgu.

W rejestrze SITS-MOST zastosowano międzynarodową klasyfikację chorób WHO opartą na ICD-10.

I63.0 udar mózgu w następstwie miażdżycy dużych naczyń zewnątrzczaszkowych ze zwężeniem tożsronnej tętnicy szyjnej wewnętrznej >50% wg NASCET

I63.3 udar mózgu w przebiegu miażdżycy naczyń- inne

I63.4 udar mózgu o etiologii zatorowej

I63.5 udar mózgu w przebiegu choroby małych naczyń / udar lakunarny

I63.6 udar mózgu w przebiegu zakrzepicy zatok żylnych mózgowia/ udar żylny

I63.8 Inne rzadkie przyczyny udaru niedokrwiennego mózgu

I63.9 Kilka możliwych przyczyn lub etiologia nieustalona

(<https://icd.who.int/browse10/2014/en#/I60-I69>)

5. Zastosowane metody analizy statystycznej.

Zmienne jakościowe zostały opisane podając liczebność grupy (n) i częstość (%) występowania poszczególnych kategorii zmiennej natomiast zmienne ilościowe zostały opisane podając liczebność grupy (n), średnią arytmetyczną (M) i odchylenie standardowe (SD). Porównano częstości występowania kategorii zmiennych jakościowych dwóch niezależnych grup przy pomocy dokładnego testu Fishera. Występowania zmiennych ciągłych porównano przy pomocy testu U Manna-Whitney'a.

Do obliczenia ilorazu szans (OR) z przedziałem ufności 95% została użyta regresja logistyczna

Za istotne statystycznie uznane zostały wartości $p \leq 0,05$.

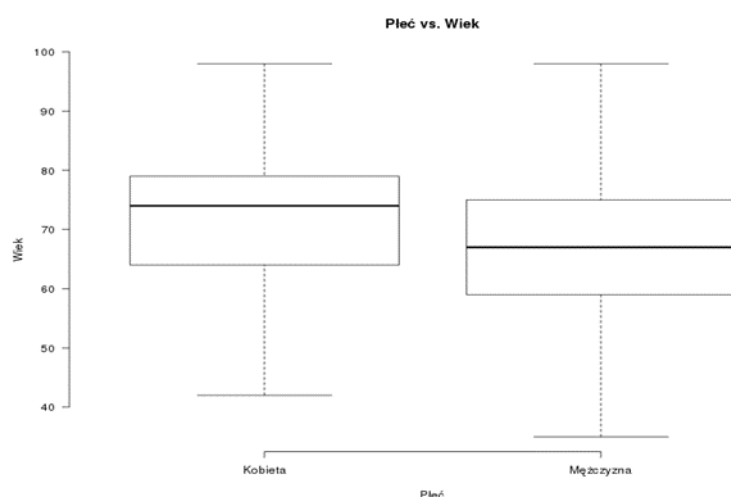
Wszystkie obliczenia były przeprowadzone przy pomocy programu R wersja 3.4.0.

IV. Wyniki.

1. Dane demograficzne, kliniczne i logistyczne.

W analizowanej grupie było 1830 pacjentów w tym 819 kobiet (44,75%) i 1011 mężczyzn (55,25%). Średnia wieku u kobiet wyniosła 71,3 lat (SD +/- 11,6); u mężczyzn 66,2 (SD +/- 11,0); mediana wynosiła odpowiednio 74 i 67 lat. Kobiety były istotnie statystycznie starsze od mężczyzn ($p < 0,01$). Najmłodszą leczoną trombolitycznie osobą był 19 letni mężczyzna, najstarszą był mężczyzna 100 letni. Od roku 2011, w związku ze zmianą charakterystyki produktu leczniczego i zniesieniem górnej granicy wieku leczenia trombolitycznego, obserwowano ponad trzykrotny wzrost osób w wieku powyżej 80 lat, które były leczone trombolitycznie (Ryc.1).

Ryc.1. Porównanie wieku kobiet i mężczyzn leczonych trombolitycznie.



Kobiety znacznie częściej chorowały na nadciśnienie tętnicze (78,3%) niż mężczyźni (70,1%), ($p < 0,01$; CI 0,52-0,81). Średnie ciśnienie skurczowe u kobiet przy przyjęciu wynosiło 152,4 mmHg (SD +/- 20,4); 151,4 mmHg (SD +/- 20,8) u mężczyzn ($p = 0,19$). Średnie ciśnienie rozkurczowe wynosiło 83,7 mmHg (SD +/- 12,9) u kobiet i 85,7 mmHg (SD +/- 13,1) u mężczyzn ($p < 0,01$). Leki hipotensyjne, przed wystąpieniem udaru mózgu, istotnie częściej stosowały kobiety (56,3%) niż mężczyźni (48,9%), ($p < 0,01$; CI 0,61-0,9).

Kobiety znacznie częściej niż mężczyźni były obciążone migotaniem przedsionków, odpowiednio 35,8% i 26,3% ($p < 0,01$, CI 0,52-0,79). Doustne antykoagulanty przed zastosowaniem leczenia

trombolitycznego stosowało 3,8% kobiet i 4,2% mężczyzn ($p=0,72$; CI 0,67-1,86).

Kobiety częściej niż mężczyźni chorowały na cukrzycę, odpowiednio 21,1% i 18,4% , ale różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,15$; CI 0,66-1,07). Średni poziom glukozy przy przyjęciu wynosił 135,5 mg/dl (SD \pm 49,3) u kobiet i 131,1 mg/dl (SD \pm 47,3) u mężczyzn, ($p=0,01$).

Niewydolność serca częściej, ale nie w sposób istotny statystycznie, mieli rozpoznaną mężczyźni (21,5%) niż kobiety (18,8%) ($p=0,16$; CI 0,93-1,51)

Hiperlipidemię miało 32,6% kobiet i 33,4% mężczyzn. ($p=0,76$; CI 0,84-1,28). Średni poziom cholesterolu całkowitego u kobiet wynosił 205,2 mg/dl (SD \pm 66,3), u mężczyzn 206,1 mg/dl (SD \pm 79,2), ($p=0,48$).

Porównywalna liczba kobiet (33,3%) i mężczyzn (32,4%) przyjmowała kwas acetylosalicylowy. ($p=0,68$, CI 0,78-1,18).

Wśród aktywnych palaczy było 13,3% kobiet i 33,9% mężczyzn ($p<0,01$; CI 2,6-4,3). Istotnie częściej mężczyźni byli także palaczami w przeszłości 28% vs 6,8% ($p<0,01$; CI 3,75-7,63).

Porównywalna liczba kobiet (13,2%) i mężczyzn (13,8%) przeżyła co najmniej jeden udar mózgu w przeszłości. ($p=0,78$; CI 0,79-1,39).

Średnia waga ciała wynosiła 72,1 kg (SD \pm 13,0) u kobiet, 81,6 kg (SD \pm 13,6) u mężczyzn ($p<0,01$). Dane te przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Dane demograficzne i kliniczne.

Czynniki ryzyka	Kobiety n-819 44,75%	Mężczyźni n- 1011 55,25%	Wartość p
Wiek, lata SD	71,3 \pm 11,6	66,2 \pm 11	<0,01
Nadciśnienie tętnicze, %	78,3	70,1	<0,01
Cukrzyca, %	21,1	18,4	0,15
Migotanie przedsionków, %	35,8	26,3	<0,01
Niewydolność serca, %	18,8	21,5	0,16
Hiperlipidemia, %	32,6	33,4	0,76
Aktywnie palący, %	13,3	33,9	<0,01
Palenie w wywiadzie, %	6,8	28,0	<0,01
Udar mózgu w wywiadzie, %	13,2	13,8	0,78
Leczenie hipotensyjne, %	56,3	48,9	<0,01
Leczenie przeciwplatekcyjne, %	33,3	32,4	0,68
Leczenie przeciwkrzepliwne, %	3,8	4,2	0,72

Dane kliniczne			
Wyjściowe mRS >1pkt., %	16,9	7,6	<0,01
mRS>2 pkt., %	9,3	3,1	<0,01
NIHSS przy przyjęciu, pkt. SD	12,7 +/- 6,1	11,8 +/- 5,6	<0,01
Czas ODT, min. SD	77,7 +/- 45,7	70,2 +/- 44,0	<0,01
Czas OTT, min. SD	158,7 +/- 49,0	153,4 +/- 46,1	0,02
Czas DTT, min. SD	81 +/- 39,9	84,2 +/- 38,8	0,05
Średnie SBP przy przyjęciu mmHg, SD	152, +/- 20,4	151,4 +/- 20,8	0,19
Średnie DBP przy przyjęciu mmHg, SD	83,7 +/- 12,9	85,7 +/- 13,1	<0,01
Średni poziom glukozy, mg/dl, SD	135,5 +/- 49,3	131,1 +/- 47,3	0,01
Średni poziom cholesterolu całkowitego, mg/dl, SD	205,2 +/- 66,3	206,1 +/- 79,2	0,48
Średni czas hospitalizacji, dni, SD	13,4 +/- 18,33	14,8 +/- 18,0	0,04
Etiologia udaru niedokrwienego,%			
I63.0	9,3	16,6	<0,01
I63.3	33,4	32,2	0,64
I63.4	34,7	27,1	<0,01
I63.5	7,6	6,1	0,24
I63.8	4,7	6,0	0,28
I63.9	10,2	11,9	0,31

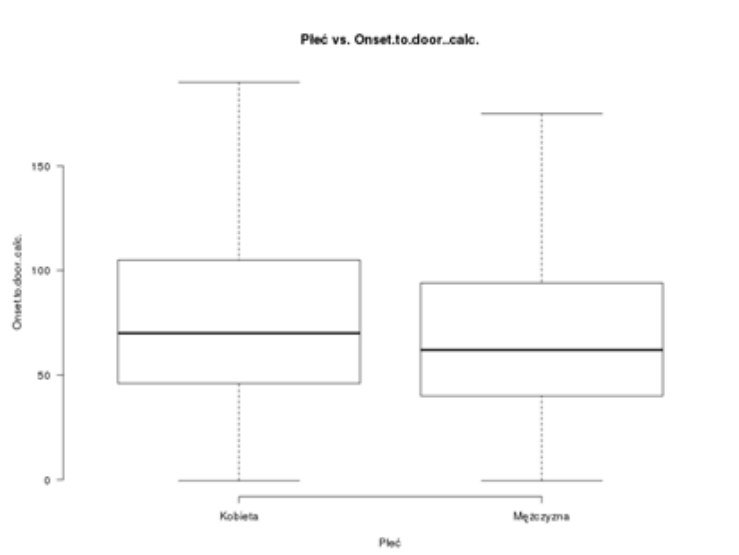
ODT – czas od wystąpienia objawów udaru mózgu do dotarcia do szpitala (onset-door time), OTT – czas od wystąpienia objawów udaru mózgu do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego (onset-treatment time), DTT – czas od dotarcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego (door-treatment time), SBP – ciśnienie skurczowe, DBP – ciśnienie rozkurczowe

W tabeli 1 przedstawiono również stan kliniczny pacjentów przy przyjęciu oraz analizowane czasy związane z podaniem leczenia trombolitycznego, które przedstawiono również na kolejnych rycinach.

Przy przyjęciu w skali mRS > 1pkt. miało 16,9% kobiet i 7,6% mężczyzn ($p<0,01$); mRS > 2pkt. stwierdzono u 9,3% kobiet i 3,1% mężczyzn ($p<0,01$)

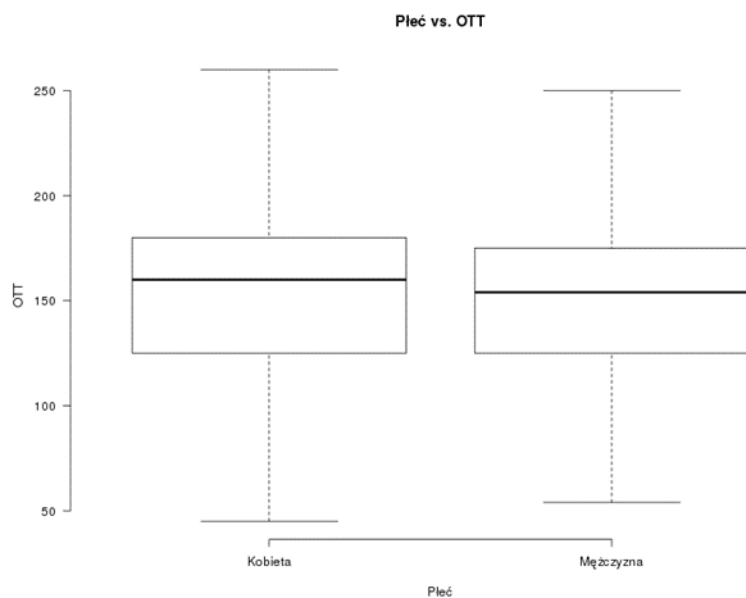
W skali NIHSS przy przyjęciu średnia punktacja u kobiet wynosiła 12,7pkt. (SD +/- 6,1), u mężczyzn 11,8pkt. (SD +/- 5,6), ($p<0,01$). Mediana wynosiła 13 pkt. u kobiet i 11 pkt. u mężczyzn.

Ryc. 2. Średni czas ODT u kobiet i mężczyzn.



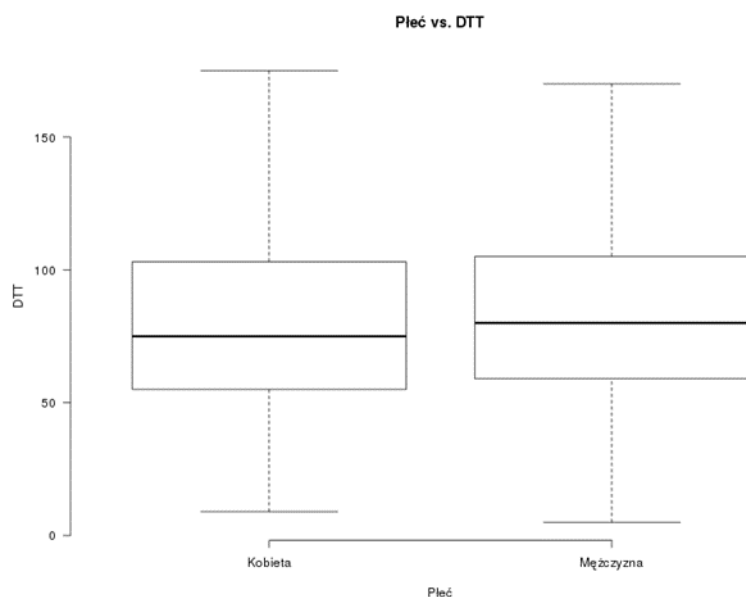
Średni czas od wystąpienia objawów udaru mózgu do dotarcia do szpitala (onset-door time ODT) był istotnie dłuższy u kobiet (77,7 minut, (SD \pm 45,7) niż u mężczyzn (70,2 minuty SD \pm 44,0), ($p < 0,01$). Mediana wynosiła 70 minut u kobiet i 62 minuty u mężczyzn (Ryc. 2).

Ryc. 3. Średni czas OTT u kobiet i mężczyzn.



Średni czas od wystąpienia objawów udaru mózgu do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego (Onset-treatment time OTT) u kobiet wynosił 158,7 minut (SD \pm 49,0); u mężczyzn 153,4 minuty (SD \pm 46,1), ($p = 0,02$). Mediana wynosiła 160 minut u kobiet i 154 minuty u mężczyzn. (Ryc. 3).

Ryc. 4. Średni czas DTT u kobiet i mężczyzn.



Średni czas od dotarcia do szpitala do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego (door-treatment time DTT) wynosił u kobiet 81 minut (SD \pm 39,9); u mężczyzn 84,2 minuty (SD \pm 38,8), (p=0,05).

Mediana czasu wynosiła 75 minut u kobiet i 80 minut u mężczyzn. (Ryc. 4).

W tabeli 2 przedstawiono obraz radiologiczny udaru niedokrwiennego mózgu w zależności od płci. Cechy wczesnego udaru niedokrwiennego mózgu w wyjściowym badaniu obrazowym mózgowia (TK lub MRI) stwierdzono u 17,1% kobiet i 17,3% mężczyzn (p=0,95).

W badaniu kontrolnym świeże ognisko niedokrwienne uwidoczniło u 71% kobiet i 72% mężczyzn (p=0,81).

Ognisko krwotoczne typu HI1 wystąpiło u 3,3% kobiet i 4,5% mężczyzn;

typu HI2 u 3,3% kobiet i 2,1% mężczyzn;

typu PH1 u 4,2% kobiet i 2,2% mężczyzn;

typu PH2 u 3% kobiet i 2,9% mężczyzn. (p=0,05).

Odległe ognisko krwotoczne typu PHr1 stwierdzono u 2,9% kobiet i 1,7% mężczyzn;

typu PHr2 u 1,4% kobiet i 1,3% mężczyzn. (p=0,24).

Tabela 2. Analiza obrazów radiologicznych pod kątem wczesnego udaru i transformacji krwotocznej w grupach kobiet i mężczyzn

Obrazowanie TK/MRI	Kobiety n-819	Mężczyźni n-1011	Wartość p
Cechy wczesnego udaru niedokrwiennego w badaniu wyjściowym, %	17,1	17,3	0,95
Ognisko niedokrwiennie w badaniu kontrolnym, %	71	72	0,81
Transformacja krwotoczna, %:			
HI1	3,3	4,5	0,05
HI2	3,3	2,1	0,05
PH1	4,2	2,2	0,05
PH2	3,0	2,9	0,05
PHr1	2,9	1,7	0,24
PHr2	1,4	1,3	0,24

Etiologia udaru niedokrwiennego mózgu (ICD 10).

Udar niedokrwienny mózgu wywołany przez zakrzep tętnic przedmózgowych (I63.0) rozpoznano u 9,3% kobiet i 16,6% mężczyzn ($p < 0,01$).

Udar niedokrwienny mózgu wywołany przez zakrzep tętnic mózgowych (I63.3) rozpoznano u 33,4% kobiet i 32,2% mężczyzn ($p = 0,64$).

Udar niedokrwienny mózgu wywołany przez zator tętnic mózgowych (I63.4) rozpoznano u 34,7% kobiet i 27,1% mężczyzn ($p < 0,01$).

Udar niedokrwienny mózgu wywołany przez nieokreśloną niedrożność lub zwężenie tętnic mózgowych (I63.5) rozpoznano u 7,6% kobiet i 6,1% mężczyzn ($p = 0,24$).

Udar niedokrwienny mózgu inne (I63.8) rozpoznano u 4,7% kobiet i 6,0% mężczyzn ($p = 0,28$).

Udar niedokrwienny mózgu nieokreślony (I63.9) rozpoznano u 10,2% kobiet i 11,9% mężczyzn ($p = 0,31$).

W rejestrze zarejestrowano tylko jeden udar mózgu wywołany przez zakrzep żył mózgowych (I63.6).

Następstwa udaru mózgu.

Średni czas hospitalizacji wynosił 13,4 dni (SD+/- 18,33) u kobiet i 14,8 dni (SD+/- 18,0) u mężczyzn (p=0,04). Mediana wynosiła 8,7 dnia u kobiet i 9,1 dnia u mężczyzn.

Przy wypisie przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego zalecono u 76,9% kobiet i 79,8% mężczyzn (p=0,16).

Antagonistów witaminy K przepisano 9,9% kobiet i 11,5% mężczyzn (p=0,33). Nowe doustne leki przeciwkrzepliwne w tym okresie były zalecone u 4,3% kobiet i 3,1% mężczyzn (p=0,58).

Przyjmowanie leków hipotensyjnych zalecono u 74,1% kobiet i 71,7% mężczyzn (p=0,31).

Doustne leki przeciwcukrzycowe przepisano u 15,6% kobiet i 13,9% mężczyzn (p=0,57), natomiast insulinę u 9,6% kobiet i 6% mężczyzn (p=0,13).

Statyny zostały zalecone u 83,4% kobiet i 90,1% mężczyzn (p<0,01).

2. Główne punkty końcowe (zgon, mRS po 3 miesiącach, sICH)

Efekt leczenia trombolitycznego.

