

Rozdział 8: Farmakoterapia udaru mózgu

Wstęp

Pojęcie **udaru mózgu** dotyczy trzech głównych jednostek chorobowych: **udaru niedokrwienego mózgu** (87%), **krwotoku śródmózgowego** (10%) oraz **krwawienia podpajęczynówkowego** (3%). Najczęściej występującym rodzajem udaru jest udar niedokrwieny, który w praktyce klinicznej jest domyślnie rozumiany jako udar mózgu. Udar oznacza nagłe wystąpienie objawów wskazujących na uszkodzenie mózgu, tzw. objawów ogniskowych, które utrzymują się przez dłużej niż 24 godziny lub krócej, jeśli ognisko udarowe jest potwierdzone w badaniu obrazowym mózgu. W przypadku objawów utrzymujących się poniżej 24 godzin i braku zmian niedokrwienych w badaniu obrazowym, stosuje się określenie przejściowy atak niedokrwieny (**TIA**, *transient ischaemic attack*).

Farmakoterapia udaru mózgu obejmuje trzy główne etapy:

1. **Profilaktyka pierwotna** – skupia się na leczeniu czynników ryzyka przed wystąpieniem udaru. Należy leczyć **choroby układu krążenia**, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nikotynizm, nadużywanie alkoholu/narkotyków, niewłaściwa dieta, brak aktywności fizycznej, migotanie przedsionków, zapalenie wsierdza, wady zastawkowe serca, zwężenie tętnic szyjnych, przewlekła niewydolność serca, zaburzenia lipidowe, otyłość, zespół obturacyjnego bezdechu śródsewnego. Rzadziej występujące czynniki ryzyka to migrena, zespół antyfosfolipidowy i inne zaburzenia krzepnięcia.
2. **Faza ostra udaru** – leczenie farmakologiczne w tej fazie różni się w zależności od rodzaju udaru. W przypadku udaru niedokrwienego mózgu najczęściej stosuje się **leczenie trombolityczne** i **trombektomię mechaniczną**. W przypadku samoistnego krwotoku śródmózgowego nie ma leczenia przyczynowego, natomiast w krwotoku podpajęczynówkowym, który często powstaje w wyniku pęknięcia tętniaka, stosuje się leczenie operacyjne.
3. **Profilaktyka wtórna** – dotyczy zapobiegania kolejnym udarom po przebyciu pierwszego epizodu. W tym celu stosuje się leki zmniejszające ryzyko zakrzepów, takie jak **leki przeciwplatekcyjne** (np. **kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel**) oraz **antykoagulanty** (**warfaryna, dabigatran, rywaroksaban, apiksaban, edoksaban, acenokumarol**). Istotne jest również leczenie **czynników ryzyka**, takich jak kontrolowanie ciśnienia tętniczego, glikemii i poziomu lipidów.

Wszystkie te działania mają na celu zapobieganie zarówno początkowym, jak i powtórnym udarom mózgu, a także poprawę jakości życia pacjentów po przebyciu udaru.

Leczenie trombolityczne

Leczenie trombolityczne w przypadku udaru niedokrwienego mózgu jest kluczowym elementem leczenia przyczynowego. Podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu trombolitycznym jest **alteplaza**, czyli **rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (rtPA)**, a od niedawna **tenekteplaza**. Są to leki, które działają na odwracalną aktywację plazminogenu, prowadząc do rozpuszczenia skrzepliny blokującej przepływ krwi w mózgu. Tenekteplaza to nowszy lek, który różni się od alteplazy głównie czasem podawania.

