

Udar mózgu – czynniki ryzyka i profilaktyka

Agnieszka Strepikowska¹, Adam Buciński²

¹ NZOZ Poradnia Neurologiczna w Olsztynie ul. Wańkowicza 5

² Katedra i Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

Cerebral stroke – risk factors and prophylaxis · Cerebral stroke remains a major health care problem because of its increasing incidence and serious consequences (functional impairments, permanent disability, high mortality). Therefore effective prevention of stroke can benefit especially for the patients, but as well in social and economical aspect.

Authors present an overview of important risk factors and provide recommendations for the reduction of stroke risk.

Keywords: cerebral stroke, risk factors, prevention

Udar mózgu, według najczęściej cytowanej definicji grupy epidemiologów WHO, to zespół kliniczny charakteryzujący się nagłym wystąpieniem objawów ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, które utrzymują się – jeśli nie spowodują wcześniej zgonu – dłużej niż 24 godziny i nie mają innej przyczyny niż naczyniowa [1]. Schorzenie to stanowi bardzo istotny problem nie tylko medyczny, ale również społeczny, jest jedną z głównych przyczyn chorobowości, umieralności oraz niepełnosprawności psychofizycznej. Szacuje się, że rocznie na świecie na udar mózgu zapada 15 mln osób, a około 5 mln umiera. Choroba ta zajmuje trzecią pozycję (po schorzeniach układu krążenia i nowotworach) wśród przyczyn zgonów [2]. Udar jest zarazem najczęstszą przyczyną długotrwałej niesprawności i inwalidztwa w populacji dorosłych, co skutkuje poważnymi konsekwencjami społecznymi i ekonomicznymi. Aspekty ekonomiczne są związane nie tylko z kosztami leczenia szpitalnego, ale przede wszystkim z opieką długoterminową, długotrwałą rehabilitacją i leczeniem przewlekłym chorych po przebytych udarze. Z danych statystycznych wynika, że wśród pacjentów, którzy przeżyli udar, 60% pozostaje w mniejszym lub większym stopniu niesprawnych ruchowo, z czego połowa chorych jest niesamodzielnych lub wymaga stałej opieki [2].

Schorzeniom naczyniowym mózgu można zapobiegać przez modyfikację czynników ryzyka dotyczących szczególnie zagrożonych jednostek, konkretnych populacji chorych oraz społeczności jako całości.

Znaczna większość pacjentów obciążona jest więcej niż jednym czynnikiem ryzyka, a czynniki te często współistniejąc ze sobą, działają w sposób sumujący się. Niezmiernie ważną staje się zatem profilaktyka udaru mózgu zarówno u osób, które dotychczas udaru nie przebyły (profilaktyka pierwotna), jak i w populacji pacjentów po przebytych incydencie udarowym (profilaktyka wtórna). Do skutecznej prewencji konieczna jest identyfikacja, leczenie i eliminacja czynników ryzyka udaru mózgu.

Wśród czynników wpływających na zapadalność na udar mózgu wyróżniamy te, które nie podlegają modyfikacji oraz takie, które poddają się działaniom prewencyjnym.

Czynniki ryzyka udaru niepodlegające modyfikacji

Udar mózgu jako schorzenie o wysokim współczynniku zapadalności i umieralności był przedmiotem wielu analiz i badań, w celu określenia potencjalnych czynników ryzyka. Wykazano, że najsilniejszym czynnikiem ryzyka udaru jest wiek. Ryzyko wystąpienia udaru każdego typu wzrasta wykładniczo z wiekiem zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Ocenia się, że wraz z wiekiem częstość występowania udarów w populacji dorosłych podwaja się z każdą dekadą i dotyczy aż 5% osób powyżej 65 r.ż. [3]. Jednak wiek, chociaż jest silnym czynnikiem ryzyka, nie poddaje się działaniom prewencyjnym. Kolejnymi niemodyfikowalnymi czynnikami są płeć i uwarunkowania etniczne. Dane statystyczne wykazały, że w populacji ogólnej udar mózgu dotyczy w nieco większym odsetku mężczyzn, niż kobiet [3]. Stwierdzono częstsze występowanie tej choroby wśród rasy czarnej i Latynosów [4, 5].