Bardzo dobry efekt leczenia po 3 miesiącach (w skali mRS 0 - 1pkt.) stwierdzono u 29,9% kobiet i 35,4% mężczyzn (p<0,01).

Dobry efekt leczenia (w skali mRS 0-2pkt.) stwierdzono 46,5% kobiet i 53,3% mężczyzn (p<0,01).

Zgon w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia wystąpił u 2,2% kobiet i 2,1% mężczyzn (p=0,87).

Po 7 dobach zgon odnotowano u 15,5% kobiet i 9,6% mężczyzn (p<0,01).

Po 3 miesiącach śmiertelność u kobiet wyniosła 26,0% u kobiet i 19,7% u mężczyzn (p<0,01).

Wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Efekt leczenia trombolitycznego w grupach: kobiet i mężczyzn

Efekt leczenia trombolitycznego w grupach: kobiet i mężczyzn	Kobiety n-819	Mężczyźni n-1011	Wartość p
Zgon po 24 godz. %	44,75%	55,25%	
Zgon po 7 dniach, %	2,2	2,1	0,87
Zgon po 3 m-c, %	15,5	9,6	<0,01
mRS 0-1pkt. po 3 m-c, %	26,0	19,7	<0,01
mRS 0-2pkt. po 3 m-c, %	29,9	35,4	<0,01
sICH wg SITS, %	46,5	53,3	<0,01
sICH wg ECASS, %	2,0	1,5	0,36
sICH wg NINDS, %	6,5	4,7	0,11
	8,7	6,8	0,15

Transformacja krwotoczna podczas leczenia trombolitycznego została przedstawiona również w tabeli 5. Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji SITS wystąpiło u 2,0% kobiet i 1,5% mężczyzn ($p=0,36$).

Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło u 6,5% kobiet i 4,7% mężczyzn ($p=0,11$).

Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe (sICH) wg definicji NINDS wystąpiło u 8,7% kobiet i 6,8% mężczyzn ($p=0,15$).

3. Analiza log-liniowa: zgon po 3 miesiącach

z uwzględnieniem trzech zmiennych : zgon/pleć /3-cia zmienna

U osób obciążonych nadciśnieniem tętniczym zgony wystąpiły u 27,3% u kobiet i 20,3% mężczyzn (OR 1,48), u osób bez nadciśnienia tętniczego odpowiednio u 21% i 17,4% (OR 1,26).

W modelu statystycznym 3 zmiennych OR = 1,42. Liczba zgonów po 3 miesiącach od leczenia trombolitycznego większa była u kobiet zarówno w grupie z nadciśnieniem tętniczym jak i bez nadciśnienia tętniczego. Różnica w liczbie zgonów u kobiet i mężczyzn w analizowanej grupie chorych nie zależała od współwystępowania nadciśnienia tętniczego.

U osób stosujących leki hipotensyjne przed wystąpieniem udaru niedokrwiennego mózgu stwierdzono 27,9% zgonów u kobiet i 20,5% zgonów u mężczyzn (OR 1,5); w pozostałej grupie liczba zgonów wyniosła 21,8% u kobiet i 18% u mężczyzn (OR 1,27).

W modelu statystycznym 3 zmiennych OR=1,4. Różnica w liczbie zgonów u kobiet i mężczyzn nie

zależała od stosowania leków hipotensyjnych.

U osób z migotaniem przedsionków liczba zgonów po 3 miesiącach wyniosła 37,7% u kobiet i 30,2% u mężczyzn (OR 1,4); u osób, które nie były obciążone migotaniem przedsionków częstość zgonów wyniosła odpowiednio 19,3% i 15,7% (OR 1,28).

W modelu statystycznym 3 zmiennych OR= 1,33.

U osób obciążonych migotaniem przedsionków stwierdzono większą liczbę zgonów po 3 miesiącach od leczenia trombolitycznego niezależnie od płci. Liczba zgonów u kobiet w stosunku do liczby zgonów u mężczyzn jest taka sama w obu grupach. Różnica w liczbie zgonów u kobiet i mężczyzn nie zależała od współwystępowania migotania przedsionków.

Stosunek zgonów u kobiet do mężczyzn po 3 miesiącach od leczenia trombolitycznego był porównywalny zarówno u osób z cukrzycą jak i bez cukrzycy. U osób obciążonych cukrzycą zgon po 3 miesiącach wystąpił u 33,9% kobiet i 28,3% mężczyzn (OR 1,3). U osób bez cukrzycy zgon wystąpił u 23,5% kobiet i 17,7% mężczyzn (OR 1,42).

W badanym modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych (zgon, płeć, cukrzyca) OR=1,39.

U osób obciążonych cukrzycą stwierdzono większą liczbę zgonów po 3 miesiącach od leczenia trombolitycznego niezależnie od płci. Liczba zgonów u kobiet w stosunku do liczby zgonów u mężczyzn była taka sama w grupie osób z cukrzycą i bez cukrzycy. Różnica w liczbie zgonów u kobiet i mężczyzn nie zależała od współwystępowania cukrzycy.

Śmiertelność u osób, które wcześniej przebyły co najmniej jeden udar mózgu wyniosła 30,8% u kobiet i 24,6% u mężczyzn (OR 1,36). U pozostałych częstość zgonów u kobiet wyniosła 25% a u mężczyzn 18,8% (OR 1,44). W modelu statystycznym 3 zmiennych OR=1,42. Różnica w liczbie zgonów u kobiet i mężczyzn nie zależała od wcześniej przebytego udaru mózgu.

Inny model statystyczny uzyskano analizując wpływ hiperlipidemii na liczbę zgonów u kobiet i mężczyzn. U osób obciążonych hiperlipidemią i osób bez hiperlipidemii liczba zgonów w grupie kobiet wyniosła odpowiednio 25,2% i 25,5%, natomiast u mężczyzn odpowiednio 19,9% i 18,8%. Liczba zgonów u kobiet była wyższa niż u mężczyzn (OR 1,44) i nie zależała od występowania hiperlipidemii.

U osób z niewydolnością serca, po 3 miesiącach od wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu, zgon stwierdzono u 49% kobiet i 31,8% mężczyzn (OR 2,06). U osób bez niewydolności serca zgon wystąpił u 20,3% kobiet i 16,1% mężczyzn (OR 1,33). Kobiety z niewydolnością serca umierały dwukrotnie częściej niż mężczyźni z niewydolnością serca; 2,5-krotnie częściej niż kobiety bez

niewydolności serca i 3-krotnie częściej niż mężczyźni bez niewydolności serca.

U osób, które przed wystąpieniem udaru niedokrwiennego mózgu stosowały kwas acetylosalicylowy (aspirynę), po 3 miesiącach zgon wystąpił u 30,5% kobiet i 20% mężczyzn (OR 1,76). U osób, które nie stosowały aspiryny liczba zgonów u kobiet wyniosła 22,7%, u mężczyzn 18,2% (OR 1,32). Zarówno u kobiet i mężczyzn stwierdzono większą liczbę zgonów u osób przyjmujących aspirynę. Największą liczbę zgonów stwierdzono w grupie kobiet stosujących aspirynę. Okazało się, że osoby przyjmujące aspirynę przed udarem były istotnie starsze. Średni wiek osób przyjmujących aspirynę wynosił 71,3 lat, mediana 73 lata. Średni wiek osób, które nie stosowały aspiryny wynosił 67 lat (66,97), mediana 69 lat. ($p < 0,01$).

Osoby stosujące aspirynę przed udarem miały istotnie więcej punktów NIHSS przy przyjęciu. Średnia punktacja w skali NIHSS wyniosła w tej grupie 12,8 pkt., mediana 12pkt.; w grupie niebiorącej aspiryny wyniosła odpowiednio 11,85pkt. i 11pkt. ($p < 0,01$).

Osoby stosujące aspirynę przed udarem były istotnie częściej chore na cukrzycę. Cukrzycę stwierdzono u 23,7% z nich. W drugiej grupie cukrzycą obciążonych było 17,4% pacjentów. ($p < 0,01$).

Osoby przyjmujące aspirynę przed udarem miały istotnie częściej migotanie przedsionków. W tej grupie migotanie przedsionków stwierdzono u 42,7% pacjentów. W grupie, która nie stosowała aspiryny migotanie przedsionków obecne było u 24,3% pacjentów. ($p < 0,01$).

Osoby biorące aspirynę przed udarem miały istotnie częściej nadciśnienie tętnicze. Nadciśnienie tętnicze w tej grupie pacjentów stwierdzono 82,3%. W grupie osób, które nie przyjmowały aspiryny nadciśnienie tętnicze występowało u 69,2% pacjentów. ($p < 0,01$).

Osoby biorące aspirynę przed udarem miały istotnie częściej niewydolność serca. Niewydolność serca stwierdzono u 32,6%. W drugiej grupie niewydolność serca rozpoznano u 13,7% pacjentów. ($p < 0,01$).

Nie można odrzucić hipotezy, że osoby biorące aspirynę przed udarem mają taki sam czas OTT. Wśród osób przyjmujących aspirynę przed wystąpieniem udaru mózgu, średni czas OTT wynosił 156,1 minuty, u osób, które nie stosowały ASA, średni czas OTT wynosił 155,5 minuty ($p = 0,7$). Mediana w obu przypadkach wynosiła 155 minut.

Pacjenci stosujący doustne leki przeciwkrzepliwe stanowili niewielką grupę chorych - 3,8% kobiet i 4,2% mężczyzn. Najprawdopodobniej byli to pacjenci u których przy przyjęciu stwierdzono nieterapeutyczne wartości wskaźnika INR. Wśród tych osób po 3 miesiącach zgon wystąpił u 10 kobiet (33%) i 4 mężczyzn (9,8%), (OR 4,62). Liczba zgonów była istotnie wyższa u kobiet, które miały wskazania do stosowania doustnych antykoagulantów.

Niewielką grupę stanowiły osoby, u których zastosowano dożylnie leki hipotensyjne (6% wśród kobiet, 6,7% wśród mężczyzn). W tej grupie pacjentów zgon po 3 miesiącach stwierdzono u 11 kobiet (23,4%) i 13 mężczyzn (20%), (OR 1,22). U pacjentów, u których nie stosowano dożylnych leków hipotensyjnych zgon wystąpił u 25,3% kobiet i 18,9% mężczyzn (OR 1,46). Liczba zgonów u kobiet była nieco wyższa niż u mężczyzn i nie zależała od stosowanych dożylnych leków hipotensyjnych.

Wśród osób aktywnie palących częstość zgonów po 3 miesiącach wyniosła 22,6% u kobiet i 13,9% u mężczyzn (OR 1,81). Wśród osób niepalących zgon wystąpił u 25,5% kobiet i 20,9% mężczyzn (OR 1,3). Kobiety niemal 3 krotnie rzadziej były aktywnymi palaczami (13,3% vs 33,9%). Istotnie wyższą śmiertelność stwierdzono w grupie aktywnie palących kobiet w stosunku do aktywnie palących mężczyzn. Odnotowano wyższą śmiertelność w grupie niepalących, zwłaszcza mężczyzn (20,9% vs 13,9%).

W ocenie powyższego wyniku należy uwzględnić fakt, że aktywni palacze byli istotnie młodsi. Średnia wieku osób palących wyniosła 61,2 lata, wśród osób niepalących 71 lat. Mediana odpowiednio 61 i 73 lata. ($p < 0,01$).

Aktywni palacze mieli istotnie mniej punktów NIHSS przy przyjęciu. Średnia punktacja w skali NIHSS wyniosła u nich 11,45pkt., w grupie osób niepalących wyniosła 12,37. Mediana wyniosła odpowiednio 11 i 12pkt. ($p < 0,01$).

Aktywni palacze mieli istotnie rzadziej cukrzycę. W grupie osób aktywnie palących cukrzycę stwierdzono u 15,4% pacjentów, w grupie niepalących u 20,9%. ($p < 0,01$).

Aktywni palacze mieli istotnie rzadziej migotanie przedsionków. Migotanie przedsionków stwierdzono u 17,6% aktywnych palaczy i 34,6% niepalących. ($p < 0,01$).

Aktywni palacze mieli istotnie rzadziej nadciśnienie tętnicze. Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 61,9% aktywnych palaczy i 78% niepalących. ($p < 0,01$).

Aktywni palacze mieli istotnie rzadziej niewydolność serca. Niewydolność serca stwierdzono u 14,2% aktywnych palaczy i 22,2% niepalących. ($p < 0,01$).

Aktywni palacze mieli natomiast istotnie częściej hiperlipidemię. Hiperlipidemię stwierdzono u 38,9% aktywnych palaczy i 31,3% niepalących. ($p < 0,01$).

Nie można odrzucić hipotezy, że aktywni palacze mają taki sam czas OTT jak osoby niepalące. Średni czas OTT w grupie aktywnych palaczy wyniósł 152,9 minut, w grupie niepalących 156,9 minut. ($p = 0,6$). Mediana wyniosła odpowiednio 160 i 155 minut.

4. Analiza log-liniowa: Bardzo dobry efekt leczenia (mRS po 3 miesiącach 0-1 pkt.)

(zmiennie: mRS po 3 miesiącach = 0-1 pkt./płeć/trzecia zmienna)

U osób z cukrzycą, po 3 miesiącach od leczenia trombolitycznego, bardzo dobry efekt leczenia (mRS= 0-1pkt.) uzyskano u 21,6% kobiet i 29,3% mężczyzn (OR 0,66). U osób bez cukrzycy mRS 0-1pkt. stwierdzono u 32,4% kobiet i 36,8% mężczyzn (OR 0,82). W modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych OR (K/M) = 0,79.

Pacjenci obciążeni cukrzycą rzadziej osiągają mRS 0-1 pkt. Zarówno u osób z cukrzycą jak i bez cukrzycy lepszy efekt leczenia uzyskano u mężczyzn. Stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn, u których po 3 miesiącach mRS=0-1pkt. był porównywalny u osób z i bez cukrzycy. Cukrzyca nie wpływała na różnice w osiągnięciu bardzo dobrego efektu leczenia między kobietami, a mężczyznami.

Podobny model statystyczny uzyskano analizując wpływ nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, leków hipotensyjnych oraz palenia tytoniu.

Wpływ nadciśnienia tętniczego na wynik leczenia.

U osób z nadciśnieniem tętniczym bardzo dobry efekt leczenia uzyskano u 29% kobiet i 33,3% mężczyzn (OR 0,82), w grupie bez nadciśnienia tętniczego mRS= 0-1pkt. uzyskano u 33,5% kobiet i 41,1% mężczyzn (OR 0,72). W modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych OR= 0,79.

Osoby z nadciśnieniem tętniczym rzadziej uzyskiwały bardzo dobry efekt leczenia po 3 miesiącach. Stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn, u których po 3 miesiącach mRS= 0-1pkt był podobny zarówno u chorych z i bez nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze nie wpływało na różnice w osiągnięciu bardzo dobrego efektu między kobietami i mężczyznami.

Niewydolność serca, a wynik leczenia.

U chorych z niewydolnością serca bardzo dobry efekt leczenia uzyskało 18,1% kobiet i 25,2% mężczyzn (OR 0,66); u osób bez niewydolności krążenia mRS= 0-1pkt uzyskało 32,5% kobiet i 38,3% mężczyzn (OR 0,77). W modelu statystycznym analizy log-liniowej tych 3 zmiennych OR= 0,75.

Osoby z niewydolnością serca rzadziej uzyskiwały bardzo dobry efekt leczenia po 3 miesiącach. Stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn, u których po 3 miesiącach mRS= 0-1pkt był podobny zarówno u chorych z i bez niewydolności serca. Niewydolność serca nie wpływała na różnice w osiągnięciu bardzo dobrego efektu leczenia między kobietami i mężczyznami.

Przyjmowane leki hipotensyjne, a wynik leczenia.

U osób przyjmujących doustne leki hipotensyjne bardzo dobry efekt leczenia uzyskano u 29,1% kobiet i 35,2% mężczyzn (OR 0,76); u pacjentów, którzy nie stosowali tego leczenia mRS= 0-1pkt uzyskało 32,8% kobiet i 36,2% mężczyzn (OR 0,86). W modelu statystycznym OR= 0,8.

Osoby stosujące doustne leki hipotensyjne rzadziej uzyskiwały bardzo dobry efekt leczenia po 3 miesiącach. Stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn, u których po 3 miesiącach mRS= 0-1pkt był podobny zarówno u chorych przyjmujących jak i nieprzyjmujących doustne leki hipotensyjne. Stosowanie doustnych leków hipotensyjnych nie wpływało na różnice w osiągnięciu bardzo dobrego efektu leczenia między kobietami i mężczyznami.

Nikotynizm, a wynik leczenia.

U osób aktywnie palących bardzo dobry efekt leczenia uzyskano u 34% kobiet i 40,7% mężczyzn (OR 0,75); w grupie niepalących mRS= 0-1pkt uzyskano u 29% kobiet i 33,8% mężczyzn (OR 0,83). W modelu statystycznym OR= 0,81.

Bycie aktywnym palaczem nie wpływało na różnice w osiągnięciu bardzo dobrego efektu leczenia między kobietami, a mężczyznami.

Aktywni palacze byli istotnie młodsi. Średnia wieku osób palących wyniosła 61,2 lata, wśród osób niepalących 71 lat. Mediana odpowiednio 61 i 73 lata. ($p<0,01$).

Aktywni palacze mieli istotnie mniej punktów NIHSS przy przyjęciu. Średnia punktacja w skali NIHSS wyniosła u nich 11,45pkt., w grupie osób niepalących wyniosła 12,37. Mediana wyniosła odpowiednio 11 i 12pkt. ($p<0,01$).

Aktywni palacze mieli istotnie rzadziej cukrzycę. W grupie osób aktywnie palących cukrzycą stwierdzono u 15,4% pacjentów, w grupie niepalących u 20,9%. ($p<0,01$).

Aktywni palacze mieli istotnie rzadziej migotanie przedsionków. Migotanie przedsionków stwierdzono u 17,6% aktywnych palaczy i 34,6% niepalących. ($p<0,01$).

Aktywni palacze mieli istotnie rzadziej nadciśnienie tętnicze. Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 61,9% aktywnych palaczy i 78% niepalących. ($p<0,01$).

Aktywni palacze mieli istotnie rzadziej niewydolność serca. Niewydolność serca stwierdzono u 14,2% aktywnych palaczy i 22,2% niepalących. ($p<0,01$).

Aktywni palacze mieli natomiast istotnie częściej hiperlipidemię. Hiperlipidemię stwierdzono u 38,9% aktywnych palaczy i 31,3% niepalących. ($p<0,01$).

Nie można odrzucić hipotezy, że aktywni palacze mieli taki sam czas OTT jak osoby niepalące. Średni czas OTT w grupie aktywnych palaczy wyniósł 152,9 minut, w grupie niepalących 156,9 minut. ($p=0,6$). Mediana wyniosła odpowiednio 160 i 155 minut.

Migotanie przedsionków, a wynik leczenia.

U osób z migotaniem przedsionków bardzo dobry efekt leczenia po 3 miesiącach uzyskano u 20,2% kobiet i 27,1% mężczyzn (OR 0,68); u osób bez migotania przedsionków odpowiednio u 35,5% kobiet i 38,3% mężczyzn (OR 0,89). Nie uzyskano silnego modelu statystycznego ($p=0,26$). Osoby z migotaniem przedsionków rzadziej uzyskiwały bardzo dobry efekt leczenia po 3 miesiącach. Kobiety z migotaniem przedsionków osiągały 1,75 razy rzadziej dobry wynik leczenia niż kobiety bez migotania przedsionków. Mężczyźni z migotaniem przedsionków 1,4 razy rzadziej osiągnęli dobry wynik leczenia niż mężczyźni bez migotania przedsionków.

Przebyty udar mózgu, a wynik leczenia.

W grupie osób, które już wcześniej przebyły udar niedokrwienny mózgu, bardzo dobry efekt leczenia po 3 miesiącach stwierdzono u 21,7% kobiet i 18,8% mężczyzn (OR 1,19); u osób z pierwszym udarem niedokrwiennym mózgu mRS= 0-1pkt. po 3 miesiącach stwierdzono u 31,5% kobiet i 38% mężczyzn (OR 0,75).