Różnice między alteplazą a tenekteplazą:

- **Alteplaza:** Podawana w postaci początkowego bolusu (10% dawki) z następującym wlewem pozostałych 90% dawki w ciągu jednej godziny.
- **Tenekteplaza:** Podawana jest jednorazowo w postaci bolusu, co przyspiesza jej działanie i poprawia logistykę leczenia szpitalnego.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Według ostatnich badań, **tenekteplaza** jest tak samo bezpieczna jak **alteplaza**, ale cechuje się **wyższą skutecznością** w zmniejszaniu niepełnosprawności. Zgodnie z wytycznymi **Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN)** z 2024 roku, w oknie terapeutycznym do **4,5 godziny** od momentu, kiedy pacjent był widziany po raz ostatni zdrowy, należy preferować **tenekteplazę** zamiast alteplazy, aby zwiększyć szanse na utrzymanie pełnej sprawności i lepszy ogólny efekt funkcjonalny.

Ważne zasady leczenia:

- Czas jest kluczowy w leczeniu trombolitycznym. Istnieje silna negatywna zależność między czasem, który upłynął od momentu zachorowania, a skutecznością leczenia trombolitycznego. Dlatego **maksymalne skrócenie czasu** od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia jest niezwykle ważne.

Dawkowanie tenekteplazy

Tenekteplaza jest podawana w przeliczeniu na kilogram masy ciała z określonymi przedziałami:

- **<60 kg:** 15 mg
- **60-69 kg:** 17,5 mg
- **70-79 kg:** 20 mg
- **80-89 kg:** 22,5 mg
- **≥90 kg:** 25 mg

Ograniczenia w stosowaniu tenekteplazy:

- W przypadku pacjentów o masie ciała **<50 kg** istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania **tenekteplazy**, dlatego decyzja o jej podaniu powinna być podejmowana z zachowaniem ostrożności.
- Aktualnie istnieją ograniczone dane co do podawania tenekteplazy w wydłużonym oknie terapeutycznym powyżej 4,5 godziny.

Alteplaza, lek trombolityczny, działa poprzez **aktywację plazminogenu**, który po związaniu z **fibriną** przekształca się w **plazminę**, co prowadzi do rozpuszczenia skrzepliny i przywrócenia przepływu krwi w obrębie uszkodzonego obszaru mózgu. **Czas półtrwania** alteplazy jest krótki – wynosi **4-5 minut**, co oznacza, że po **20 minutach** od podania stężenie leku w osoczu spada poniżej **10%** początkowej dawki.

Czas podania alteplazy:

- **Alteplazę** należy podać jak najszybciej, najlepiej w ciągu **4,5 godziny** od wystąpienia objawów udaru, ponieważ **skuteczność leczenia** oraz **ryzyko powikłań krwotocznych** zależą od szybkości podania.
- W wyjątkowych przypadkach, gdy badanie perfuzyjne TK lub NMR wykazuje **niewielkie ognisko udaru (<70 ml)** oraz dużą strefę, którą można uratować (tzw. **obszar penumbry**), dopuszczalne jest rozszerzenie okna terapeutycznego do **9 godzin**.

Dawka alteplazy:

- **Całkowita dawka** wynosi **0,9 mg/kg masy ciała**, maksymalnie **90 mg**.
- **Podanie:** 10% dawki w szybkim wstrzyknięciu i.v. (bolus), a pozostałą część we wlewie i.v. w ciągu 1 godziny.

W leczeniu wspomagającym:

- **Należy unikać** stosowania **kwasu acetylosalicylowego** oraz podawania **heparyny i.v.** przez pierwsze **24 godziny** po podaniu alteplazy, aby nie zwiększać ryzyka powikłań krwotocznych. Leczenie przeciwplatekcyjne rozpoczyna się po 24 godzinach od zastosowania leczenia trombolitycznego, po wykonaniu kontrolnego badania TK głowy.
- W razie konieczności zastosowania **heparyny** (np. z innych wskazań), dawka **heparyny s.c.** nie powinna przekraczać **10 000 j.m./d.**

Procedura "wake up stroke":