Jako czynnik potencjalnie modyfikowalny można rozważać predyspozycje genetyczne. Badania nad rodzinnym występowaniem udaru mózgu dostarczyły dowodów sugerujących pewne uwarunkowania genetyczne tej choroby. Wykazano większy stopień zgodności występowania udaru wśród par bliźniąt

monozygotycznych (17%), niż wśród bliźniąt dizygotycznych (3,6%). Wiadomo także, że pozytywny wywiad udaru mózgu u rodziców jest silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka u potomstwa [6]. U osób, które przebyły udar mózgu ryzyko wystąpienia kolejnego incydentu jest znacznie wyższe, niż w populacji ogólnej [7].

Opisano dziedziczne zespoły chorobowe, w których przebiegu występują udary mózgu. Wśród nich podłoże genetyczne określono m.in. dla CADASIL (*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) – spowodowanego mutacją w genie *Notch3* oraz MELAS (*Mitochondria myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) – na podłożu mutacji mitochondrialnej. Znane są także liczne uwarunkowane genetycznie choroby związane z podwyższonym ryzykiem udaru, wśród nich: hemoglobinopatie (anemia sierpowata), koagulopatie (deficyt białka C i S, mutacja czynnika V Leiden), waskulopatie (*moyamoya*, dysplazja włóknisto-mięśniowa), zaburzenia tkanki łącznej (zespół Marfana), zaburzenia metaboliczne (hyperhomocysteinemia, choroba Fabry'ego). W tych schorzeniach charakterystyczne jest występowanie udaru mózgu w młodszym wieku.

Możliwości współczesnej medycyny nie pozwalają na skuteczne modyfikowanie deficytów uwarunkowanych genetycznie. Być może w przyszłości zostaną stworzone strategie diagnostyki i leczenia osób ze specyficzną dziedziczną predyspozycją (terapia genowa), co odegrałoby istotną rolę w prewencji udarów mózgu.

Powyższe czynniki ryzyka udaru takie jak wiek, płeć, rasa, uwarunkowania genetyczne nie poddają się działaniom prewencyjnym, jednak mając świadomość częstszego występowania tej choroby w pewnych populacjach, można objąć je kontrolą medyczną, szczególnie ukierunkowaną na schorzenia naczyniowe.

Czynniki ryzyka udaru podlegające modyfikacji

Czynniki ryzyka udaru mózgu, które podlegają regulacji, możemy modyfikować zarówno przez działania medyczne, jak i pozamedyczne – modyfikację stylu życia. Zakres działań medycznych obejmuje farmakoterapię oraz leczenie operacyjne. Najistotniejszymi czynnikami ryzyka, które poddają się leczeniu farmakologicznemu są nadciśnienie tętnicze, choroby serca, cukrzyca, dyslipidemie, zaburzenia krzepnięcia. W domenie leczenia chirurgicznego pozostają zabiegi zwężenia tętnic szyjnych i anomalii naczyniowych.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych i najgroźniejszych czynników ryzyka chorób

naczyniowych, w tym jest najważniejszym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, zarówno niedokrwiennego, jak i krwotocznego. Związek między nadciśnieniem tętniczym a udarem jest niezależny i liniowy – im wyższe ciśnienie krwi, tym większe ryzyko udaru. Nie określono najniższej wartości ciśnienia tętniczego, poniżej której ryzyko to nie występuje [8]. Wykazano, że nadciśnienie tętnicze czterokrotnie zwiększa ryzyko udaru mózgu, a obniżenie wartości ciśnienia już o 10/5 mm Hg pozwala na zmniejszenie tego ryzyka o około 30% [9, 10]. Problem staje się jeszcze bardziej istotny, jeśli uwzględni się powszechne występowanie tego schorzenia. Szacuje się, że nadciśnieniem tętniczym dotknięte jest 30% populacji powyżej 18 r.ż., przy czym częstość występowania nadciśnienia wzrasta z wiekiem, obejmując ponad 2/3 osób po 65 r.ż. [9, 10]. Niestety, wykrywalność tej choroby i skuteczność leczenia nie są jeszcze zadowalające.