Wśród osób, które przebyły wcześniej co najmniej jeden udar niedokrwienny mózgu, lepszy efekt leczenia po 3 miesiącach stwierdzono u kobiet.

Hiperlipidemia, a wynik leczenia.

W przypadku hiperlipidemii bardzo dobry efekt leczenia uzyskano u 29,4% kobiet i 34,1% mężczyzn (OR 0,8), u osób bez hiperlipidemii mRS=0-1pkt. stwierdzono u 30,9% kobiet i 37% mężczyzn (OR 0,76). W analizie log-liniowej OR= 0,78.

Bardzo dobry efekt leczenia uzyskano tak samo często u osób z i bez hiperlipidemii .

Hiperlipidemia nie wpływała na efekt leczenia trombolitycznego po 3 miesiącach.

Pacjenci przyjmujący kwas acetylosalicylowy lub doustne antykoagulanty, a wynik leczenia.

Ten sam model statystyczny stwierdzono u osób stosujących wyjściowo aspirynę i doustne antykoagulanty.

U osób przyjmujących wyjściowo aspirynę bardzo dobry efekt leczenia po 3 miesiącach stwierdzono u 31,4% kobiet i 36,8% mężczyzn (OR 0,79); w grupie nieprzyjmującej aspiryny odpowiednio u 30,4% kobiet i 35,5% mężczyzn (OR 0,79). W analizie log-liniowej OR=0,79.

Bardzo dobry efekt leczenia tak samo często uzyskiwali pacjenci, którzy wyjściowo stosowali i nie stosowali aspiryny. Wyjściowe stosowanie aspiryny nie wpływało na efekt leczenia trombolitycznego po 3 miesiącach.

Wśród osób stosujących przed udarem doustne leki przeciwkrzepliwe, bardzo dobry efekt leczenia uzyskało 8 kobiet (26,7%) i 14 mężczyzn (34,1%), (OR 0,7). W grupie osób, które nie stosowały doustnych antykoagulantów mRS=0-1pkt. uzyskało 30,8% kobiet i 35,6% mężczyzn, (OR 0,81). W

modelu statystycznym analizy log-liniowej $OR=0,8$. Zwraca uwagę mała liczba chorych w grupie stosującej antykoagulanty.

Bardzo dobry efekt leczenia uzyskano tak samo często w grupie mężczyzn stosujących i nie stosujących doustne antykoagulanty; nieco rzadziej w grupie kobiet przyjmujących doustne leki przeciwkrzepliwe w stosunku do kobiet, które nie stosowały wyjściowo antykoagulantów.

Stosowanie doustnych antykoagulantów nie wpływało na efekt leczenia trombolitycznego po 3 miesiącach u mężczyzn i kobiet. Przypomnieć należy, że wyniki odnosiły się do osób, które miały nieterapeutyczny wskaźnik INR przy przyjęciu i otrzymały leczenie trombolityczne.

5. Analiza log-liniowa: Dobry efekt leczenia (mRS po 3 miesiącach 0-2 pkt.)

(zmiennie: mRS po 3 miesiącach = 0-2 pkt./płeć/trzecia zmienna)

Cukrzyca, a wynik leczenia.

U osób z cukrzycą, po 3 miesiącach od leczenia trombolitycznego, dobry efekt leczenia (mRS= 0-2pkt.) uzyskano u 38% kobiet i 45,1% mężczyzn (OR 0,75). U osób bez cukrzycy mRS 0-2pkt. stwierdzono u 49,2% kobiet i 55,3% mężczyzn (OR 0,78). W modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych $OR (K/M) = 0,78$.

Pacjenci obciążeni cukrzycą rzadziej po 3 miesiącach osiągnęli mRS 0-2 pkt. Zarówno u osób z cukrzycą jak i bez cukrzycy lepszy efekt leczenia uzyskano u mężczyzn. Stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn, u których po 3 miesiącach osiągnięto dobry efekt leczenia był porównywalny u osób z i bez cukrzycy. Cukrzyca nie wpływała na różnice w wynikach leczenia między kobietami a mężczyznami.

Podobny model statystyczny w analizie log-liniowej uzyskano dla migotania przedsionków, nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, przebytego wcześniej udaru niedokrwienego mózgu, wyjściowego stosowania aspiryny i doustnych leków hipotensyjnych oraz aktywnego palenia.

U osób obciążonych migotaniem przedsionków, dobry efekt leczenia po 3 miesiącach (mRS= 0-2pkt.) uzyskano u 33,4% kobiet i 39,3% mężczyzn (OR 0,78). U osób bez migotania przedsionków mRS 0-2pkt. stwierdzono u 54,2% kobiet i 58,5% mężczyzn (OR 0,84). W modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych $OR= 0,82$.

Migotanie przedsionków nie wpływało na różnice w osiągnięciu dobrego efektu leczenia między kobietami i mężczyznami.

U osób z nadciśnieniem tętniczym, po 3 miesiącach od leczenia trombolitycznego, dobry efekt leczenia (mRS= 0-2pkt.) uzyskano u 45% kobiet i 51,1% mężczyzn (OR 0,78). U osób bez nadciśnienia tętniczego mRS 0-2pkt. stwierdzono u 52,8% kobiet i 58,9% mężczyzn (OR 0,78). W

modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych OR = 0,78.

Nadciśnienie tętnicze nie wpływało na różnice w osiągnięciu dobrego efektu leczenia między kobietami i mężczyznami.

U osób z niewydolnością serca, dobry efekt leczenia po 3 miesiącach (mRS= 0-2pkt.) uzyskano u 28,9% kobiet i 38,8% mężczyzn (OR 0,64). U osób, które nie miały niewydolności serca mRS 0-2pkt. stwierdzono u 50,8% kobiet i 57,6% mężczyzn (OR 0,76). W modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych OR= 0,74. Niewydolność serca nie wpływała na różnice w osiągnięciu dobrego efektu leczenia między kobietami i mężczyznami.

W grupie osób, które wcześniej przebyły już udar niedokrwienny mózgu, dobry efekt leczenia po 3 miesiącach (mRS= 0-2pkt.) uzyskano u 42,5% kobiet i 44,9% mężczyzn (OR 0,9). U osób, które wcześniej nie przebyły udaru mózgu, dobry efekt leczenia po 3 miesiącach stwierdzono u 47,6% kobiet i 54,7% mężczyzn (OR 0,75). W modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych OR= 0,77. Udar mózgu w wywiadzie nie wpływał na różnice między kobietami i mężczyznami w osiągnięciu dobrego efektu leczenia.

U osób przyjmujących wyjściowo aspirynę dobry efekt leczenia po 3 miesiącach (mRS= 0-2pkt.) uzyskano u 44,8% kobiet i 51,4% mężczyzn (OR 0,77). U osób, które nie przyjmowały aspiryny mRS 0-2pkt. stwierdzono u 48,4% kobiet i 55,2% mężczyzn (OR 0,76). W modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych OR=0,76. Wyjściowe stosowanie aspiryny nie wpływało na różnice w osiągnięciu dobrego efektu leczenia między kobietami i mężczyznami.

U osób przyjmujących wyjściowo doustne leki hipotensyjne dobry efekt leczenia po 3 miesiącach (mRS= 0-2pkt.) uzyskano u 46% kobiet i 51,6% mężczyzn (OR 0,8). U osób, które nie przyjmowały doustnych antykoagulantów mRS 0-2pkt. stwierdzono u 49,1% kobiet i 55,9% mężczyzn (OR 0,76). W modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych OR= 0,78. Wyjściowe stosowanie doustnych leków hipotensyjnych nie wpływało na różnice w osiągnięciu dobrego efektu leczenia między kobietami i mężczyznami.

W grupie osób będących aktywnymi palaczami dobry efekt leczenia po 3 miesiącach (mRS= 0-2pkt.) uzyskano u 53,8% kobiet i 59% mężczyzn (OR 0,81). Wśród osób, które nie były aktywnymi palaczami, dobry efekt leczenia po 3 miesiącach stwierdzono u 46,4% kobiet i 51,4% mężczyzn (OR 0,82). W modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych OR= 0,82. Aktywne palenie nie wpływało na różnice między kobietami i mężczyznami w osiągnięciu dobrego efektu leczenia.

Podobnie jak we wcześniejszych analizach należy uwzględnić, że aktywni palacze byli istotnie młodsi, mieli niższą punktację NIHSS przy przyjęciu, rzadziej obciążeni byli cukrzycą, migotaniem przedsionków, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, natomiast częściej mieli hiperlipidemię.

W przypadku osób obciążonych hiperlipidemią dobry efekt leczenia po 3 miesiącach uzyskało 48% kobiet i 52,4% mężczyzn (OR 0,84); u osób bez hiperlipidemii mRS= 0-2pkt. uzyskało 47,3%

kobiet i 54,8% mężczyzn (OR 0,74). W analizie log-liniowej 3 zmiennych OR= 0,77. W grupie kobiet i mężczyzn taka sama liczba pacjentów osiągnęła dobry efekt leczenia u osób z i bez hiperlipidemii. Hiperlipidemia nie wpływała na osiągnięcie dobrego efektu leczenia u kobiet i mężczyzn.

W grupie kobiet przyjmujących wyjściowo doustne leki przeciwkrzepliwe, dobry efekt leczenia po 3 miesiącach uzyskano u 12 kobiet (40%) i 22 mężczyzn (53,7%), (OR 0,58); w grupie, która nie stosowała wyjściowo doustnych antykoagulantów mRS= 0-2pkt. stwierdzono u 47,4% kobiet i 53,7% mężczyzn (OR 0,78). Zwraca uwagę mała liczba chorych w grupie stosującej antykoagulanty.

Dobry efekt leczenia po 3 miesiącach uzyskano tak samo często w grupie mężczyzn stosujących i nie stosujących doustne antykoagulanty; nieco rzadziej w grupie kobiet przyjmujących doustne leki przeciwkrzepliwe w stosunku do kobiet, które nie stosowały wyjściowo antykoagulantów.

Stosowanie doustnych antykoagulantów nie wpływało na osiągnięcie dobrego efektu leczenia trombolitycznego po 3 miesiącach u mężczyzn i kobiet.

Nie można odrzucić hipotezy, że aktywni palacze mieli taki sam czas OTT jak osoby niepalące. Średni czas OTT w grupie aktywnych palaczy wyniósł 152,9 minut, w grupie niepalących 156,9 minut. (p=0,6). Mediana wyniosła odpowiednio 160 i 155 minut.

Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe sICH wg ECASS.

(zmienna: sICH vs płeć vs trzecia zmienna)

Zastrzeżenie - niskie częstości występowania sICH w badanej populacji mogą zaburzać wnioskowanie z poniższej analizy. Do analizy wybrano wyniki sICH wg ECASS ze względu na najniższy wskaźnik p=0,11. (sICH wg SITS p=0,36; sICH wg NINDS p=0,15).

Pacjenci z cukrzycą.

U osób z cukrzycą, objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło u 8% kobiet i 5,3% mężczyzn (OR 1,57). U osób bez cukrzycy sICH wg ECASS wystąpiło 6% kobiet i 4,6% mężczyzn (OR 1,31). W modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych OR =1,36.

U pacjentów obciążonych cukrzycą częściej występowało sICH wg ECASS w stosunku do osób bez cukrzycy. Zarówno u osób z cukrzycą jak i bez cukrzycy częściej sICH wg ECASS stwierdzono u kobiet. Stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn, u których wystąpiło objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS jest porównywalne u osób z i bez cukrzycy. Cukrzyca nie wpływała na różnice w częstości występowania sICH wg ECASS po leczeniu trombolitycznym udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet i mężczyzn.

Ten sam model statystyczny stwierdzono oceniając wpływ nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków, hiperlipidemii, aktywnego palenia na występowania sICH wg ECASS.

Pacjenci z migotaniem przedsionków.

U osób migotaniem przedsionków objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło u 9,9% kobiet i 8,2% mężczyzn (OR 1,23). U osób bez migotania przedsionków sICH wg ECASS wystąpiło u 4,5% kobiet i 3,3% mężczyzn (OR 1,38). W modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych OR =1,31. U pacjentów z migotaniem przedsionków sICH wg ECASS występowało częściej niż u osób bez migotania przedsionków. Zarówno u osób z migotaniem przedsionków jak i bez migotania przedsionków częściej sICH wg ECASS stwierdzono u kobiet. Stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn, u których wystąpiło objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS było porównywalne u osób z i bez migotania przedsionków. Migotanie przedsionków nie wpływało na różnice w częstości występowania sICH wg ECASS po leczeniu trombolitycznym udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet i mężczyzn.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym.

Wśród osób z nadciśnieniem tętniczym objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło u 7% kobiet i 4,8% mężczyzn (OR 1,48). U osób bez nadciśnienia tętniczego sICH wg ECASS wystąpiło 4,8% kobiet i 4,2% mężczyzn (OR 1,13). W modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych OR =1,4 (p=0,6).

U pacjentów obciążonych nadciśnieniem tętniczym częściej dochodziło do sICH wg ECASS, ale różnica ta nie była istotna statystycznie.

Pacjenci z hiperlipidemią.

U osób obciążonych hiperlipidemią objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło u 5,8% kobiet i 4% mężczyzn (OR 1,48). U osób bez hiperlipidemii sICH wg ECASS wystąpiło 7% kobiet i 4,6% mężczyzn (OR 1,56). W modelu analizy log-liniowej 3 zmiennych OR =1,53.

U osób z i bez hiperlipidemii częściej sICH wg ECASS stwierdzono u kobiet. Stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn, u których wystąpiło objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS było porównywalne u osób z i bez hiperlipidemii. Hiperlipidemia nie wpływała na różnice w częstości występowania sICH wg ECASS po leczeniu trombolitycznym udaru niedokrwiennego mózgu.

Pacjenci z nikotynizmem.

U osób będących aktywnymi palaczami objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło u 5% kobiet i 2,6% mężczyzn (OR 1,95). U osób, które nie były aktywnymi palaczami sICH wg ECASS wystąpiło 6,4% kobiet i 4,5% mężczyzn (OR 1,46). W modelu analizy log- liniowej 3 zmiennych OR =1,53.

U pacjentów aktywnie palących sICH wg ECASS wystąpiło rzadziej niż u osób niebędących aktywnymi palaczami. Zarówno u osób, które aktywnie paliły jak i tych, które nie były aktywnymi palaczami sICH wg ECASS częściej stwierdzono u kobiet. Stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn, u których wystąpiło objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS było porównywalne u osób aktywnie palących i niepalących. Aktywne palenie nie wpływało na różnice w częstości występowania sICH wg ECASS po leczeniu trombolitycznym udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet i mężczyzn.

Pacjenci z niewydolnością serca.

U osób z niewydolnością serca objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło u 10,9% kobiet i 5,5% mężczyzn (OR 2,1). U osób bez niewydolności serca sICH wg ECASS wystąpiło 5,5% kobiet i 4,3% mężczyzn (OR 1,28). Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło 2-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn obciążonych niewydolnością serca, 2-krotnie częściej niż u kobiet bez niewydolności serca oraz 2,5-krotnie częściej niż u mężczyzn bez niewydolności serca, ale różnica ta nie była istotna statystycznie ze względu na bardzo małe liczebności grup. U osób bez niewydolności serca częstość sICH wg ECASS była o ok.30% wyższa u kobiet niż u mężczyzn.

Pacjenci po przebytych udarach mózgu.

U osób, które w wywiadzie miały przebyły udar mózgu, objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło u 10,8% kobiet i 5,3% mężczyzn (OR 2,18). U osób, które nie przebyły wcześniej udaru mózgu sICH wg ECASS wystąpiło 5,9% kobiet i 4,7% mężczyzn (OR 1,28).

Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło ponad 2-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn z przebytym udarem mózgu w wywiadzie, ale różnica ta nie była istotna statystycznie ze względu na bardzo małe liczebności grup. U osób, które nie przebyły wcześniej udaru mózgu, częstość sICH wg ECASS była o ok.30% wyższa u kobiet niż u mężczyzn.

Pacjenci przyjmujący leki hipotensyjne.

U osób przyjmujących wyjściowo doustne leki hipotensyjne objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło u 7,5% kobiet i 4,5% mężczyzn (OR 1,71). U

osób, które nie przyjmowały leków hipotensyjnych sICH wg ECASS wystąpiło 5,1% kobiet i 4,9% mężczyzn (OR 1,04). Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło ok.1,5 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn przyjmujących leki hipotensyjne, ale różnica ta nie była istotna statystycznie ze względu na bardzo małe liczebności grup. Nie stwierdzono różnic w częstości sICH u kobiet i mężczyzn, którzy nie byli leczeni hipotensyjnie

Pacjenci przyjmujący kwas acetylosalicylowy lub doustne antykoagulanty.

U osób przyjmujących wyjściowo aspirynę objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło u 8,4% kobiet i 4% mężczyzn (OR 2,18). U osób, które nie przyjmowały wyjściowo aspiryny sICH wg ECASS wystąpiło 5,6% kobiet i 4,4% mężczyzn (OR 1,29).

Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło ponad 2-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn przyjmujących aspirynę, ale różnica ta nie była istotna statystycznie ze względu na bardzo małe liczebności grup. U osób, które nie przyjmowały przed leczeniem trombolitycznym aspiryny, sICH wg ECASS wystąpiło o ok.30% częściej u kobiet niż u mężczyzn.

U osób stosujących doustne antykoagulanty przed leczeniem trombolitycznym, objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło u 20% kobiet i 4,9% mężczyzn (OR 4,88). U osób, które nie przyjmowały leków przeciwkrzepliwych sICH wg ECASS wystąpiło 6% kobiet i 4,6% mężczyzn (OR 1,32).

Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło niemal 5-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn przyjmujących doustne antykoagulanty ale różnica ta nie była istotna statystycznie ze względu na bardzo małe liczebności grup. U osób, które nie przyjmowały przed leczeniem trombolitycznym leków przeciwkrzepliwych, sICH wg ECASS wystąpiło o ok.30% częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Stan pacjentów, skala NIHSS, mRS.

U osób, które przed leczeniem trombolitycznym w skali mRS miały 0-1 pkt., objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg ECASS wystąpiło u 5,1% kobiet i 4,5% mężczyzn (OR 1,13).

U osób, u których przed zachorowaniem mRS wynosił >1pkt (mRS=2-5), sICH wg ECASS stwierdzono u 11,3% kobiet i 4,5% mężczyzn (OR 2,67). Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS występowało niemal 3-krotnie częściej u kobiet z wyjściowym mRS >1pkt w stosunku do mężczyzn z mRS 0-1pkt i >1pkt. oraz ponad 2-krotnie częściej w stosunku do kobiet z mRS 0-1pkt. Kobiety z wyjściową niepełnosprawnością miały większe ryzyko powikłań krwotocznych po leczeniu trombolitycznym.

U osób, u których rozpoznano objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS, średnia punktacja w skali NIHSS przy przyjęciu wynosiła 15,88 pkt. u kobiet i 14,6 pkt. u

mężczyzn, mediana odpowiednio 17,5 pkt. i 16 pkt. ($p=0,36$). U osób, u których nie doszło do wystąpienia sICH wg ECASS, średnia punktacja w skali NIHSS wyniosła 12,31 pkt. u kobiet i 11,59 pkt. u mężczyzn, mediana odpowiednio 12 pkt. i 11 pkt. ($p=0,02$).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między kobietami i mężczyznami w wyjściowej punktacji w skali NIHSS w grupie osób, u której wystąpiło i nie wystąpiło sICH wg ECASS.

Kobiety i mężczyźni, u których wystąpiło sICH wg ECASS, mieli przy przyjęciu istotnie wyższą punktację w skali NIHSS w porównaniu do osób bez objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego ($p < 0,01$).