- W przypadku udaru, który wystąpił podczas snu, stosuje się procedurę „**wake up stroke**”. Polega ona na wykonaniu badania **NMR w skróconym protokole udarowym**, wykorzystując sekwencje **FLAIR** i **DWI**.
- Jeśli w sekwencji **DWI** stwierdza się ognisko udarowe, a w **FLAIR** nie ma dowodów na ognisko udarowe, można zastosować leczenie trombolityczne.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania alteplazy i tenekteplazy dotyczą przede wszystkim stanów związanych ze zwiększonym ryzykiem **krwawienia**. W szczególności, pacjenci przyjmujący leki przeciwkrzepliwe są zazwyczaj wykluczani z leczenia trombolitycznego, w tym leki z grupy bezpośrednich antykoagulantów (**DOAC**, *direct oral anticoagulants*), które stosowane w ciągu ostatnich 48 godzin stanowią **przeciwwskazanie**. Z kolei, w przypadku stosowania klasycznych leków przeciwkrzepliwych, takich jak **warfaryna** i **acenokumarol**, leczenie może być przeprowadzone, o ile **wskaźnik INR** jest $\leq 1,7$.

Pozostałe przeciwwskazania obejmują:

1. **Zaburzenia krzepliwości** lub skaza krwotoczna występująca obecnie lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
2. **Krwawienia**: ciężkie krwawienia wewnętrzne, w tym **krwawienie śródczaszkowe** w przeszłości lub podejrzenie krwawienia podpajęczynówkowego.
3. **Uszkodzenie OUN** w wywiadzie, np. **nowotwór**, **tętniak**, **operacja wewnątrzczaszkowa** lub w obrębie kręgosłupa.
4. **Świeże urazy** (w ciągu ostatnich 10 dni): **uraz głowy**, **masaż serca**, **poród**, **świeże wkłucia** w trudne do uciśnięcia naczynia (np. żyły szyjne lub podobojczykowe).
5. **Nadciśnienie tętnicze**: niewyrównane, z **ciśnieniem skurczowym >185 mm Hg** lub rozkurczowym >110 mm Hg.
6. **Choroby naczyniowe i nowotwory** ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, np. **żylaki przełyku**, **tętniak rozwarstwiający aorty**.
7. **Choroby wątroby**: ciężkie, takie jak **niewydolność wątroby**, **marskość**, **zapalenie wątroby**, **nadciśnienie wrotne**.
8. **Niedawne zabiegi chirurgiczne** lub duże urazy w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
9. **Wczesne objawy udaru**: gdy objawy wystąpiły **wcześniej niż 4,5 godziny** przed rozpoczęciem leczenia.
10. **Ciężki udar**: oceniany klinicznie lub za pomocą obrazowania (np. >25 punktów w skali **NIHSS**).
11. **Drgawki** w początkowej fazie udaru.

12. **Krwawienie śródczaszkowe** w obrazie TK lub podejrzenie **krwawienia podpajęczynówkowego**.
13. **Stosowanie heparyny** w ciągu 48 godzin poprzedzających udar, z przedłużonym **APTT**.
14. **Cukrzyca** i udar w wywiadzie w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
15. **Liczba płytek krwi** $<100\,000/\text{mm}^3$.
16. **Stężenie glukozy** we krwi $<50\text{ mg/dl}$ lub $>400\text{ mg/dl}$.
17. **Wiek**: stosowanie preparatu u dzieci poniżej **16 roku życia**.

Wszystkie te przeciwwskazania mają na celu zmniejszenie ryzyka powikłań związanych z leczeniem trombolitycznym, zwłaszcza tych związanych z krwawieniami. Niektóre z tych działań niepożądanych należy traktować jako bezwzględne przeciwwskazania, jednak inne mogą być uznane za przeciwwskazania **względne**, które należy przeanalizować w kontekście indywidualnego pacjenta.

U pacjentów z udarem niedokrwiennym, korzystne efekty leczenia maleją w przypadku:

1. **Przebyty wcześniej udar** – ponieważ mogą mieć większą skłonność do powikłań, w tym ponownego udaru, co obniża skuteczność leczenia.
2. **Niewyrównana cukrzyca** – ta choroba może wpływać na procesy krzepnięcia i mikrokążenie, co utrudnia skuteczne leczenie udaru.
3. **Opóźnienia w rozpoczęciu leczenia**.
4. **Starszy wiek**.
5. **Ciężki udar** (wyższe stopnie skali NIHSS).
6. **Wysokie stężenie glukozy we krwi**.