Wśród osób z wyjściową punktacją w skali NIHSS 0-7pkt. objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS wystąpiło u 4% kobiet i 3,4% mężczyzn (OR 1,19); w grupie pacjentów z NIHSS 8-14 pkt. sICH wg ECASS stwierdzono u 4% kobiet i 3% mężczyzn (OR 1,35); w grupie pacjentów z wyjściowym NIHSS ≥ 15 pkt. sICH wg ECASS wystąpiło u 10,4% kobiet i 7,9% mężczyzn (OR 1,36).

Wśród osób, u których przy przyjęciu w skali NIHSS stwierdzono ≥ 8 pkt., objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS ok.30% częściej wystąpiło u kobiet niż mężczyzn.

U osób, u których rozpoznano objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS, średni czas OTT wynosił 154,4 minuty u kobiet i 155,4 minuty u mężczyzn ($p=0,85$). W grupie osób, u których nie wystąpiło sICH wg ECASS średni czas OTT wynosił 159 minut u kobiet i 153,4 minuty u mężczyzn ($p=0,02$).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między kobietami i mężczyznami w czasie OTT w grupie osób, u której wystąpiło i nie wystąpiło sICH wg ECASS. Kobiety i mężczyźni, u których wystąpiło sICH wg ECASS, mieli porównywalny czas OTT w porównaniu do osób bez objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego ($p=0,64$ u kobiet i $p=0,76$ u mężczyzn). Średni czas OTT nie wpłynął na częstość sICH wg ECASS w badanej populacji.

Wśród osób, u których czas OTT < 120 minut, objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS stwierdzono u 7,6% kobiet i 4,8% mężczyzn (OR 1,63); w grupie pacjentów z OTT 120-179 minut sICH wg ECASS wystąpiło u 6,1% kobiet i 5% mężczyzn (OR 1,23), u leczonych w czasie OTT ≥ 180 minut sICH wg ECASS wystąpiło u 6,5% kobiet i 3,8% mężczyzn (OR 1,74).

Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe wg definicji ECASS częściej występowało u kobiet niż u mężczyzn. Różnice te były istotne statystycznie wśród osób, które otrzymały leczenie w czasie OTT ≥ 180 minut i < 120 min.

6. Analiza wieloczynnikowa

W modelu regresji wieloczynnikowej uwzględniono wpływ wieku pacjentów, czasu ODT (onset-door time), czasu DTT (door-treatment time), obecności nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, migotania przedsionków, palenia papierosów (aktualnego), wyjściowej punktacji w skali mRS przed udarem (tylko 0 i 1), wyjściowej sumarycznej punktacji ciężkości udaru w skali NIHSS na główne punkty końcowe (zgon, mRS po 3 miesiącach, sICH wg SITS).

Analiza wieloczynnikowa nie potwierdziła większej śmiertelności u kobiet po 3 miesiącach od udaru, nie wykazała aby lepsze wyniki w skali mRS (0-1 pkt. i 0-2 pkt.) uzyskiwali mężczyźni, nie potwierdziła różnic w częstości powikłań krwotocznych u kobiet i mężczyzn. Tabela 4.

Tabela 4. Analiza wieloczynnikowej i jednoczynnikowej regresji przedstawiająca wpływ płci na występowanie zgonu, dobrego stanu funkcjonalnego w mRS pacjentów po 3 miesiącach oraz występowania powikłań krwotocznych u kobiet i mężczyzn z udarem niedokrwiennym.

zmienna	Analiza wieloczynnikowa			Analiza jednoczynnikowa		
	OR*	2,5%CI	97,5%CI	OR	2,5%CI	97,5%CI
Zgon po 3m	1,2104	0,8752	1,6736	1,4413	1,0839	1,9164
sICH(SITS) Tak	1,2493	0,5059	3,1222	1,4623	0,617	3,466
sICH(ECASS) Tak	1,0784	0,6252	1,8574	1,2917	0,7666	2,1765
sICH(NINDS) Tak	0,8781	0,55	1,3927	1,0432	0,6689	1,6268
mRS (0-1) po 3 m	1,0037	0,7803	1,2909	0,871	0,7	1,0838
mRS (0-2) po 3 m	1,0137	0,7851	1,3098	0,8521	0,6886	1,0544

OR – iloraz szans, mRS – zmodyfikowana skala Rankina, sICH – objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe

V. Dyskusja.

Wprowadzenie leczenia trombolitycznego w udarze niedokrwiennym mózgu było jednym z istotnych, poza wprowadzeniem oddziałów udarowych, działań, które istotnie poprawiło rokowanie u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. W wielu badaniach zauważono różnice w wynikach leczenia za pomocą rt-PA udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet i mężczyzn i od lat prowadzone są obserwacje nad czynnikami ryzyka, ciężkością i rodzajem udaru, przebiegiem udaru oraz obserwacje wyników leczenia udaru niedokrwiennego w zależności od płci (Reeves M et al. 2009, Appelros P et al. 2009, Lasek-Bal A i wsp. 2014, Jovanović DR et al. 2009, Spaander F et al. 2017, Wiszniewska M i wsp. 2020, Rexrode K et al. 2022).

Kent i wsp. w metaanalizie z 2005 r. zwrócili uwagę, że kobiety odnoszą większe korzyści z leczenia trombolitycznego, aniżeli mężczyźni, niezależnie od takich czynników jak wiek, stan pacjentów oceniany przy przyjęciu w skali NIHSS, OTT, obciążenie nadciśnieniem tętniczym, czy cukrzycą (Kent DM et al. 2005).

Inni autorzy wskazują jednak, że wynik leczenia udaru niedokrwiennego u kobiet jest gorszy niż u mężczyzn. Większy odsetek kobiet wymagał pomocy po 3 miesiącach od udaru oraz większa była śmiertelność w grupie kobiet. Jednym z powodów był fakt, że kobiety później docierały do szpitala, częściej poza oknem czasowym i nie mogły w związku z tym otrzymać leczenia trombolitycznego (de Ridder I et al. 2013, De Silva D et al. 2009, Turtzo L et al. 2008). Jedną z przyczyn późniejszego przybycia kobiet do szpitala było związane z faktem, że kobiety częściej mieszkały same i przez to wezwanie pomocy było opóźnione (Rossnagel K et al. 2004, Reid J et al. 2008). Również w badaniu holenderskim mniej kobiet niż mężczyzn docierało do szpitala w oknie czasowym 4 godzin (27% vs 33%), a czas od zachorowania do dotarcia do szpitala był u kobiet dłuższy średnio o 27 minut (de Ridder I et al. 2013). Było to też przyczyną, że mniej kobiet otrzymywało właściwe leczenie (Gumbinger C et al. 2014) lub rozpoczęcie leczenia było opóźnione (Gargano JW et al. 2009, Giralt D et al. 2012). Metaanaliza (obejmująca 18 badań, głównie rejestrów szpitalnych) wykazała, że kobiety w porównaniu do mężczyzn miały o 30% mniejszą szansę otrzymania leczenia trombolitycznego w ostrej fazie udaru mózgu i stwierdzono u nich większe opóźnienia w podaniu leczenia po przyjęciu do szpitala (Reeves M et al. 2009). Wiele prac pokazywało mniejszą dostępność leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu u kobiet (Lisabeth LD et al. 2006, Schumacher H et al. 2007, Reed SD et al. 2001, Foerch C et al. 2007, Deng YZ et al. 2006, Reiner-Deitemyer V et al. 2011, Tafreshi GM et al. 2010, Reid JM et al. 2008). Przyczyną tego mogła być inna, nietypowa symptomatologia udaru mózgu u kobiet oraz fakt, że kobiety potrzebowały więcej czasu na podjęcie decyzji i wyrażenie zgody na proponowane leczenie trombolityczne. Kobiety częściej były wdowami i mieszkały same, z tego powodu trudniej było u nich potwierdzić czas zachorowania a wezwanie pomocy medycznej mogło być opóźnione. W jednym z badań wykazano, że nietypowe objawy udaru mózgu lub TIA, do których zaliczono

ból, zaburzenia świadomości, ból głowy, zawroty głowy, inne objawy neurologiczne i nieneurologiczne, istotnie częściej stwierdzono u kobiet niż u mężczyzn (51,8% vs 43,9%). Najczęściej występującym nietypowym objawem udaru mózgu lub TIA były zaburzenia świadomości, które stwierdzono u 23,2% kobiet i 15,2% mężczyzn (Lisabeth LD et al. 2009, Labiche LA et al. 2002). W pracy Roquera stwierdzono, że u kobiet częściej występowała afazja (28,9% vs 21,6%), zaburzenia pola widzenia oraz dysfagia. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania niedowładu i zaburzeń czucia (Roquer J et al. 2003). Badacze amerykańscy stwierdzili, że kobiety w oddziale ratunkowym rzadziej prezentowały główne objawy przemawiające za podejrzeniem udaru mózgu (87,5% vs 91,4%), rzadziej zgłaszały zaburzenia chodu, równowagi i zawroty głowy (9,5% vs 13,7%). Krótszy czas między dotarciem do szpitala a przeprowadzeniem badania lekarskiego stwierdzono w grupie osób z zaburzeniami mowy i utratą przytomności. Szybciej diagnostykę obrazową przeprowadzano także przy obecności niedowładu kończyn i asymetrii twarzy. W dalszej analizie stwierdzono, że kobiety dłuższy czas oczekiwały na uzyskanie kontaktu z lekarzem i wykonanie badania obrazowego (Gargano JW. et al. 2009). Z drugiej strony, w jednej z prac wykazano, że porównywalna liczba kobiet i mężczyzn docierała do szpitala w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów udaru mózgu (39% kobiet i 37% mężczyzn), pomimo, że kobiety częściej mieszkały same, miały bardziej nasilone objawy udaru mózgu, częściej udar mózgu klasyfikowany był jako TACS (total anterior circulation stroke). Czas od dotarcia do szpitala do wykonania badań obrazowych i podania rt-Pa był też porównywalny u kobiet i mężczyzn. Ostatecznie szansa otrzymania leczenia trombolitycznego była znacznie niższa u kobiet nawet po skorygowaniu wyniku o czynniki zakłócające (OR 0,51), (Reid J et al 2008). W analizie rejestru niemieckiego kobiety stanowiły 43% chorych leczonych trombolitycznie i miały o 13% mniejszą szansę na otrzymanie leczenia reperfuzyjnego. Kobiety w starszym wieku miały tą szansę mniejszą aż o 25% (Foerch C et al. 2007). W innym badaniu stwierdzono, że na przestrzeni 4 lat częstość leczenia trombolitycznego wzrosła 2-krotnie zarówno u kobiet jak i mężczyzn, ale nadal kobiety istotnie rzadziej otrzymywały rtPa w porównaniu do mężczyzn. Kobiety stanowiły 70% osób w grupie powyżej 80 r.ż. Porównywalną liczbę kobiet i mężczyzn leczonych trombolitycznie stwierdzono natomiast w grupie osób poniżej 80 r.ż. Starszy wiek kobiet i ich przewaga w badanej populacji była istotnym czynnikiem zmniejszającym szansę na leczenie. Osoby powyżej 80 r.ż dodatkowo rzadziej leczone były w specjalistycznych oddziałach udarowych (Krogias C et al. 2014).

W przedstawionej pracy również w populacji polskiej stwierdzono istotnie statystycznie dłuższy czas ODT u kobiet (77,7 min. vs 70,2 min., $p < 0,01$). Podobne dane przedstawili też inni autorzy (Lorenzano S et al. 2013, Rodríguez-Castro E et al. 2019). Z kolei prace 3 kolejnych autorów nie potwierdzają późniejszego czasu dotarcia do szpitala i otrzymania leczenia (Spaander F et al. 2017, Buijs J et al. 2016, Madsen TE et al. 2015), a w badaniu hiszpańskim kobiety miały nawet krótszy

czas uzyskania leczenia od początku udaru niż mężczyźni (Martínez-Sánchez P et al. 2011). Część autorów uważa, że wiek nie decyduje o czasie dotarcia do szpitala. W badaniu francuskim nie stwierdzono istotnych różnic w czasie OTT w grupie pacjentów >80 r.ż i młodszych (Fratlicelli L et al. 2019). Dodatkowo w badaniu Madsen'a stwierdzono, że różnice w czasie dotarcia do szpitala nie są istotnym czynnikiem decydującym o wynikach leczenia i śmiertelności w udarze mózgu (Madsen TE et al. 2016). Niektóre badania wskazują, że u kobiet częściej stwierdza się przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego. W badaniu amerykańskim stwierdzono, że najczęstszym modyfikowalnym przeciwwskazaniem było oporne, wysokie ciśnienie tętnicze krwi (Madsen TE et al. 2015). W badaniu Colello i wsp. stwierdzono, że głównymi czynnikami wpływającymi na odstąpienie od leczenia rt-PA u kobiet były przebyte udar mózgu (OR 2,33), współistniejąca cukrzyca (OR 1,88) i wysoka punktacja w skali NIHSS (OR 0,91), (Colello MJ et al. 2018). Część badań publikowanych w ostatnich latach pokazują jednak, że kobiety wcale nie mają gorszej dostępności do leczenia trombolitycznego w udarze niedokrwiennym mózgu (Kapral MK et al. 2005). W rejestrze austriackim, po uwzględnieniu wpływu wieku, nie stwierdzono istotnej różnicy w jakości leczenia u kobiet i mężczyzn. Zarówno czas dotarcia do szpitala, czas od dotarcia do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego, szybkość i częstość badań obrazowych mózgowia oraz częstość stosowanego leczenia rt-PA (14,5%) była porównywalna u obu płci (Gattringer T et al. 2014). W badaniu holenderskim PRACTISE (Promoting Acute Thrombolysis for Ischaemic Stroke) w grupie pacjentów, którzy dotarli do szpitala w czasie do 4 godzin od wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu, leczenie trombolityczne zastosowano u 41,6% kobiet i 42,4% mężczyzn (OR 1,0), pomimo, że mniej kobiet niż mężczyzn było w oknie czasowym 4 godzin, a czas od zachorowania do dotarcia do szpitala był u kobiet dłuższy (de Ridder I et al. 2013). Autorzy francuscy wskazują, że wśród pacjentów kwalifikowanych do leczenia reperfuzyjnego ostatecznie leczenie trombolityczne (i.v lub i.a) zastosowano u tej samej liczby kobiet i mężczyzn (96,5% vs 95,4%). Nie stwierdzono różnic w częstości wykonywania trombektomii mechanicznej (10,2% i 11,6%), pomimo przewagi niedrożności w odcinku proksymalnym naczyń u kobiet ($p = 0,3$). Wykazano, że kobiety tak samo często otrzymują leczenie trombolityczne, jeśli tylko dotrą na czas do szpitala (Fratlicelli F et al. 2019). Dodatkowym czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia pozostaje ciężkość udaru mózgu, czyli wyjściowy stan neurologiczny oceniany w wybranej skali klinimetrycznej. Badania podkreślają, że u kobiet częściej dochodziło do udaru o ciężkim przebiegu klinicznym (Gall S et al. 2010, Gattringer T et al. 2014). Bardziej nasilone objawy udaru niedokrwiennego mózgu stwierdzono zwłaszcza w grupie osób powyżej 70 r.ż. i w grupie kobiet (Dehlendorff C et al. 2015). W badaniu serbskim w skali NIHSS > 15pkt. miało 31,2% mężczyzn i 48,3% kobiet (Jovanović D et al. 2009), w pracy Kenta natomiast 42,1% mężczyzn i 45,6 kobiet; różnica nie była istotna statystycznie (Kent DM et al. 2008). W badaniu francuskim, wśród pacjentów spełniających kryteria do leczenia

trombolitycznego, w skali NIHSS przy przyjęciu >15 pkt. uzyskała podobna liczba mężczyzn i kobiet; więcej kobiet było w grupie z NIHSS 11 - 15pkt., mężczyzn natomiast w grupie z NIHSS ≤10 pkt. Jednocześnie częściej u kobiet stwierdzano niedrożność naczynia w odcinku proksymalnym, w tym istotnie częściej niedrożność odcinka M1 tętnicy środkowej mózgu (71,8% vs 57,9%), (Fraticeilli L et al. 2019). W przedstawionej pracy kobiety uzyskiwały wyższą punktację w skali NIHSS (średnia 12,7 pkt. vs 11,8, p<0,01). Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach (Spaander F et al. 2017, Lorenzano S et al. 2009, Tafreshi G et al. 2010, Hametner C 2015). W pozostałych nie stwierdzono różnicy w ciężkości udaru ze względu na płeć (Elkind M et al. 2007, Förster A et al. 2009, Gall SL et al. 2010). Badacze podkreślają, że wyjściowa niepełnosprawność i starszy wiek mogły wpływać na wyjściową ocenę ciężkości udaru mózgu u kobiet. W badaniu Gall'a i wsp. nie stwierdzono wpływu płci na różnice w ciężkości udaru mózgu po uwzględnieniu czynników zakłócających (Gall S et al. 2010). Podobne wnioski wyciągnęli badacze chińscy w grupie pacjentów z udarem mózgu powyżej 75 r.ż. (Li B et al. 2015). W badaniu Reid'a i wsp. przewaga kobiet wśród pacjentów z ciężkim udarem mózgu obecna była nadal po uwzględnieniu wpływu wieku, ale nie stwierdzano jej po uwzględnieniu wpływu m.in. wyjściowej niepełnosprawności (Reid J et al. 2008). Cięższy przebieg udaru mózgu u kobiet wiąże się także z dłuższym czasem hospitalizacji w okresie ostrym (Di Carlo A et al. 2003).

W badanej populacji polskich pacjentów średni czas hospitalizacji był porównywalny u obu płci (13,4 dnia u kobiet i 14,8 dnia u mężczyzn), podobnie jak m.in. w badaniu kanadyjskim (Reid J et al. 2008).

Niektóre prace wskazują, że ciężkość udaru mózgu może być następstwem innej etiologii udaru mózgu u kobiet w porównaniu do mężczyzn. U kobiet częściej dochodzi bowiem do udaru mózgu o etiologii sercowo - zatorowej, która wiąże się z większym ryzykiem zgonu i istotnej niepełnosprawności (Roquer J et al. 2003; Förster A et al. 2009; Giralt D et al. 2012). Z drugiej strony, część badaczy wskazuje, że zatory serc pochodne, w przeciwieństwie do w zakrzepów miażdżycowych, które częściej występują u mężczyzn, charakteryzują się dużym utkaniem włókniaka i są bardziej podatne na działanie rt-Pa prowadząc do szybszego i częstszego udrożnienia naczynia (Förster A et al. 2009). W badaniu na niewielkiej grupie pacjentów z potwierdzoną radiologicznie niedrożnością tętnicy środkowej mózgu lub jednocześnie tętnicy szyjnej wewnętrznej i środkowej mózgu (MCA lub ICA/MCA), rekanalizację naczynia po dożylnym leczeniu trombolitycznym uzyskano u 94% kobiet (59% całkowitą i 35% częściową) i u 59% mężczyzn (36% całkowitą i 23% częściową). Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem danych demograficznych i klinicznych. Poprawę stanu neurologicznego, ocenianą jako zmniejszenie o co najmniej 4 pkt. wyniku skali NIHSS w ciągu 72 godzin, stwierdzono u 71% kobiet i 36% mężczyzn (Savitz S et al. 2005). Zgodne jest to z wynikami badań, które wskazują na szybszą poprawę stanu neurologicznego u kobiet leczonych trombolitycznie (Rodríguez-Castro E et

al. 2019; Saposnik G et al. 2005, Lasek-Bal A et al.2014). Z drugiej strony, szybszą poprawę stanu neurologicznego stwierdzono u osób młodych oraz pacjentów, którzy nie byli obciążeni migotaniem przedsionków (Yaghi S et al. 2016).

Rekanalizacja naczynia i stopień uzyskanej reperfuzji nie jest jedynym czynnikiem determinującym wielkość ogniska zawałowego a zwłaszcza wynik leczenia. Coraz częściej podkreśla się znaczenie obecność tzw. kolaterali i krążenia obocznego (De Silva D et al. 2018; Emberson J et al. 2014).

Innym istotnym rokowniczo czynnikiem jest czas jaki upływa od początku objawów udaru do rozpoczęcia leczenia lub uzyskania reperfuzji (Khatri P et al. 2009; Mazighi M et al. 2013).

Podkreślana w niektórych badaniach funkcja neuroprotekcjna estrogenów i fibrynolityczna obniżonego poziomu PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu/ plasminogen activator inhibitor) w leczeniu trombolitycznym może mieć znaczenie u kobiet w młodym wieku i okresie przedmenopauzalnym (Yang S et al. 2000, Kain K et al. 2003, Ribo M et al. 2004). Nie dotyczy więc większości populacji kobiet leczonych z powodu udaru mózgu. W badaniach Kain'a i wsp. wykazano, że u kobiet grupie kontrolnej, a przede wszystkim w ostrej fazie udaru mózgu, występuje nie tylko znacząco wyższy poziom PAI-1 ale także czynnika VII i czynnika VIII oraz niższy poziom fibrynogenu (Kain K et al. 2003). Wyższy poziom PAI-1 stwierdzono także kobiet z miażdżycą naczyń wieńcowych i cukrzycą (Ossei-Gerning N et al. 1998, Mansfield M et al. 1996). Natomiast niższy poziom PAI-1 stwierdzono u kobiet w okresie pomenopauzalnym ale stosujących HTZ (Shahar E et al. 1996, Gebara OC et al. 1995). Badania dotyczące stosowania hormonalnej terapii zastępczej często wskazywały na niekorzystne następstwa dla kobiet. Ostatnio ustalono, że niższe ryzyko zdarzeń sercowo - naczyniowych występuje w grupie kobiet stosujących HTZ jeśli terapia zostanie włączona w krótkim okresie czasu (średnio 7 miesięcy) od początku menopauzy (Schierbeck L et al. 2012).

Część autorów wskazuje, że lepsze wyniki leczenia trombolitycznego w populacji osób w wieku średnim uzyskują kobiety, niestety w populacji osób starszych lepsze wyniki osiągają mężczyźni (Buijs JE et al. 2016). Badania Spaandera wskazały, że ok. 40 r.ż następuje punkt zwrotny, w którym przewaga korzystnego rokowania u kobiet przechodzi na stronę mężczyzn (Spaander FH et al. 2017).

Jednym z elementów oceny skuteczności leczenia jest ocena wskaźników śmiertelności.

Liczne badania podkreślają różnice dotyczące śmiertelności w udarze mózgu u kobiet i mężczyzn. W naturalnym przebiegu udaru mózgu większość badaczy wskazuje na wyższe surowe wskaźniki śmiertelności wśród kobiet. Oceny śmiertelności dokonuje się zarówno w okresie ostrym (wewnątrzszpitalnym) jak i odległym (3, 6, 12-miesięcznym).

W badanej populacji pacjentów polskich śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 15,5% u kobiet i 9,6% u mężczyzn i była istotnie statystycznie wyższa u kobiet. W ocenie po 3 miesiącach zgon wystąpił u ponad 1/4 kobiet (26%) i niemal 1/5 mężczyzn (19,7%). Kobiety miały istotnie większe

ryzyko zgonu w analizie jednoczynnikowej (OR 1,44; CI 95% 1,08-1,91), ale nie potwierdzono tego po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej (OR 1,21; CI 95% 0,87-1,67).

Wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną stwierdzono wśród kobiet również w innych pracach, ale nie potwierdzono tego po uwzględnieniu wpływu wieku, rasy, ciężkości udaru i czynników ryzyka (Reeves M at al. 2009, Reid JM et al. 2008). Część autorów wskazuje, że wczesna śmiertelność jest taka sama u obu płci (Madsen T et al. 2015; Santalucia P at al. 2013). Wielu badaczy wskazuje na wyższe surowe wskaźniki śmiertelności u kobiet w okresie odległym (Di Carlo A at al. 2010, Ullberg T et al. 2015). Po uwzględnieniu czynników zakłócających w większości badań nie stwierdzono jednak różnic u kobiet i mężczyzn (Petrea R at al. 2009, Glader E at al. 2003, Kapral MK 2011, Lisabeth LD et al. 2015). Niektóre badania wskazują na wyższe wskaźniki śmiertelności u mężczyzn zwłaszcza po 65 r.ż. (Olsen T et al. 2012, Li B et al. 2015) lub w ocenie odległej po 6 miesiącach (Niewada M et al. 2005). Część badaczy zwraca uwagę, że kobiety pomimo cięższego udaru mózgu mają większą szansę na przeżycie w populacji osób starszych (Dehlendorff C et al. 2015, Olsen T et al. 2012). Okazuje się, że różnice dotyczące śmiertelności pomiędzy kobietami i mężczyznami wynikają głównie z różnicy wieku, ciężkości udaru i czynników socjodemograficznych.

W ocenie śmiertelności duże znaczenie ma przyjęta metodologia badania. Istotne jest czy pod uwagę bierzemy zgony będące bezpośrednim następstwem udaru mózgu czy także zgony z każdej przyczyny po przebytych udarach. Dodatkowo bardzo istotne znaczenia ma czy pod uwagę bierzemy ciężkość udaru mózgu. Udar mózgu o cięższym przebiegu bezpośrednio zwiększa ryzyko zgonu w krótkim okresie od udaru i nieuwzględnienie tego czynnika może w sposób nieunikniony zawyżać wskaźniki śmiertelności u kobiet w okresie wczesnym (Andersen K et al. 2011). W rejestrze duńskim stwierdzono, że udar mózgu był bezpośrednią przyczyną zgonu w 76% przypadków zgonów w pierwszym tygodniu od udaru oraz 70% w ciągu pierwszego miesiąca. Inne przyczyny zgonów obejmowały choroby serca (ok. 50%), choroby nowotworowe (ok. 10%), choroby układu oddechowego (ok. 7%) i inne (ok. 30%). Stwierdzono, że w przedziale wiekowym 50-85 r.ż. wyższe ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu w ciągu miesiąca od zachorowania było u kobiet niż u mężczyzn. Po uwzględnieniu wpływu m.in. ciężkości udaru, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, stanu małżeńskiego czy długości edukacji okazało się, że ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu u mężczyzn wzrasta począwszy od ok. 65 r.ż. i istotnie przewyższa ryzyko zgonu u kobiet w ciągu 1 miesiąca od udaru w wieku ok. 75 lat i w ciągu tygodnia od udaru w wieku ok. 85 lat (Andersen K et al. 2011). Ocena ryzyka zgonu z powodu udaru mózgu powinna więc uwzględniać szereg czynników dodatkowych, które powinniśmy zawsze brać to pod uwagę. Analizując wyniki badań dotyczących śmiertelności wśród pacjentów leczonych trombolitycznie także czasami otrzymujemy sprzeczne informacje. Część badaczy wskazuje na wyższe ryzyko zgonu u mężczyzn. W badaniu holenderskim po 3 miesiącach od udaru odnotowano 13% zgonów u

mężczyzn i 17% zgonów u kobiet. Po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej stwierdzono niższe ryzyko zgonu u kobiet, a najistotniejszym czynnikiem mającym na to wpływ był wiek i obecność migotania przedsionków (Spaander F et al., 2017).

Podobne wyniki uzyskano w pracy Lorenzano. Dane surowe wykazały 14,6% zgonów u mężczyzn i 16,4% zgonów u kobiet; w analizie wieloczynnikowej większe ryzyko zgonu odnotowano u mężczyzn (OR, 1,19; 95% CI, 1,10–1,29; P=0,00003) mimo, że kobiety były starsze, częściej wyjściowo mniej sprawne, częściej obciążone migotaniem przedsionków i nadciśnieniem tętniczym oraz uzyskiwały wyższą punktację w skali NIHSS (Lorenzano S et al. 2013, Elkind MS et al. 2007, Jovanović DR et al. 2009). W pracy Wahlgren'a i wsp. stwierdzono, że płeć męska była oprócz wyjściowej niepełnosprawności (mRS 2-5), podwyższonego ciśnienia rozkurczowego (>90mmHg), obecności niewydolności serca, stosowania przed udarem leczenia przeciwplatekowego innego niż aspiryna i zastosowania niższej dawki alteplazy (w przeliczeniu na mg/kg masy ciała) czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu po 3 miesiącach od udaru (OR 1,23), (Wahlgren N et al. 2008).

Większość badań, podobnie jak w prezentowanej pracy, wskazuje jednak na podobne ryzyko zgonu u kobiet i mężczyzn pomimo, że surowe dane wskazują na wyższy odsetek zgonów u kobiet. W badaniu niemieckim po 3 miesiącach stwierdzono 11,6% zgonów u mężczyzn i 20,5% zgonów u kobiet (p<0,001), w analizie wieloczynnikowej nie potwierdzono jednak większego ryzyka zgonu u kobiet (Hametner C et al. 2015, Kent D et al 2008, Buijs J et al. 2016, Förster A et al. 2009).

Badacze francuscy wykazali, że wczesna śmiertelność wewnątrzszpitalna jak i liczba zgonów po 3 miesiącach był porównywalna u kobiet i mężczyzn (7,5% vs 7,5%) oraz (17,25% vs 16,7%). W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że główne czynniki zwiększające ryzyko zgonu po 3 miesiącach od udaru to starszy wiek (RR 1,56), obecność niedrożności odcinka proksymalnego naczynia (RR 2,5) oraz przynajmniej jedno powikłanie wewnątrzszpitalne (RR 2,4). Płeć nie była więc czynnikiem decydującym o śmiertelności u chorych leczonych reperfuzyjnie w udarze niedokrwiennym mózgu (Fratlicelli L et al. 2019). Podobnie w metaanalizie 16 badań oceniających wpływ płci na efekt leczenia trombolitycznego rt-Pa, po skorygowaniu danych pod względem czynników zakłócających, nie stwierdzono różnic w śmiertelności po 3 miesiącach (Meseguer E et al. 2009).

W badaniu serbskim stwierdzono natomiast wyższą liczbę zgonów u mężczyzn. Po 3 miesiącach zgon wystąpił u 12,9% mężczyzn i 8,8% kobiet, chociaż różnica nie była istotna statystycznie (p=0,6). Po uwzględnieniu wpływu wieku, ciężkości udaru oraz czasu od zachorowania do rozpoczęcia leczenia rt-Pa ryzyko zgonu było porównywalne u kobiet i mężczyzn (Jovanović DR et al. 2009).

Wynik leczenia udaru niedokrwiennego mózgu oceniane w skali mRS (najczęściej po 3 miesiącach od udaru mózgu) są drugim po śmiertelności parametrem stosowanym w ocenie skuteczności leczenia.

W prezentowanej pracy dobry wynik leczenia (mRS 0-2pkt.) uzyskało 46,5% kobiet i 53,3% mężczyzn; bardzo dobry efekt leczenia (mRS 0-1pkt.) odpowiednio u 29,9% kobiet i u 35,4% mężczyzn. W obu przypadkach różnica była istotna statystycznie. W analizie jednoczynnikowej odnotowano trend w kierunku mniejszej szansy na uzyskanie dobrego i bardzo dobrego wyniku u kobiet; w analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono aby kobiety miały mniejsze szanse niż mężczyźni. (OR 1,01; 95% 0,78-1,3 i OR 1,0; I 95% 0,78-1,29).

W badaniu holenderskim niekorzystny wynik leczenia oceniany w skali mRS 3-6 (niepełnosprawność lub zgon) stwierdzono u 50% kobiet i 41% mężczyzn. Istotnie większe ryzyko niekorzystnego wyniku leczenia uzyskano w grupie kobiet. Po uwzględnieniu m.in. wpływu wieku, ciężkości udaru, stanu funkcjonalnego przed zachorowaniem, czynników ryzyka i czasu od zachorowania do rozpoczęcia leczenia, nadal płeć żeńska związana była z niekorzystnym wynikiem leczenia (OR 1,15), (Spaander F et al. 2017).

Niekorzystny wynik leczenia (mRS >3pkt.) częściej stwierdzono u kobiet w badaniu hiszpańskim (44,4% vs 28,7%). W analizie wieloczynnikowej ryzyko to było dwukrotnie wyższe u kobiet (OR 2,04; CI 95% 1,027–4,081), (Martínez-Sánchez P et al. 2011). W badaniu Elkinda stwierdzono, że mężczyźni mieli ok. 3-krotnie większą szansę na uzyskanie dobrego efektu leczenia, nawet po uwzględnieniu wpływu czynników zakłócających. Dużo gorsze rokowanie miały więc kobiety. Badanie obejmowało jednak niewielką grupę pacjentów, w analizie nie brano po uwagę pacjentów z szybką poprawą stanu neurologicznego po leczeniu trombolitycznym, stosunkowo duża część chorych miała udar o ciężkim przebiegu klinicznym i przeważały w niej kobiety (Elkind MS et al. 2007). Inni badacze wskazują, że w przeciwieństwie do śmiertelności, gdzie nie stwierdzono wpływu płci, płeć żeńska wiązała się ze zwiększonym ryzykiem niekorzystnego wyniku leczenia (Fratlicelli L et al. 2019). W pracy Buijs i wsp. dobry wynik leczenia (w skali mRS 0-2pkt.) uzyskało 45% kobiet i 56% mężczyzn. Mężczyźni istotnie częściej uzyskiwali dobry efekt leczenia w wieku >80.r.ż. w porównaniu do kobiet (40,3% vs 20,6%); w pozostałych grupach wiekowych różnice nie były istotne statystycznie. W przeciwieństwie do analizy jednoczynnikowej, w analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że mężczyźni mieli mniejszą szansę na uzyskanie dobrego wyniku leczenia (OR 0,28). Wpływ wieku i płci okazał się istotnym czynnikiem wpływającym na wynik leczenia. Dobry wynik leczenia istotnie częściej uzyskały kobiety w porównaniu z mężczyznami w grupie wiekowej 51-60 lat oraz mężczyźni w porównaniu z kobietami w grupie wiekowej >80 lat (Buijs J et al. 2016). Podobnie jak w prezentowanej pracy, większość badaczy wskazuje na porównywalne wyniki leczenia u kobiet i mężczyzn. W badaniu niemieckim dobry efekt leczenia uzyskano u 26,6% kobiet i 32,1% mężczyzn (OR 0,76). Nie potwierdzono lepszych wyników leczenia u mężczyzn w analizie wieloczynnikowej (OR 1,07), (Hametner C et al. 2015). W badaniu Lorenzano dobry efekt leczenia (mRS 0-2pkt.) uzyskało 51,3% kobiet i 57% mężczyzn; w analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono różnic (OR 1,03), (Lorenzano S et al. 2013, Kent D et al.2008,

Meseguer E et al. 2009, Kent DM et al. 2005, Jovanović DR et al. 2009, Förster A et al. 2009). Podobne wyniki uzyskano także w pracy Lasek-Bal w grupie leczonej trombolitycznie. Dodatkowo zwrócono uwagę, że częściej istotna poprawa stanu neurologicznego (w skali NIHSS >3pkt) w ciągu 24 godzin od początku leczenia występowała u kobiet. Mogło to, przynajmniej w części, odpowiadać za poprawę wyników leczenia u kobiet. W drugiej grupie, która nie otrzymała leczenia trombolitycznego, kobiety uzyskały znacznie gorsze wyniki (Lasek-Bal A et al. 2014). W badaniu serbskim, w ciągu 24 godzin od leczenia trombolitycznego, w skali NIHSS wynik 0 pkt. lub poprawę o ≥ 4 pkt. w tej skali uzyskano u 66,7% kobiet i 53,1% mężczyzn (Jovanović DR et al. 2009). Takie same wyniki uzyskano w grupie leczonej reperfuzyjnie (tromboliza lub trombektomia mechaniczna) w badaniu Rodriguez-Castro i wsp. (Rodríguez-Castro E et al. 2019) oraz w badaniu kanadyjskim (Saposnik G et al. 2005). Z kolei opublikowana w 2018r. metaanaliza obejmująca większość przytoczonych wyników badań wskazuje na niższe prawdopodobieństwo uzyskania dobrego (mRS 0-2pkt.) i bardzo dobrego (mRS 1-0 pkt.) wyniku leczenia u kobiet w stosunku do mężczyzn (RR 0,89; 95% CI 0,87–0,90, $p < 0,001$) oraz (RR 0,89; 95% CI 0,86–0,91, $p < 0,001$). Dodatkowo u kobiet stwierdzono wyższe ryzyko uzyskania niekorzystnego wyniku leczenia, w tym zgonu (mRS 3-6pkt.), (RR 1,44; 95% CI 1,07–1,93, $p < 0,001$), (Liu M et al. 2018). Na podstawie opublikowanych badań można stwierdzić, że porównywalna liczba kobiet i mężczyzn otrzymujących leczenie trombolityczne ma szansę na uzyskanie dobrego efektu leczenia ale jednocześnie płeć żeńska jest czynnikiem ryzyka istotnej niepełnosprawności po przebytych udarze mózgu. Prawdopodobnie więcej kobiet nie będzie w stanie samodzielnie chodzić i tym samym wymagać dużo większej opieki osób drugich w okresie odległym od zachorowania.

W ocenie bezpieczeństwa leczenia trombolitycznego w pierwszej kolejności bierze się pod uwagę powikłania krwotoczne. Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe (sICH) jest jednym z takich powikłań. Należy jednak uwzględnić fakt, że transformacja krwotoczna udaru niedokrwiennego zachodzi także spontanicznie u chorych, którzy nie otrzymali leczenia trombolitycznego.

Definicje objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego różnią się między poszczególnymi badaniami i należy to uwzględnić analizując wyniki badań.

W omawianym badaniu populacji polskich pacjentów nie stwierdzono różnic w częstości sICH u kobiet i mężczyzn wg. definicji SITS, ECASS czy NINDS zarówno w analizie jedno- jak i wieloczynnikowej.

Podobnie w szeregu innych badań częstość występowania objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego była porównywalna u kobiet i mężczyzn (Spaander F et al. 2017, Lasek-Bal A et al. 2014). Potwierdziła to także wspomniana wcześniej metaanaliza obejmująca 12 badań oceniających następstwa leczenia trombolitycznego u kobiet i mężczyzn (Liu M et al. 2018).

Niektóre badania wskazują jednak, na większe ryzyko powikłań krwotocznych u mężczyzn (Kent D

et al. 2008, Lorenzano S et al. 2013). W metaanalizie badaczy francuskich stwierdzono natomiast trend w kierunku mniejszego ryzyka wystąpienia sICH u kobiet (Meseguer E et al. 2009). Wiązano to z większą masą ciała u mężczyzn (i tym samym większą dawką rtPA) oraz częstszym stosowaniem kwasu acetylosalicylowego przez mężczyzn. Badacze wskazują, że są to jedne z czynników związanych ze wzrostem ryzyka wystąpienia sICH (Mazya M et al. 2012). Autorzy niemieccy stwierdzili jednak wyższe ryzyko objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego u kobiet zarówno w analizie jednoczynnikowej (OR 2,1) jak i wieloczynnikowej (OR 2,26), (Hametner C et al. 2015). Nie ustalono jednoznacznie przyczyn tak istotnie częstszego wystąpienia sICH u kobiet. Przed zachorowaniem kobiety rzadziej stosowały leki przeciwkrzepliwie będące antagonistami witaminy K i nieco częściej tzw. nowe doustne antykoagulanty. Udokumentowana jest bardzo duża liczba czynników zwiększająca ryzyko wystąpienia objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego u chorych po leczeniu trombolitycznym, sama płeć najprawdopodobniej nie ma jednak wpływu na obecność tego powikłania (Cappellari M et al. 2018).