Zwiększa się wtedy także ryzyko **kalectwa, śmierci** oraz **krwawień śródczaszkowych**, nawet przy zastosowaniu leczenia trombolitycznego.

Jednocześnie **ryzyko działań niepożądanych** (głównie krwawień, w tym krwawienia śródmózgowego) jest wyższe u pacjentów z rozległym obszarem martwicy niedokrwiennnej. Chociaż krwawienie śródmózgowe to jedno z częstszych powikłań leczenia (dotyczy około 15% pacjentów), nie wpływa ono istotnie na wzrost całkowitej chorobowości ani śmiertelności.

Definicja **objawowego** krwotoku wg SITS (*Self Implementation of Thrombolysis in Stroke*) opisuje ognisko krwotoczne zajmujące $>30\%$ obszaru zawałowego, stwierdzone w ciągu 22–36 godzin od rozpoczęcia leczenia trombolitycznego, któremu towarzyszy pogorszenie stanu neurologicznego pacjenta (o co najmniej 4 punkty w skali NIHSS) lub zgon pacjenta. Takie zdarzenie występuje w mniej niż **2% przypadków** pacjentów leczonych trombolitycznie.

*Warto także pamiętać, że **interakcje lekowe** mogą zwiększać ryzyko krwawienia:*

1. **Pochodne kumaryny, DOAC, leki przeciwagregacyjne, heparyna** (zarówno niefrakcjonowana, jak i drobnocząsteczkowa) oraz inne leki hamujące krzepnięcie, stosowane równolegle z alteplazą lub w ciągu 24 godzin po jej podaniu, mogą **znaczaco zwiększać ryzyko krwawienia**.
2. **Antagoniści receptora glikoproteinowego IIb/IIIa** także **podnoszą ryzyko krwawienia**.
3. **Inhibitory ACE** mogą **potęgować ryzyko reakcji nadwrażliwości**.

W związku z tym, leczenie trombolityczne wymaga ostrożności w kontekście stosowanych jednocześnie leków, a szczególne przeciwwskazania i ryzyka powinny być rozważane indywidualnie przed jego zastosowaniem.

Szczególne sytuacje dotyczące leczenia trombolitycznego

W kontekście leczenia trombolitycznego, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z 2024 roku istnieją **specyficzne zalecenia** dotyczące pacjentów stosujących **leki przeciwzakrzepowe** i inne czynniki ryzyka:

*Leczenie pacjentów stosujących **ksabany** (rywaroksaban, apiksaban):*

1. **Po 48 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki ksabanu – należy rutynowo stosować alteplazę**, o ile pacjent nie ma **zaawansowanej niewydolności nerek**.
2. **Jeżeli czas od przyjęcia dawki jest mniejszy niż 48 godzin lub czas ten jest nieznany:**
 - Leczenie **alteplazą** można rozważyć, jeżeli **stężenie leku w surowicy** wynosi **< 30 ng/ml**.
 - **Ostrożnie rozważyć** leczenie, jeśli stężenie mieści się w przedziale **30–50 ng/ml**.
 - Można rozważyć leczenie, jeżeli **aktywność anty-Xa** (test ilościowy) wynosi **< 0,5 j./ml**.

*Leczenie pacjentów stosujących **heparynę niefrakcjonowaną**:*

1. **Nie zaleca się stosowania leczenia trombolitycznego**, jeżeli ostatnia dawka heparyny została podana w ciągu **48 godzin** i **aPTT** (czas częściowej tromboplastyny aktywowanej) jest **wydłużony powyżej normy** dla lokalnego laboratorium.