W niniejszej pracy, podobnie jak w wielu badaniach i rejestrach klinicznych, kobiety stanowiły mniejszość badanej populacji (44,75%). W pierwszym badaniu rejestracyjnym rt-PA kobiety stanowiły ok. 40% populacji (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. 1995). Podobna ilość kobiet brała udział w pozostałych głównych badaniach udarowych m.in. ECASS I i II, III, ATLANTIS B, (Lees KR et al. 2016). W pracy Lorenzano liczba kobiet wynosiła 42,8% (Lorenzano S et al. 2013), a w badaniu serbskim tylko 38,4% (Jovanović DR et al. 2009). Nieco większy udział kobiet (ponad 45%) stwierdzono m.in w badaniach Kenta i Elkinda (Kent DM et al. 2008, Elkind M et al. 2007) oraz w badaniu Förster'a (47%), (Förster A et al. 2009). W niewielu badaniach liczba kobiet i mężczyzn leczonych rt-PA była porównywalna (50% w badaniach Tafreshi'ego i 52% w badaniu IST-3), (Tafreshi GM et al. 2010). Z jednej strony może sugerować to, że kobiety rzadziej biorą udział w badaniach klinicznych lub rzadziej otrzymują leczenie trombolityczne, z drugiej strony, wyniki badań klinicznych odnoszące się do całej badanej grupy mogą nie przekładać się na wyniki dotyczące populacji kobiet. Jako przykład wskazać można wyniki badania SPRINT (Systolic Blood Pressure Improvement Trial), które zwróciło uwagę badaczy jak ważny jest równomierny udział obu płci w badaniach klinicznych. W badaniu stwierdzono, że agresywne leczenie nadciśnienia tętniczego istotnie zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym ryzyko udaru mózgu (HR 0,72; 95%CI, 0,59-0,88). W badaniu kobiety stanowiły tylko 36% badanej populacji i w grupie tej nie uzyskano wyników istotnych statystycznie (HR 0,84; 95%CI, 0,62-1,14). Nie wiadomo więc czy wyniki badania można odnosić do populacji kobiet bez przeprowadzenia dalszych analiz (Wright J et al. 2016). Na inny problem nierównomiernego rozkładu płci w badaniach wskazują wyniki badania terapii łączonej rt-PA z egzogennym kwasem moczowym w ostrej fazie udaru mózgu. W grupie kobiet stwierdzono, że wzrost wielkości ogniska zawałowego był znacznie mniejszy (porównano

wielkość ogniska w wyjściowym badaniu obrazowym i badaniu kontrolnym po 72 godz.), co według badaczy sugeruje, że prawdopodobnie w tym przypadku egzogenny kwas moczowy może pełnić funkcję czynnika neuroprotekcynnego ale tylko u płci żeńskiej i wskazywać na inny mechanizm odpowiedzi komórkowej w sytuacji ostrego niedokrwienia w zależności od płci biologicznej. Badania kliniczne powinny więc uwzględniać wpływ samej płci na skuteczność i bezpieczeństwo badanej substancji czy procedury medycznej (Llull L et al. 2015).

W przedstawionej pracy kobiety były średnio 5 lat starsze od mężczyzn w momencie zachorowania. W badaniu SITS-MOST różnica ta wynosiła ok.3 lat, (śr. 69 vs 66), (Lorenzano S et al. 2016), natomiast w pracy Förster'a czy Rodriguez-Castro ponad 6 lat, przy czym średnia wieku u kobiet wynosiła ok.75 a u mężczyzn 68 lat ($p=0,001$), (Förster et al. 2009; Rodríguez-Castro E et al. 2019). W pracy Tafreshi i wsp. w grupie rt-PA średnia wieku wynosiła odpowiednio 72 vs 68, $p=0,008$ (Tafreshi GM et al. 2010), i podobnie w pracy Kenta 72,8 vs 68 (Kent DM et al. 2008). Kobiety przeważały zwłaszcza w populacji osób starszych >70 - 80 r.ż. W badaniu serbskim kobiet >70 r.ż było 21,7% natomiast mężczyzn 13,5% (Jovanović DR et al. 2009), w pracy Kenta i wsp. >70 r.ż odpowiednio 68,5% vs 51,1 % (Kent DM et al. 2008). W pracy Colello'a wśród osób w wieku >80 r.ż w grupie leczonej rt-PA było niemal 32% kobiet i tylko 12% mężczyzn; w grupie bez leczenia rt-PA także przeważały kobiety 38% vs. 19%. Część badaczy podkreśla obserwowany wzrost liczby osób starszych, zwłaszcza kobiet, leczonych z powodu udaru mózgu. W badaniu kanadyjskim stwierdzono, że w ciągu 10 lat liczba kobiet w wieku > 80 lat hospitalizowanych z powodu udaru mózgu wzrosła niemal o 40%, natomiast liczba mężczyzn tylko o 18%. W latach 1996-1997 kobiety w wieku >80 lat stanowiły 35% chorych, a latach 2005-2006 nawet 48% chorych. Wśród mężczyzn nie obserwowano takiego wzrostu (odpowiednio 16% i 19%), (Reid J et al. 2008).

W badanej populacji średnia wieku kobiet wynosiła 71,3 lat, a u mężczyzn 66,2 lat. W porównaniu do badania szwedzkiego, gdzie średnia wieku wyniosła odpowiednio 78,4 lat i 73,6 lat, zwraca uwagę, że polscy pacjenci doznali udaru mózgu około 7 lat wcześniej niż pacjenci szwedzcy zarówno w grupie kobiet jak i mężczyzn (Eriksson M et al 2009). Wyjaśnienie przyczyn tej różnicy wymagałoby szczegółowych badań porównujących te dwie populacje. Otwartym pytaniem pozostaje dlaczego kobiety są starsze w momencie zachorowania na udar mózgu i jakie niesie to ze sobą konsekwencje. Najczęściej stawianą tezę jest tzw. ochronna rola hormonów płciowych, przede wszystkim estrogenów (Vitale C et al. 2010). U kobiet później dochodzi do rozwoju czynników ryzyka odpowiedzialnych w głównej mierze za występowanie udarów mózgu. Wiele badań wskazuje, że wystąpienie menopauzy odpowiada za rozwój nadciśnienia tętniczego, zespołu metabolicznego czy zaburzeń lipidogramu (obniżenie HDL i wzrost LDL) u kobiet (Coylewright M et al. 2008, Jouyandeh Z et al. 2013, Berg G et al 2001). W badaniu Nurses' Health Study wykazano, że im krótszy był czas aktywności reprodukcyjnej (najczęściej z powodu wczesnej

menopauzy) tym wyższe było u kobiet ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i udaru mózgu (Ley SH et al. 2017). Fakt, że kobiety są starsze w momencie zachorowania przekłada się na szereg dalszych różnic. Wiele prac podkreśla, że z tego powodu kobiety wyjściowo są mniej sprawne od mężczyzn i częściej niesamodzielne (Reid J et al. 2008).

W pracy Förster'a wyjściowo mRS ≥ 1 pkt. miało 4% mężczyzn i aż 26% kobiet (Förster et al. 2009), w pracy Di Carlo wyjściowo mRS 2-5 pkt. stwierdzono u niemal 23% mężczyzn i 32% kobiet (Di Carlo A et al. 2003). Kobiety częściej przed udarem były niepełnosprawne, wymagały codziennej pomocy lub przebywały w domach opieki (Glader EL et al. 2003). Starszy wiek kobiet powodował, że częściej mieszkaly one same. W badaniu kanadyjskim stwierdzono, że nawet 1/3 kobiet mieszkała samotnie przed udarem mózgu. W tej samej sytuacji była zaś tylko 1/5 mężczyzn (Tafreshi GM et al. 2010). W badanym rejestrze nie uwzględniono jednak informacji o statusie zamieszkania, w związku z czym nie można przeprowadzić podobnej analizy.

Dodatkowo wraz ze starszym wiekiem kobiety częściej obciążone są mnogimi czynnikami ryzyka udaru mózgu, co ostatecznie prowadzi do zwiększonej zapadalności i chorobowości udaru mózgu w tej grupie (Appelros P et al. 2009; Roquer J et al. 2013). Warto przyjrzeć się różnicom dotyczącym najczęstszych czynników ryzyka udaru mózgu u kobiet i mężczyzn. Nadciśnienie tętnicze, będące głównym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, mimo, że częściej występuje u mężczyzn w populacji ogólnej, bardzo często stwierdza się częściej u kobiet niż mężczyzn z udarem mózgu. Badania wskazują, że nadciśnienie tętnicze częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn po 6 dekadzie życia (Madsen T et al. 2018). Większość badaczy wskazuje, że ryzyko udaru mózgu osób z nadciśnieniem tętniczym jest takie samo u kobiet jak i u mężczyzn (Turin T et al. 2016, Peters SA et al. 2013). Niemniej badacze chińscy stwierdzili, że w grupie osób ≥ 65 r.ż nadciśnienie tętnicze wiązało się z wyższym ryzykiem udaru mózgu u kobiet (OR 6,7 vs 3,1). Dodatkowo współwystępowanie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego istotnie zwiększało ryzyko udaru mózgu u kobiet, ale nie u mężczyzn (Lai YJ et al. 2015). Wśród osób leczonych trombolitycznie z powodu udaru niedokrwienego mózgu znacznie częściej nadciśnieniem tętniczym obciążone były kobiety m.in w pracy Elkinda (77% vs 58%), (Elkind MS et al. 2007); nieco mniejszą przewagę kobiet stwierdzono także w innych pracach (Spaander FH et al. 2017, Lorenzano S et al. 2013). Podobne wyniki uzyskano także w badanej populacji pacjentów polskich (78% vs 70%).

W części opublikowanych prac nie stwierdzono istotnej różnicy częstości nadciśnienia tętniczego u kobiet i mężczyzn (Buijs J et al. 2016, Jovanović DR et al. 2009; Hametner C et al. 2015; Di Carlo A et al. 2003; Gattringer T et al. 2014). Należy zwrócić uwagę, że niektóre badania wskazują, że aż 4/5 kobiet i 3/4 mężczyzn z udarem mózgu miało rozpoznane nadciśnienie tętnicze. Wg Colello i wsp. 80,7% kobiet w porównaniu z 77,9% mężczyzn (Colello MJ et al. 2018) i 83,8% vs 77,8% (Förster A et al. 2009). Podobnie jak w innych badaniach kobiety przed zachorowaniem częściej przyjmowały leki hipotensyjne; 45,1% w porównaniu z 37,4% mężczyzn (Di Carlo A et al. 2003) i

odpowiednio 52,1% vs 46,4% w kolejnej pracy. (Lorenzano S et al. 2013). Wyniki te wskazują na częstsze obciążenie kobiet nadciśnieniem tętniczym. Niemniej ok. 30% pacjentów (zarówno kobiet jak i mężczyzn) nie stosowało leków hipotensyjnych przed zachorowaniem; nie wiadomo u jakiej części z nich nadciśnienie tętnicze było rozpoznane *de novo*.

Badacze amerykańscy wskazują, że w populacji ogólnej prawidłową kontrolę nadciśnienia tętniczego częściej uzyskują kobiety, ale zmienia się to na niekorzyść płci żeńskiej w populacji osób starszych >60r.ż. (Yoon S et al. 2015).

Osobnym zagadnieniem pozostaje obecność nadciśnienia ciężarnych i pozostałych schorzeń związanych z nadciśnieniem w ciąży na odległe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w tym ryzyko udaru mózgu u kobiet (Appelman Y et al. 2015).

Drugim najważniejszym czynnikiem ryzyka udaru mózgu pozostaje migotanie przedsionków, które bez wątpienia znacznie częściej jest obecne w populacji kobiet z udarem mózgu. Potwierdzają to liczne wyniki badań, w których obecność migotania przedsionków była średnio o 5-15% wyższa u kobiet niż u mężczyzn. W pracy Lorenzano 29,8% vs 21,3%, Spaandera 32,6% vs 24%, Jovanovica 23,7% vs 13,5% , Elkinda 20% vs 26%, Hamatnera 40,7% vs 25,6% (Lorenzano et al. 2013; Spaander F et al. 2017; Jovanović DR et al. 2009; Elkind MS et al. 2007, Hametner C et al. 2015).

Na uwagę zasługuje praca Tafreshi gdzie, w grupie pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych trombolitycznie, migotanie przedsionków stwierdzono niemal 2-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn - 34,5% vs. 18,5% (Tafreshi G et al. 2010).

W populacji polskiej częstość występowania migotania przedsionków była również wyższa wśród kobiet i wynosiła 35,8% vs 26,3%.

Na bardzo ważny problem wskazano z kolei w innej pracy. W grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru mózgu rozpoznanie migotania przedsionków przy przyjęciu miało niecałe 19% kobiet i nieco ponad 14% mężczyzn. Po przeprowadzeniu dalszej diagnostyki i obserwacji w trakcie hospitalizacji, obecność migotania przedsionków, łącznie z nowo zdiagnozowanym migotaniem przedsionków, stwierdzono przy wypisie u niemal 41,5% kobiet i 23% mężczyzn (Förster A et al. 2009). Pokazuje to jak istotne jest aktywne poszukiwanie zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza w grupie kobiet, zarówno w profilaktyce pierwotnej jak i wtórnej udaru niedokrwiennego mózgu.

Przewlekła terapia przeciwkrzepliwa stosowana jest najczęściej w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu u osób z migotaniem przedsionków. Podobnie jak w nadciśnieniu tętniczym, migotanie przedsionków częściej występuje w grupie kobiet z udarem mózgu. Badania wskazują jednak, że leczenie przeciwkrzepliwe częściej otrzymywali mężczyźni, wg Di Carlo 20,4% vs 16,8%, czy Förstera 43,7% vs 35,1% (Di Carlo et al. 2003, Förster A et al. 2009).

W omawianej populacji pacjentów polskich zwraca uwagę bardzo niewielki procent chorych przyjmujących leki przeciwkrzepliwe przed udarem mózgu (3,8% kobiet i 4,2% mężczyzn). Nawet biorąc pod uwagę, że u części chorych migotanie przedsionków rozpoznano *de novo* podczas

hospitalizacji, to leczenie to powinno być stosowane kilkakrotnie częściej.

Nowsze badania pokazują, że co raz częściej porównywalna liczba kobiet i mężczyzn przyjmuje leki przeciwzakrzepowe (Spaander FH et al. 2017). Część autorów, wskazuje, że doustne antykoagulanty częściej stosowane są przez kobiety niż mężczyzn, (Lorenzano S et al. 2013).

Większość badań wskazuje na porównywalną liczbę kobiet i mężczyzn obciążonych cukrzycą i leczonych z powodu udaru niedokrwienego mózgu. Dane wskazują, że dotyczy to ok.20-35% chorych (Lorenzano S et al. 2013).

W grupie leczonej rt-PA nieco większą częstość cukrzycy stwierdzono wśród mężczyzn (28% vs. 21%), ale różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,216$), (Colello M et al. 2018). W populacji polskiej cukrzycę rozpoznano u 21,1% kobiet i 18,4% mężczyzn i różnica nie była statystycznie znamienne ($p=0,15$).

Wiele prac zgodnie wskazuje, że mężczyźni częściej mieli rozpoznaną chorobę wieńcową, byli palaczami i spożywali więcej alkoholu. W pracy Elkinda 25% mężczyzn przeżyło zawał serca w porównaniu do 18% kobiet, a istotne nadużywanie alkoholu odnotowano u 13% mężczyzn vs 3% kobiet (Elkind M et al. 2007). Niektóre prace wskazują, że chorobę wieńcową stwierdzano ponad 3-krotnie częściej u mężczyzn (27% vs. 8%), a palenie papierosów u 19% mężczyzn w stosunku do 9% kobiet (Förster A et al. 2009).

W badanej populacji rejestru SITS-MOST nie zawarto informacji o występowaniu choroby wieńcowej. Niewydolność serca (bez informacji czy jest następstwem choroby wieńcowej) występowała u 18,8 % kobiet i 21,5% mężczyzn.

Leczenie przeciwplatek przed zachorowaniem stosowała 1/3 kobiet jak i mężczyzn. Niektóre badania wskazują, że kobiety rzadziej otrzymywały leczenie przeciwplatek przed udarem mózgu (Glader EL et al. 2003, Lorenzano S et al. 2013). Wczesniejsze badania wskazywały, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce pierwotnej zmniejsza ryzyko udaru mózgu u kobiet, ale nie u mężczyzn. Mężczyźni stosujący kwas acetylosalicylowy mieli za to mniejsze ryzyko zawału serca (Berger JS et al. 2006). Ostatnie analizy badań klinicznych z zastosowania aspiryny w profilaktyce pierwotnej pokazały brak wpływ na zmniejszenie śmiertelności z powodu zdarzeń sercowo - naczyniowych (Mahmoud A et al. 2019, Zheng SL et al.2019). Pozostaje ona jednak głównym lekiem stosowanym w profilaktyce wtórnej udaru niedokrwienego mózgu.

W omawianej grupie polskich pacjentów nikotynizm (palacze aktywni i palący w przeszłości) dotyczył 20% kobiet i aż 62% mężczyzn. Podobny odsetek kobiet do mężczyzn, 18% vs 57% przedstawił Hametner i wsp. (Hametner C et al. 2015).

Część autorów zwraca jednak uwagę na duże rozpowszechnienie palenia papierosów u kobiet. W pracy Colello i wsp. aż 25% kobiet leczonych trombolitycznie z powodu udaru mózgu obciążonych było nikotynizmem (Colello MJ et al. 2018).

Rozpowszechnienie i rozkład czynników ryzyka u kobiet i mężczyzn ma swoje odzwierciedlenie w

etiologii udaru mózgu. Według klasyfikacji TOAST u kobiet częściej rozpoznawano udar o etiologii zatorowej kardiogennej a u mężczyzn w przebiegu miażdżycy dużych naczyń zewnątrzczaszkowych oraz udary lakunarne. W badanej grupie polskich pacjentów etiologię sercowo - zatorową stwierdzono u niemal 35% kobiet i 27% mężczyzn ($p<0,01$) natomiast miażdżycową u ponad 16% mężczyzn i 9% kobiet ($p<0,01$).

Badania podkreślają więc zarówno różnice w rozpowszechnieniu czynników ryzyka udaru niedokrwionego mózgu u kobiet i mężczyzn, ich znaczenia w ryzyku wystąpienia udaru mózgu u danej płci oraz wskazują na różnice dotyczące kontrolowania przebiegu i leczenia najważniejszych czynników ryzyka.

Przedstawione wyniki badania oparte były o dane rejestru klinicznego co wiąże się z określonymi ograniczeniami. Nie było możliwości weryfikacji wprowadzanych danych jak i informacji, czy wszyscy pacjenci zostali do niego wprowadzeni. Na wyniki leczenia, zwłaszcza odległe 3 miesięczne, istotny wpływ ma m.in. dostępność do rehabilitacji, warunki socjalne, sytuacja rodzinna, uwzględnienie kolejnych hospitalizacji i ich przyczyny, obecność zaburzeń funkcji poznawczych i zaburzeń depresyjnych, czego nie brano pod uwagę. Badanie wskazuje również na fakt, że warto tego rodzaju badania powtarzać w celu oceny czy na przestrzeni lat sytuacja w danej populacji w zakresie badanych czynników ulega zmianie. Powtarzanie badań i długofalowe prowadzenie rejestrów klinicznych może posłużyć do wyciągnięcia wniosków co należałoby poprawić w opiece medycznej w celu uzyskiwania jak najlepszego efektu leczenia pacjentów z udarem mózgu.

VI. Wnioski:

1. Surowe wskaźniki śmiertelności po 7 dniach i 3 miesiącach wykazały wyższą śmiertelność u kobiet. Wśród osób, które przeżyły udar istotnie gorsze wyniki leczenia oceniane w skali mRS stwierdzono także u kobiet.

W analizie wieloczynnikowej nie potwierdzono większej śmiertelności u kobiet po 3 miesiącach od udaru, nie stwierdzono także aby lepsze wyniki w skali mRS (0-1 pkt. i 0-2 pkt.) uzyskiwali mężczyźni.

2. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości powikłań krwotocznych u kobiet i mężczyzn w analizie jedno-i wieloczynnikowej.

3. Kobiety były starsze w momencie zachorowania, częściej obciążone migotaniem przedsionków i nadciśnieniem tętniczym, częściej wyjściowo były mniej sprawne od mężczyzn, doświadczały udaru o cięższym przebiegu klinicznym i miały dłuższy czas dotarcia do szpitala od początku udaru. U kobiet dominującą etiologią udaru niedokrwiennego mózgu okazała się zatorowość kardiogenna, natomiast u mężczyzn miażdżycą naczyń domózgowych.

4. Wydaje się celowym aby kolejne badania dotyczące leczenia udarów zawierały w miarę możliwości równe grupy kobiet i mężczyzn.

VII. Piśmiennictwo:

1. Abalos E, Cuesta C, Carroli G et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014 Mar;121 Suppl 1:14-24.
2. Adams HP Jr, 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 Jan;24(1):35-41.
3. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J et al. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980; 58: 113–130.
4. Allais G, Gabellari IC, De Lorenzo C et al. Oral contraceptives in migraine. *Expert Rev Neurother*. 2009 Mar;9(3):381-93.
5. Altshuler AL, Gaffield ME, Kiarie JN. The WHO's medical eligibility criteria for contraceptive use: 20 years of global guidance. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Dec;27(6):451-9.
6. 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 Aug 10;355(6):549-59.
7. Amiri H, Bluhmki E, Bendzus 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 Feb;11(2):260-7.
8. Andersen K, Olsen T. One-month to 10-year survival in the Copenhagen stroke study: interactions between stroke severity and other prognostic indicators. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20:117–123.
9. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J*. 2006 Mar;27(5):519-26.
10. Anzola GP, Brighenti R, Cobelli M et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome in puerperium: A prospective study. *J Neurol Sci*. 2017 Apr 15;375:130-136.
11. Appelman Y, van Rijn B, Ten Haaf M et al. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis* 2015;241:211–218.
12. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1082-90.
13. Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S et al. MORGAM Project. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2319-26.

14. Ay H, Arsava EM, Andsberg G et al. Pathogenic ischemic stroke phenotypes in the NINDS-stroke genetics network. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3589-96.
15. Ball J, Carrington MJ, Wood KA et al. SAFETY Investigators. Women versus men with chronic atrial fibrillation: insights from the Standard versus Atrial Fibrillation spEcific managemenT studY (SAFETY). *PLoS One*. 2013 May 29;8(5):e65795.
16. Beausang-Linder M, Bill A. Cerebral circulation in acute arterial hypertension--protective effects of sympathetic nervous activity. *Acta Physiol Scand*. 1981 Feb;111(2):193-9.
17. Béjot Y, Bailly H, Durier J et al. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016 Dec;45(12 Pt 2):e391-e398.
18. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528.
19. 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 Mar 20;137(12):e67-e492.
20. Berg G, Siseles N, Gonzalez A et al. Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: Relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins. *Menopause*. 2001;8:51-57.
21. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006 Jan 18;295(3):306-13.
22. Bessenyey M, Fekete I, Csiba L et al. Characteristics of 4 stroke scales for the detection of changes in clinical signs in the acute phase of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2001 Mar-Apr;10(2):70-8.
23. Bhatnagar A. Cardiovascular Perspective of the Promises and Perils of E-Cigarettes. *Circ Res*. 2016 Jun 10;118(12):1872-5.
24. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992 Feb 8;339(8789):342-4.
25. Brewer J, Owens MY, Wallace K et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jun;208(6):468.e1-6.
26. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011 Feb 22;342:d636.

27. Bruno A, Biller J, Adams HP Jr et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology*. 1999 Jan 15;52(2):280-4.
28. Bruno A, Levine SR, Frankel MR et al. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002 Sep 10;59(5):669-74.
29. Buijs JE, Uyttenboogaart M, Brouns R et al. The effect of age and sex on clinical outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:312–316.
30. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003 Jul-Aug;46(1):11-29.
31. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 May;45(5):1545-88.
32. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 2;146(1):34-44.
33. Cappellari M, Turcato G, Forlivesi S et al. STARTING-SICH Nomogram to Predict Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis for Stroke. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):397-404.
34. Carandang R, Seshadri S, Beiser A et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2939-46.
35. 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 Nov 17;14(11):e1002445.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of stroke: United States, 2006–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61:379–382.
37. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1059-62.
38. Chandiramani R, Chen H, Aoi S et al. Incidence, predictors and impact of stroke on mortality among patients with acute coronary syndromes following percutaneous coronary intervention-Results from the PROMETHEUS registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Apr 1;95(5):885-892.
39. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2016 Apr;351(4):380-6.
40. Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D et al. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation*. 2008 Aug 26;118(9):947-54.

41. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837-47.
42. Clark WM, Albers GW, Madden KP et al. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. 2000 Apr;31(4):811-6.
43. Colello MJ, Ivey LE, Gainey J et al. Pharmacological thrombolysis for acute ischemic stroke treatment: Gender differences in clinical risk factors. *Adv Med Sci*. 2018 Mar;63(1):100-106.
44. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):952-9.
45. Craici IM, Wagner SJ, Weissgerber TL et al. Advances in the pathophysiology of pre-eclampsia and related podocyte injury. *Kidney Int*. 2014 Aug;86(2):275-85.
46. Czlonkowska A, Ryglewicz D, Weissbein T et al. A prospective community-based study of stroke in Warsaw, Poland. *Stroke*. 1994 Mar;25(3):547-51.
47. 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 Apr;7(4):299-309.
48. De Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M et al. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke*. 2007 Sep;38(9):2612-8.
49. de Ridder I, Dirks M, Niessen L et al. PRACTISE Investigators. Unequal access to treatment with intravenous alteplase for women with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2610-2.
50. De Silva D, Ebinger M, Davis S. Gender issues in acute stroke thrombolysis. *J Clin Neurosci*. 2009;16:501–504.
51. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Sex Disparities in Stroke: Women Have More Severe Strokes but Better Survival Than Men. *J Am Heart Assoc*. 2015 Jul 6;4(7):e001967.
52. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999 Jan;30(1):34-9.
53. Deng YZ, Reeves MJ, Jacobs BS, Birbeck GL, Kothari RU, Hickenbottom SL, Mullard AJ, Wehner S, Maddox K, Majid A; Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Michigan Prototype Investigators. IV tissue plasminogen activator use in acute stroke: experience from a statewide registry. *Neurology*. 2006 Feb 14;66(3):306-12.
54. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M et al. European BIOMED Study of Stroke Care Group. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of

- acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke*. 2003 May;34(5):1114-9.
55. Diamond GA. Randomized trials, observational registries, and the foundations of evidence-based medicine. *Am J Cardiol*. 2014 Apr 15;113(8):1436-41.
 56. Doehner W, Schenkel J, Anker SD et al. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial. *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(4):268-77.
 57. Dubal DB, Shughrue PJ, Wilson ME et al. Estradiol modulates bcl-2 in cerebral ischemia: a potential role for estrogen receptors. *J Neurosci*. 1999 Aug 1;19(15):6385-93.
 58. Ducros A, Fiedler U, Porcher R et al. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2505-11.
 59. Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J et al. GAIN Americas Investigators. Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology*. 2007 Mar 13;68(11):842-8.
 60. 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 Nov 29;384(9958):1929-35.
 61. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L et al. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2014 Nov 29;384(9958):1929-35.
 62. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016 Jan 19;532:h7013.
 63. Ergelen M, Gorgulu S, Uyarel H et al. Ischaemic stroke complicating primary percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction. *Acta Cardiol*. 2009 Dec;64(6):729-34.
 64. Eriksson M, Glader E, Norrving B et al. Sex differences in stroke care and outcome in the Swedish national quality register for stroke care. *Stroke*. 2009 Mar;40(3):909-14.
 65. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005 Jan 8;330(7482):63.
 66. Fagerström K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs*. 2002;62 Suppl 2:1-9.
 67. Falk E. Dynamics in thrombus formation. *Ann N Y Acad Sci*. 1992 Dec 4;667:204-23.

68. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R et al; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):245-54.
69. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009 Apr;8(4):355-69.
70. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005 Dec;36(12):2773-80.
71. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol*. 1998 Dec;245(12):766-76.
72. Foerch C, Misselwitz B, Humpich M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T, Sitzer M; Arbeitsgruppe Schlaganfall Hessen. Sex disparity in the access of elderly patients to acute stroke care. *Stroke*. 2007 Jul;38(7):2123-6.
73. Ford ES, Capewell S. Trends in total and low-density lipoprotein cholesterol among U.S. adults: contributions of changes in dietary fat intake and use of cholesterol-lowering medications. *PLoS One*. 2013 May 22;8(5):e65228.
74. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes*. 2010 Sep;2(3):180-93.
75. Förster A, Gass A, Kern R et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2428-32.
76. Franco OH, Peeters A, Bonneux L et al. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension*. 2005 Aug;46(2):280-6.
77. Fraticelli L, Freyssenge J, Claustre C et al. on behalf of the RESUVal Group Sex-Related Differences in Management and Outcome of Acute Ischemic Stroke in Eligible Patients to Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2019 May 23:1-8.
78. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012 May 15;125(19):2298-307.
79. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol*. 2015 Sep;14(9):914-925.
80. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Jan;42(1):227-76.
81. Fuster V, Stein B, Ambrose JA et al. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation*. 1990 Sep;82(3 Suppl):II47-59.

82. Gadsbøll K, Staerk L, Fosbøl EL et al. Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: temporal trends from 2005 to 2015 in Denmark. *Eur Heart J*. 2017 Mar 21;38(12):899-906.
83. Gall SL, Donnan G, Dewey HM et al. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population-based study. *Neurology*. 2010 Mar 23;74(12):975-81.
84. Gamra H, Murin J, Chiang CE et al. RealiseAF investigators. Use of antithrombotics in atrial fibrillation in Africa, Europe, Asia and South America: insights from the International RealiseAF Survey. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014 Feb;107(2):77-87.
85. Gargano JW, Wehner S, Reeves MJ. Do presenting symptoms explain sex differences in emergency department delays among patients with acute stroke? *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1114-20.
86. Gattringer T, Ferrari J, Knoflach M et al. Sex-related differences of acute stroke unit care: results from the Austrian stroke unit registry. *Stroke*. 2014 Jun; 45(6): 1632-8.
87. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13-27.
88. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators; Feigin VL, Nguyen G, Cercy K et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2429-2437.
89. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1345-1422.
90. GBD 2016. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-1259.
91. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795-820.
92. Geary GG, Krause DN, Duckles SP. Estrogen reduces mouse cerebral artery tone through endothelial NOS- and cyclooxygenase-dependent mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Aug;279(2):H511-9.
93. Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 1995;91:1952-1958.

94. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke*. 1997 Nov;28(11):2119-25.
95. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA*. 2000 Jul 5;284(1):72-8.
96. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2012 Feb;125(2):83-90.
97. Gitt AK, Bueno H, Danchin N et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(5):525-9.
98. Glader EL, Stegmayr B, Norrving B et al. Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective. *Stroke*. 2003;34(8):1970–1975.
99. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):e28-e292.
100. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1583-633.
101. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB et al. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-1120.
102. Gorelick PB. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol*. 2002 Jul;1(3):149-56.
103. Grear KE, Bushnell CD. Stroke and pregnancy: clinical presentation, evaluation, treatment, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol*. 2013 Jun;56(2):350-9.
104. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med*. 2004 Oct 25;164(19):2113-8.
105. Gumbinger C, Reuter B, Stock C et al. Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: retrospective analysis of hospital quality assurance data with comparison with results from randomised clinical trials. *BMJ*. 2014 May 30;348:g3429.
106. Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):768-74.
107. 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 Sep 25;359(13):1317-29.

108. 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 Oct 4;274(13):1017-25.
109. Hametner C, Kellert L, Ringleb PA. Impact of sex in stroke thrombolysis: a coarsened exact matching study. *BMC Neurol*. 2015 Feb 10;15:10.
110. Harriott AM, Barrett KM. Dissecting the association between migraine and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Mar;15(3):5.
111. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ*. 1976;54(5):541-53.
112. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(8):949-53.
113. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2019. *Natl Vital Stat Rep*. 2021 Jul;70(9):1-114. PMID: 34520342.
114. Herson PS, Palmateer J, Hurn PD. Biological sex and mechanisms of ischemic brain injury. *Transl Stroke Res*. 2013;1:413–419.
115. 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 Jan 11;76(2):159-65.
116. 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 Apr;49(4):820-827.
117. Howard G, Lackland DT, Kleindorfer DO et al. Racial differences in the impact of elevated systolic blood pressure on stroke risk. *JAMA Intern Med*. 2013 Jan 14;173(1):46-51.
118. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998 Jan 14;279(2):119-24.
119. Howard VJ, Cushman M, Pulley L et al. The reasons for geographic and racial differences in stroke study: objectives and design. *Neuroepidemiology*. 2005;25(3):135-43.
120. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF et al. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients With Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk: Insights From the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol*. 2016 Apr 1;1(1):55-62.
121. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M et al. GLORIA-AF Investigators. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med*. 2015 Dec;128(12):1306-13.e1.
122. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart and*

- Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug 19;280(7):605-13.
123. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):969-74.
124. Hurn PD, Macrae IM. Estrogen as a neuroprotectant in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000 Apr;20(4):631-52.
125. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011 Oct 8;378(9799):1297-305.
126. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2009 Feb;40(2):382-8.
127. IST-3 collaborative group. 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. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):768-76.
128. Jaigobin C, Silver FL. Stroke and pregnancy. *Stroke*. 2000 Dec;31(12):2948-51.
129. James AH, Bushnell CD, Jamison MG et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*. 2005 Sep;106(3):509-16.
130. Janardan J, Gibbs H. Combining anticoagulation and antiplatelet drugs in coronary artery disease. *Aust Prescr*. 2018 Aug;41(4):111-115.
131. Jouyandeh Z, Nayebzadeh F, Qorbani M et al. Metabolic syndrome and menopause. *J Diabetes Metab Disord*. 2013 Jan 3;12(1):1.
132. Jovanović DR, Beslač-Bumbasirević Lj, Budimkić M et al. SETIS Investigation Group. Do women benefit more from systemic thrombolysis in acute ischemic stroke? A Serbian experience with thrombolysis in ischemic stroke (SETIS) study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Nov;111(9):729-32.
133. Jóźwik M. The mechanism of thromboembolism in the course of ovarian hyperstimulation syndrome. *Med Wieku Rozwoj*. 2012 Oct-Dec;16(4):269-71
134. Kain K, Carter A, Bamford J et al. Gender differences in coagulation and fibrinolysis in white subjects with acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2003;1:390–392.
135. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338-46.
136. Kapral MK, Degani N, Hall R et al. Gender differences in stroke care and outcomes in Ontario. *Womens Health Issues*. 2011 Mar-Apr;21(2):171-6.

137. Kapral MK, Fang J, Hill MD et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):809-14.
138. Karttunen V, Alfthan G, Hiltunen L et al. Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2002 Nov;9(6):625-32.
139. Kashkoush AI, Ma H, Agarwal N et al. Cerebral venous sinus thrombosis in pregnancy and puerperium: A pooled, systematic review. *J Clin Neurosci*. 2017 May;39:9-15.
140. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*. 1993 Jan 13;269(2):232-6.
141. Kawamura A, Lombardi DA, Tilem ME et al. Stroke complicating percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2007 Sep;71(9):1370-5.
142. Kent D, Price L, Ringleb P et al. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Stroke*. 2005;36:62–65.
143. Kent DM, Buchan AM, Hill MD. The gender effect in stroke thrombolysis: of CASES, controls, and treatment-effect modification. *Neurology*. 2008 Sep 30;71(14):1080-3.
144. Khan SS, Ning H, Wilkins JT et al. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018 Apr 1;3(4):280-287.
145. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts S et al. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology*. 2009;73:1066–1072.
146. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013 Jun;44(6):1500-4.
147. Kiechl S, Werner P, Egger G et al. Active and passive smoking, chronic infections, and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2170-6.
148. Kittner SJ, Stern BJ, Feaser BR et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 1996 Sep 12;335(11):768-74.
149. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, Shahar E, Sang Y, Gottesman RF, Coresh J. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA*. 2014 Jul 16;312(3):259-68.
150. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol (1985)*. 2006 Oct;101(4):1252-61.
151. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(35):2746-51.

152. Krogias C, Bartig D, Kitzrow M et al. Trends of hospitalized acute stroke care in Germany from clinical trials to bedside. Comparison of nation-wide administrative data 2008-2012. *J Neurol Sci.* 2014 Oct 15;345(1-2):202-8.
153. Kuklina EV, Tong X, Bansil P et al. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke.* 2011 Sep;42(9):2564-70.
154. Kunz A, Dirnagl U, Mergenthaler P. Acute pathophysiological processes after ischaemic and traumatic brain injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010 Dec;24(4):495-509.
155. Kurth T, Everett BM, Buring JE et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology.* 2007 Feb 20;68(8):556-62.
156. Kurth T, Kase CS, Berger K et al. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke.* 2003 Dec;34(12):2792-5.
157. Labiche LA, Chan W, Saldin KR, Morgenstern LB. Sex and acute stroke presentation. *Ann Emerg Med.* 2002 Nov;40(5):453-60.
158. Lackland DT, Elkind MS, D'Agostino R Sr et al. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012 Jul;43(7):1998-2027.
159. Lackland DT, Voeks JH, Boan AD. Hypertension and stroke: an appraisal of the evidence and implications for clinical management. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(5):609-16.
160. Ladhani NNN, Swartz RH, Foley N et al. Canadian Stroke Best Practice Consensus Statement: Acute Stroke Management during pregnancy. *Int J Stroke.* 2018 Oct;13(7):743-758.
161. Lai YJ, Chen HC, Chou P. Gender Difference in the Interaction Effects of Diabetes and Hypertension on Stroke among the Elderly in the Shih-Pai Study, Taiwan. *PLoS One.* 2015 Aug 31;10(8):e0136634.
162. Landais A, Chaumont H, Dellis R. Thrombolytic Therapy of Acute Ischemic Stroke during Early Pregnancy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Feb;27(2):e20-e23.
163. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(1):1-10.
164. Lappin JM, Darke S, Duflou J et al. Fatal Stroke in Pregnancy and the Puerperium. *Stroke.* 2018 Dec;49(12):3050-3053.
165. Lasek-Bal A, Puz P, Kazibutowska Z. Efficacy and safety assessment of alteplase in the treatment of stroke - gender differences. *Neurol Res.* 2014 Sep;36(9):851-6.

166. Lau LH, Lew J, Borschmann K et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig.* 2019 May;10(3):780-792.
167. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke.* 2004 Apr;35(4):1024.
168. Lee JS, Chang PY, Zhang Y et al. Triglyceride and HDL-C Dyslipidemia and Risks of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke by Glycemic Dysregulation Status: The Strong Heart Study. *Diabetes Care.* 2017 Apr;40(4):529-537.
169. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 2010 May 15;375(9727):1695-703.
170. 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 Sep;47(9):2373-9.
171. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007 Dec 1;370(9602):1829-39.
172. Ley SH, Li Y, Tobias DK et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 2;6(11):e006713.
173. Li B, Wang T, Lou Y et al. Sex Differences in Outcomes and Associated Risk Factors After Acute Ischemic Stroke in Elderly Patients: A Prospective Follow-up Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Oct;24(10):2277-84.
174. Liang CC, Chang SD, Lai SL et al. Stroke complicating pregnancy and the puerperium. *Eur J Neurol.* 2006 Nov;13(11):1256-60.
175. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012 Jun 14;366(24):2257-66.
176. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996 Oct;27(10):1760-4.
177. Lin SY, Hu CJ, Lin HC. Increased risk of stroke in patients who undergo cesarean section delivery: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Apr;198(4):391.e1-7.
178. 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 Mar;46(3):746-56.
179. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev.* 1999 Oct;79(4):1431-568.