*Leczenie pacjentów stosujących **dabigatran**:*

1. **Można rozważyć leczenie trombolityczne**, o ile przed rozpoczęciem trombolizy podany zostanie **idarucyzumab** (5 g w 10-minutowym wlewie lub bolusie). Zgodnie z wytycznymi **PTN z 2024 roku**, jakość dowodów jest niska, a siła zaleceń słaba, więc ta decyzja powinna być rozważona indywidualnie.

Inne zalecenia:

- **Przed rozpoczęciem leczenia trombolitycznego**, jeśli pacjent nie ma istotnego ryzyka koagulopatii, **można rozpocząć leczenie przed uzyskaniem wyników badań laboratoryjnych** (takich jak liczba płytek krwi, aPTT, PT i INR).
- Po uzyskaniu wyników badań, należy **zweryfikować zasadność kontynuowania leczenia trombolitycznego** (szczególnie w przypadku **trombocytopenii** $< 100\ 000/\mu\text{l}$).

Te zalecenia mają na celu minimalizowanie ryzyka powikłań krwotocznych i dostosowanie leczenia w zależności od ostatniego przyjęcia leków przeciwzakrzepowych oraz wyników badań laboratoryjnych.

W kontekście **leczenia trombolitycznego** w przypadkach udaru niedokrwiennego mózgu, należy uwzględnić wiele czynników ryzyka i wywiad chorobowy pacjenta. Oto szczegółowe zalecenia dotyczące specyficznych sytuacji klinicznych:

1. Pacjenci po udarze niedokrwiennym mózgu:

- **Rozważyć leczenie** w przypadku pacjentów z przebyłym udarem niedokrwiennym w ciągu ostatnich 3 miesięcy, biorąc pod uwagę:
 - Upływ czasu od poprzedniego udaru.
 - Rozległość ogniska zawałowego.
 - Stopień rezydualnego deficytu neurologicznego i samodzielności pacjenta.
 - Czas od wystąpienia objawów nowego udaru.

2. Przebyte krwawienia wewnątrzczaszkowe:

- **Nie zaleca się leczenia** u pacjentów z wywiadem **krwawienia wewnątrzczaszkowego** w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
- **Można rozważyć leczenie** u pacjentów, u których krwawienie wystąpiło **ponad 3 miesiące temu**, pod warunkiem usunięcia przyczyny krwawienia.
- **Rozważenie leczenia u osób z wywiadem krwawienia wewnątrzczaszkowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy**, o ile przyczyna została usunięta – konsensus ekspertów (9 na 12) według aktualnych wytycznych PTN z 2024 roku.

3. Tętniak mózgu:

- **Nie zaleca się leczenia** u pacjentów z **niepękniętym tętniakiem mózgu > 10 mm** lub **pękniętym tętniakiem**, który nie został wyłączony z krążenia.
- **Można rozważyć leczenie** w przypadku **niepękniętego tętniaka ≤ 10 mm** lub tętniaka, który został wyłączony z krążenia, niezależnie od jego rozmiaru.

4. Patologia wewnątrzmozgowa:

- **Nie zaleca się leczenia rutynowego** w przypadku współistnienia patologii wewnątrzczaszkowych, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia (nie dotyczy to oponiaków, nerwiaków ośłonkowych i malformacji naczyniowych).
- **Można ostrożnie rozważyć leczenie** w przypadku niektórych guzów mózgu (np. nie będących oponiakami, nerwiakami ośłonkowymi, malformacjami naczyniowymi) oraz **niepękniętych malformacji naczyniowych**.

5. Zawał mięśnia sercowego:

- **Rozważyć leczenie** w przypadku pacjenta z towarzyszącym **świeżym zawałem serca**. Po zastosowaniu leczenia reperfuzyjnego mózgu, pacjent powinien przejść zabieg **koronarografii** z możliwą **implantacją stentu**.