180. Lisabeth LD, Brown DL, Hughes R et al. Acute stroke symptoms: comparing women and men. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2031-6.
181. Lisabeth LD, Brown DL, Morgenstern LB. Barriers to intravenous tissue plasminogen activator for acute stroke therapy in women. *Gend Med*. 2006 Dec;3(4):270-8.
182. Lisabeth LD, Reeves MJ, Baek J et al. Factors influencing sex differences in poststroke functional outcome. *Stroke*. 2015 Mar;46(3):860-3.
183. Liu M, Li G, Tang J, et al. The Influence of Sex in Stroke Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Neurol*. 2018;14(2):141-152.
184. Liu S, Chan WS, Ray JG et al. for the Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Stroke and Cerebrovascular Disease in Pregnancy. *Stroke*. 2019. January;50(1):13–20.
185. Llull L, Laredo C, Renu A et al. Uric Acid Therapy Improves Clinical Outcome in Women With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2015; 46(8):2162-2167.
186. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Apr;13(4):220-231.
187. Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A et al. SITS Investigators. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: answers from safe implementation of treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke*. 2013 Dec;44(12):3401-3406.
188. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):970-83.
189. Lyden P, Brott T, Tilley B et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994 Nov;25(11):2220-6.
190. 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 Nov;30(11):2347-54.
191. Lyden P, Lu M, Kwiatkowski T et al. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Thrombolysis in patients with transient neurologic deficits. *Neurology*. 2001 Dec 11;57(11):2125-8.
192. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW et al. EXTEND Investigators. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019 May 9;380(19):1795-1803.
193. MacClellan LR, Giles W, Cole J et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke*. 2007 Sep;38(9):2438-45.

194. Madsen TE, Khoury J, Alwell K et al. Sex-specific stroke incidence over time in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Neurology*. 2017 Sep 5;89(10):990-996.
195. Madsen TE, Khoury JC, Alwell KA et al. Analysis of tissue plasminogen activator eligibility by sex in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Stroke*. 2015 Mar;46(3):717-21.
196. Madsen TE, Sucharew H, Katz B et al. Gender and time to arrival among ischemic stroke patients in the greater Cincinnati/Northern Kentucky stroke study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. (2016) 25:504–10.
197. Mahmoud A, Gad M, Elgendy A et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019; 40: 607–17.
198. Mann S, Hollier LM, McKay K et al. What We Can Do about Maternal Mortality - And How to Do It Quickly. *N Engl J Med*. 2018 Nov 1;379(18):1689-1691.
199. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996 Sep;27(9):1479-86.
200. Mansfield M, Heywood D, Grant P et al. Sex differences in coagulation and fibrinolysis in white subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 160-4
201. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE et al. WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):927-938.
202. Mantoan Ritter L, Schüler A, Gangopadhyay R et al. Successful thrombolysis of stroke with intravenous alteplase in the third trimester of pregnancy. *J Neurol*. 2014 Mar;261(3):632-4.
203. Manwani B, McCullough LD. Sexual dimorphism in ischemic stroke: lessons from the laboratory. *Womens Health (Lond)*. 2011 May;7(3):319-39.
204. Marler JR, Tilley BC, Lu M et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1649-55.
205. Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Masjuan A et al. Female gender is a factor of worse outcome in acute stroke even after thrombolytic treatment. *Int J Stroke*. 2011;6:371–372.
206. Masrur S, Cox M, Bhatt DL et al. Association of Acute and Chronic Hyperglycemia With Acute Ischemic Stroke Outcomes Post-Thrombolysis: Findings From Get With The Guidelines-Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2015 Sep 25;4(10):e002193.

207. Mast H, Thompson JL, Lin IF et al. Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 1998 May;29(5):908-12.
208. Mazighi M, Chaudhry S, Ribo M et al. Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis. *Circulation*. 2013;127:1980–1985.
209. Mazya M, Egido JA, Ford GA et al. SITS Investigators. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1524-31.
210. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR et al. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction*. 2001 Dec;96(12):1743-56.
211. McCullough LD, Hurn PD. Estrogen and ischemic neuroprotection: an integrated view. *Trends Endocrinol Metab*. 2003 Jul;14(5):228-35.
212. McCullough LD, Zeng Z, Blizzard KK et al. Ischemic nitric oxide and poly (ADP-ribose) polymerase-1 in cerebral ischemia: male toxicity, female protection. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2005;25(4):502–512.
213. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008 Nov;156(5):918-30.
214. Megherbi SE, Milan C, Minier D et al. European BIOMED Study of Stroke Care Group. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*. 2003 Mar;34(3):688-94.
215. Mercaldi CJ, Ciarametaro M, Hahn B et al. Cost efficiency of anticoagulation with warfarin to prevent stroke in medicare beneficiaries with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2011 Jan;42(1):112-8.
216. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH et al. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol*. 1997 Apr;54(4):362-8.
217. Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache*. 2013 Feb;53(2):230-46.
218. Meseguer E, Mazighi M, Labreuche J et al. Outcomes of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy according to gender: a clinical registry study and systematic review. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2104-10.
219. Miller EC, Gatollari HJ, Too G et al. Risk Factors for Pregnancy-Associated Stroke in Women With Preeclampsia. *Stroke*. 2017 Jul;48(7):1752-1759.

220. Miller EC, Yaghi S, Boehme AK et al. Mechanisms and outcomes of stroke during pregnancy and the postpartum period: A cross-sectional study. *Neurol Clin Pract*. 2016 Feb;6(1):29-39.
221. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016 Aug 9;134(6):441-50.
222. Mons U, Muezzinler A, Gellert C et al. CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015 Apr 20;350:h1551.
223. Mor YS, Schenker JG. Ovarian hyperstimulation syndrome and thrombotic events. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Dec;72(6):541-8.
224. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke Statistics -2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Jan 27;131(4):e29-322.
225. National Health Interview Survey 2016 Data Release.
https://www.cdc.gov/nchs/nhis/nhis_2016_data_release.htm. Accessed October 28, 2018.
226. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
227. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1513-1530.
228. NFZ o zdrowiu, udar niedokrwienne mozgu.pdf., 2019.
229. Niewada M, Kobayashi A, Sandercock PA et al. International Stroke Trial Collaborative Group. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology*. 2005;24(3):123-8.
230. Nordt TK, Klassen KJ, Schneider DJ et al. Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 in arterial endothelial cells by glucose and its implications for local fibrinolysis. *Arterioscler Thromb*. 1993 Dec;13(12):1822-8.
231. 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 Aug 20;388(10046):761-75.

232. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112-23.
233. Ohira T, Shahar E, Chambless LE et al. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke*. 2006 Oct;37(10):2493-8.
234. Olsen T, Andersen Z, Andersen K. Explaining poorer stroke outcomes in women: women surviving 3 months have more severe strokes than men despite a lower 3-month case fatality. *Gend Med*. 2012 Jun;9(3):147-53
235. Ortega-Casarrubios MA, Fuentes B, San José B. Influence of previous diagnosis of diabetes mellitus in the stroke severity and in-hospital outcome in acute cerebral infarction. *Neurologia*. 2007 Sep;22(7):426-33.
236. Osherov AB, Borovik-Raz M, Aronson D et al. Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J*. 2009 Jun;157(6):1074-80.
237. Ossei-Gerning N, Wilson IJ, Grant PJ. Sex differences in coagulation and fibrinolysis in subjects with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998; 79: 736–40.
238. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997 Feb;28(2):316-21.
239. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT et al. American Heart Association Advocacy Coordinating Committee and Stroke Council. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Aug;44(8):2361-75.
240. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS. et al. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol*. 2014 Feb 1;113(3):485-90.
241. Papanastasiou CA, Theochari CA, Zareifopoulos N et al. Atrial Fibrillation Is Associated with Cognitive Impairment, All-Cause Dementia, Vascular Dementia, and Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2021 Oct;36(10):3122-3135.
242. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002 Jul;52(1):20-8.
243. Patel N, Rao VA, Heilman-Espinoza ER et al. Simple and reliable determination of the modified rankin scale score in neurosurgical and neurological patients: the mRS-9Q. *Neurosurgery*. 2012 Nov;71(5):971-5; discussion 975.

244. Patel SA, Winkel M, Ali MK et al. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Ann Intern Med.* 2015 Aug 18;163(4):245-53.
245. Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets--SPRINT Starts the Marathon. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2175-8.
246. Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD. Stroke in women: disparities and outcomes. *Curr Cardiol Rep.* 2010 Jan;12(1):6-13.
247. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Comparison of the sex-specific associations between systolic blood pressure and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of 124 cohort studies, including 1.2 million individuals. *Stroke.* 2013 Sep;44(9):2394-401.
248. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet.* 2014 Jun 7;383(9933):1973-80.
249. Peters SA, Singhateh Y, Mackay D et al. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016 May;248:123-31.
250. Petrea R, Beiser A, Seshadri S et al. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1032-7.
251. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:365-91.
252. Poirier P, Giles TD, Bray GA et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006 Feb 14;113(6):898-918.
253. Poorthuis MH, Algra AM, Algra A et al. Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2017 Jan 1;74(1):75-81.
254. Powers WJ, Rabinstein AA, 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 Mar;49(3):e46-e110.
255. Quinn TJ, Lees KR. Hyperglycaemia in acute stroke--to treat or not to treat. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27 Suppl 1:148-55.
256. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. I. General considerations. *Scott Med J.* 1957 Apr;2(4):127-36.

257. Razmara A, Bakhadirov K, Batra A et al. Cerebrovascular complications of pregnancy and the postpartum period. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(10):532.
258. Reed SD, Cramer SC, Blough DK, Meyer K, Jarvik JG. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke.* 2001 Aug;32(8):1832-40.
259. Reeves M, Bhatt A, Jajou P et al. Sex differences in the use of intravenous rt-PA thrombolysis treatment for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Stroke.* 2009 May;40(5):1743-9.
260. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008 Oct;7(10):915-26.
261. Reeves MJ, Vaidya RS, Fonarow GC et al. Get With The Guidelines Steering Committee and Hospitals. Quality of care and outcomes in patients with diabetes hospitalized with ischemic stroke: findings from Get With the Guidelines-Stroke. *Stroke.* 2010 May;41(5):e409-17.
262. Reid JM, Dai D, Gubitz GJ et al. Gender differences in stroke examined in a 10-year cohort of patients admitted to a Canadian teaching hospital. *Stroke.* 2008 Apr;39(4):1090-5.
263. 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 May;42(5):1295-300.
264. Reiter M, Teuschl Y, Matz K et al. Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Diabetes and thrombolysis for acute stroke: a clear benefit for diabetics. *Eur J Neurol.* 2014;21(1):5-10.
265. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet.* 1996 Feb 17;347(8999):422-5.
266. Renolleau S, Fau S, Goyenvalle C, et al. Specific caspase inhibitor Q-VD-OPH prevents neonatal stroke in P7 rat: a role for gender. *J. Neurochem.* 2007;100(4):1062–1071.
267. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA.* 1997 May 21;277(19):1539-45.
268. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYY et al. The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circ Res.* 2022 Feb 18;130(4):512-528.
269. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2003 Feb 5;289(5):579-88.
270. Ribo M, Montaner J, Molina C et al. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost.* 2004;91:1146–1151.

271. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E et al. ECASS-4 study group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke*. 2019 Jul;14(5):483-490.
272. Rodríguez-Castro E, Rodríguez-Yáñez M, Arias S et al. Influence of Sex on Stroke Prognosis: A Demographic, Clinical, and Molecular Analysis. *Front Neurol*. 2019 Apr 17;10:388.
273. Roof RL, Hall ED. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J Neurotrauma*. 2000 May;17(5):367-88.
274. Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke*. 2003 Jul;34(7):1581-5.
275. Rossnagel, K, Jungehulsing G, Nolte C. Out-of-hospital delays in patients with acute stroke. *Ann Emerg Med* 2004; 44: 476–483.
276. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 Apr 4;297(13):1465-77.
277. Roy-O'Reilly M, McCullough LD. Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology*. 2018 Aug 1;159(8):3120-3131.
278. Ryglewicz D, Polakowska M, Lechowicz W et al. Stroke mortality rates in Poland did not decline between 1984 and 1992. *Stroke*. 1997 Apr;28(4):752-7.
279. Ryglewicz D. Epidemiology of stroke: a prospective community-based study of stroke in Warsaw, 1991–1992. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1994; 28, suppl 1: 35–49.
280. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064-89.
281. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014 Sep;16(9):524.
282. Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia*. 2012 Jul;32(10):785-95.
283. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Bellocco R et al. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology*. 2001 Jul;12(4):456-60.
284. Santalucia P, Pezzella F, Sessa M et al. Women Stroke Association (WSA). Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: results from a hospital-based registry. *Eur J Intern Med*. 2013 Mar;24(2):167-71.
285. Saposnik G, Di Legge S, Webster F et al. Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke. *Neurology*. 2005;65(8):1169–74.

286. Savitz S, Schlaug G, Caplan L et al. Arterial occlusive lesions recanalize more frequently in women than in men after intravenous tissue plasminogen activator administration for acute stroke. *Stroke*. 2005;36:1447–1451.
287. Scher AI, Launer LJ. Migraine: migraine with aura increases the risk of stroke. *Nat Rev Neurol*. 2010 Mar;6(3):128-9.
288. Schierbeck L, Rejnmark L, Tofteng C et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409.
289. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015 Jul 11;386(9989):154-62.
290. Schumacher H, Bateman B, Boden-Albala B et al. Use of thrombolysis in acute ischemic stroke: analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1999 to 2004. *Ann Emerg*
291. Schürks M, Rist PM, Bigal ME et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Oct 27;339:b3914.
292. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*. 2006 Feb;37(2):345-50.
293. Seshadri S, Sunkara SK, Khalaf Y et al. Effect of heparin on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012 Dec;25(6):572-84.
294. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Jul;8(7):917-32.
295. Shah S. Stroke Pathophysiology. Foundation for Education and Research in Neurological Emergencies. 2000. Available at: www.uic.edu/com/ferne/pdf/pathophys0501.pdf.
296. Shah SS, Snelling BM, Brunet MC et al. Transradial Mechanical Thrombectomy for Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion in a First Trimester Pregnancy: Case Report and Literature Review. *World Neurosurg*. 2018 Dec;120:415-419.
297. Shahar E, Folsom A, Salomaa V et al. Relation of hormone-replacement therapy to measures of plasma fibrinolytic activity. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation*. 1996;93:1970–1975.
298. Sheth H, McNally D, Santibanez-Koref M et al. Association of stroke and bleed events in non-valvular atrial fibrillation patients with direct oral anticoagulant prescriptions in NHS England between 2013 and 2016. *PLoS One*. 2019 Jun 24;14(6):e0218878.
299. Shroff GR, Solid CA, Herzog CA. Temporal trends in ischemic stroke and anticoagulation therapy among Medicare patients with atrial fibrillation: a 15-year perspective (1992-2007). *JAMA Intern Med*. 2013 Jan 28;173(2):159-60.

300. Sienkiewicz-Jarosz H, Gluszkiewicz M, Pniewski J et al. Incidence and case fatality rates of first-ever stroke - comparison of data from two prospective population-based studies conducted in Warsaw. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*, Vol. 45, No. 3, 2011, p. 207 - 212.
301. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol*. 2011 Aug;68(8):1005-12.
302. Słowik A, Turaj W, Zwolińska G et al. Stroke attack rates and case fatality in the Krakow Stroke Registry. *Neurol Neurochir Pol*. 2007 Jul-Aug;41(4):291-5.
303. Solheim S, Seljeflot I, Lunde K et al. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol*. 2010 Nov 1;106(9):1197-200.
304. Spaander FH, Zinkstok SM, Baharoglu IM et al. Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients Collaborators (TrISP). Sex Differences and Functional Outcome After Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 2017 Mar;48(3):699-703.
305. Spector JT, Kahn SR, Jones MR et al. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010 Jul;123(7):612-24.
306. Stöllberger C, Exner I, Finsterer J et al. Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. *Ann Med*. 2005;37(5):357-64.
307. Stovner Lj, Hagen K, Jensen R et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210.
308. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G et al. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010 May;41(5):e418-26.
309. Sullivan RM, Zhang J, Zamba G et al. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiol*. 2012 Dec 15;110(12):1799-802.
310. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999 Aug;30(8):1538-41.
311. Swartz RH, Cayley ML, Foley N et al. The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2017 Oct;12(7):687-697.
312. Tafreshi GM, Raman R, Ernstrom K et al. Gender differences in acute stroke treatment: the University of California San Diego experience. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1755-7.
313. 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 Aug 16;379(7):611-622.

314. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K et al. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke.* 1995 Mar;26(3):361-7.
315. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA.* 2003 Sep 24;290(12):1624-32.
316. Turin T, Okamura T, Afzal A et al. Hypertension and lifetime risk of stroke. *J Hypertens.* 2016;34:116–122.
317. Turtzo LC, McCullough LD. Sex differences in stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26(5):462-74.
318. Turtzo LC, McCullough LD. Sex-specific responses to stroke. *Future Neurol.* 2010 Jan 1;5(1):47-59.
319. Tversky S, Libman RB, Reppucci ML et al. Thrombolysis for Ischemic Stroke during Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Oct;25(10):e167-70.
320. Ullberg T, Zia E, Petersson J et al. Changes in functional outcome over the first year after stroke: an observational study from the Swedish stroke register. *Stroke.* 2015 Feb;46(2):389-94.
321. Vagal A, Aviv R, Sucharew H et al. Collateral Clock Is More Important Than Time Clock for Tissue Fate. *Stroke.* 2018 Sep;49(9):2102-2107.
322. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988 May;19(5):604-7.
323. Várnagy A, Bódis J, Mánfai Z et al. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2010 May 1;93(7):2281-4.
324. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke.* 2011 Jan;42(1):30-6.
325. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021 Feb 23;143(8):e254-e743.
326. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001 Oct 25;345(17):1243-9.
327. Vitale C, Fini M, Speziale G et al. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24:675–685.
328. MV, Silver FL, Austin PC et al. Stroke Incidence by Sex Across the Lifespan. *Stroke.* 2021 Jan;52(2):447-451.

329. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A et al. SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):275-82.
330. Wang TJ, Massaro JM, Levy D et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003 Aug 27;290(8):1049-56.
331. Wardlaw JM, Murray V, Berge E et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 29;2014(7):CD000213.
332. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M et al. WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2673-84.
333. Wawrzyńczyk M, Pierzchała K, Braczkowska et al. Indicators of morbidity and mortality in stroke in the population of Zabrze inhabitants in 2005–2006. *Neurol Neurochir Pol* 2011;45(1):3–10.
334. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG et al. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ*. 1997 May 3;314(7090):1303-6.
335. Wiese KM, Talkad A, Mathews M et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in a pregnant woman with cardioembolic stroke. *Stroke*. 2006 Aug;37(8):2168-9.
336. Wilson ME. Stroke: understanding the differences between males and females. *Pflugers Arch*. 2013 May;465(5):595-600.
337. Wiszniewska M, Fryze W, Wiśniewska A et al. Sex-related differences among ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(3):272-276.
338. Wiszniewska M, Wiszniewski P, Hanszke E et al. Zespół antyfosfolipidowy--problem interdyscyplinarny. *Pol Arch Med Wewn*. 2006 May;115(5):443-6.
339. Witt BJ, Ballman KV, Brown RD Jr et al. The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006 Apr;119(4):354.e1-9.
340. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8.
341. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Mar;22(3):312-8.
342. Wright J, Williamson J, Whelton P et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. SPRINT Research Group, *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16.

343. www.boehringer-ingenelheim.pl/sites/pl/files/documents/poland_pdf/chpl_actilyse_10_mg_20180227.pdf
344. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. Polskie Towarzystwo Neurologiczne. Polski Przegląd Neurologiczny, Tom 15, Supl. A (2019)
345. Yaghi S, Hinduja A, Bianchi N. Predictors of major improvement after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Int J Neurosci*. 2016;126(1):67-9.
346. Yang S, Shi J, Day AL, Simpkins J. Estradiol exerts neuroprotective effects when administered after ischemic insult. *Stroke*. 2000;31:745–749.
347. Yoon S, Carroll M, Fryar C. Hypertension prevalence and control among adults: United states, 2011–2014. *NCHS data brief*. 2015:1–8.
348. You R, McNeil JJ, O'Malley HM et al. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology*. 1995 Aug;45(8):1483-7.
349. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-95.
350. Zahra F, Kidwai SS, Siddiqi SA et al. Frequency of newly diagnosed diabetes mellitus in acute ischaemic stroke patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012 Apr;22(4):226-9.
351. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P et al. Total and high-density lipoprotein cholesterol and stroke risk. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1768-74.
352. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):277-287.
353. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014 Jun 16;6:213-20.