6. Współistniejący nowotwór:

- **Nie zaleca się leczenia** w przypadku pacjentów z nowotworem **wysokiego ryzyka krwawienia**.
- **Można rozważyć leczenie ostrożnie** u pacjentów z **aktywną chorobą wrzodową** żołądka/dwunastnicy, **żylakami przełyku**, **tętniakami** lub **malformacjami naczyniowymi poza mózgiem** (o ile nie współistnieje aktywne krwawienie).

7. Bakteryjne zapalenie wsierdzia:

- **Nie zaleca się leczenia** w przypadku **aktywnego bakteryjnego zapalenia wsierdzia** lub **aktywnego zapalenia osierdzia**.

8. Duży zabieg chirurgiczny lub rozległy uraz:

- **Nie zaleca się leczenia** w przypadku dużych zabiegów chirurgicznych lub rozległych urazów nie dotyczących głowy, które miały miejsce w ciągu ostatniego **miesiąca**.
- **Rozważyć leczenie** w przypadku niewielkich zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych w ciągu ostatniego **miesiąca**.

9. Nakłucie lędźwiowe:

- **Nie zaleca się leczenia w ciągu 7 dni po nakłuciu lędźwiowym.**

10. Ciąża:

- **Można ostrożnie rozważyć leczenie u kobiet w ciąży, które nie mają podwyższonego ryzyka krwotoku wewnątrzmacicznego** (po konsultacji ginekologicznej).
- **Nie zaleca się leczenia w ciągu ≤ 14 dni po porodzie siłami natury.**

Zalecenia te pomagają dostosować leczenie **trombolityczne** do indywidualnych potrzeb pacjenta w szczególnych sytuacjach klinicznych, biorąc pod uwagę zarówno ryzyko krwawienia, jak i inne współistniejące choroby i procedury medyczne.

Krwawienie w przebiegu stosowania leczenia trombolitycznego

Po zastosowaniu leczenia trombolitycznego może dojść do krwawienia śródczaszkowego lub pozamózgowego, które może zagrażać życiu. T_{1/2} dla alteplazy wynosi 5-10minut, natomiast dla tenekteplazy 20 minut, przy czym efekty wynikające z zaburzeń układu krążenia utrzymują się dłużej, przekraczając dobę. 65% krwawień śródczaszkowych dokonuje się w ciągu pierwszych 12 godzin, natomiast 9% po upływie 48 godzin. Ryzyko krwawienia związane jest z obniżeniem się poziomu fibrynogenu i zwiększeniem ilości produktów rozpadu fibrynogenu (FDP, *fibrynogen degradation products*). Stężenie fibrynogenu < 200mg/dl w większym stopniu wpływa na ryzyko krwawień.

Aktualnie w leczeniu zaburzeń krzepnięcia wywołanych leczeniem trombolitycznym stosuje się:

1. Leki antyfibrynolityczne (kwas aminokapronowy lub traneksanowy) – hamują plazminę przed połączeniem się z fibryną zwiększając dostępność plazminy. Typowa dawka kwasu aminokapronowego wynosi 5g IV w postaci bolusu lub 4g IV w postaci bolusu, a następnie 1g/godzinę przez następne 8 godzin. Dawka kwasu traneksanowego to 10mg/kg 3-4x/dobę.
2. Krioprecypitat – pozyskiwany ze świeżo mrożonego osocza, zawiera fibrynogen. Zalecany w przypadku poziomu fibrynogenu < 150mg/dl. Typowa dawka to 10 jednostek. Podanie 10 jednostek zwiększa poziom fibrynogenu o około 50mg/dl. Podanie krioprecypitatu wymaga jednak rozmrożenia z temperatury -20 stopni C. Zaleca się podanie empiryczne 10 jednostek, a następnie oczekiwanie na wynik stężenia fibrynogenu i ewentualne dalsze uzupełnianie fibrynogenu do uzyskania poziomu > 150mg/dl..
3. Inne opcje: osocze świeżo mrożone (FFP) – 12mL/kg, koncentrat czynników protrombiny (PCC) – 25-50jednostek/kg, płytki – 8-10 jednostek.