Biorąc pod uwagę powszechność występowania nadciśnienia tętniczego i jego istotną rolę w patogenezie udaru mózgu należałoby uznać, że skuteczną terapią hipotensyjną jest najważniejszym zadaniem prewencji pierwotnej i wtórnej udaru. Analiza długoterminowych badań oceniających leczenie hipotensyjne potwierdziła jego wysoką skuteczność w prewencji schorzeń naczyniowych mózgu (redukcja ryzyka udaru o 35–44%), przy czym nie wykazano istotnej przewagi którejś z grup preparatów hipotensyjnych nad innymi [11]. Zaleca się utrzymywanie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg, a u osób obciążonych cukrzycą i chorobami nerek do 130/80 mm Hg. Poza farmakoterapią ważnym elementem jest modyfikacja stylu życia, polegająca na redukcji masy ciała, zwiększonej aktywności fizycznej oraz abstynencji od nikotyny. Podkreśla się konieczność regularnej kontroli ciśnienia tętniczego.

Inne choroby układu krążenia

Zapadalność na udar mózgu jest większa wśród pacjentów ze stwierdzoną miażdżycą naczyń pozamózgowych (choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca, miażdżycza tętnic obwodowych). Miażdżycowe zwężenie tętnic domózgowych jest uznanym czynnikiem ryzyka udaru, zwłaszcza dotyczy to dużych (powyżej 70%) zwężeń tętnic szyjnych. Szczególną rolę w odniesieniu do czynników ryzyka udaru odgrywają choroby serca – przede wszystkim migotanie przedsionków, które jest najczęstszą przyczyną udarów kardiogennych. Rzadziej spotyka się zaburzenia krążenia mózgowego w przebiegu wad serca, kardiomiopatii, zapalenia wsierdzia, nieprawidłowości zastawek [10].

Udar mózgu, według najczęściej cytowanej definicji grupy epidemiologów WHO, to zespół kliniczny charakteryzujący się nagłym wystąpieniem objawów ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, które utrzymują się – jeśli nie spowodują wcześniej zgonu – dłużej niż 24 godziny i nie mają innej przyczyny niż naczyniowa.

Leczenie przeciwagregacyjne

Nie ma dowodów potwierdzających celowość leczenia przeciwplatekowego w profilaktyce pierwotnej udaru u pacjentów bezobjawowych. Zaleca się natomiast stosowanie takiego leczenia u chorych z rozpoznaną, niemą klinicznie stenozą tętnicy szyjnej. Udowodniono także skuteczność leczenia przeciwagregacyjnego w profilaktyce udaru u chorych z objawami miażdżycy tętnic kończyn i naczyń wieńcowych (choroba niedokrwienności serca, chromanie przestankowe) [10].

Natomiast po przebytych udarach mózgu leczenie przeciwagregacyjne wskazane jest u wszystkich pacjentów. Kwas acetylosalicylowy (ASA) uznany za najbardziej skuteczny lek prewencji wtórnej, zmniejsza ryzyko kolejnego incydentu mózgowego o ok. 25%. Ponadto wykazano, że chorzy po przebytych udarach w mechanizmie zatorowości kardiogennej, u których nie jest możliwa terapia antykoagulantami (objawy otępienne, zaburzenia krzepliwości) także mogą odnieść korzyść z leczenia ASA [7, 10, 12].

ASA stosowany jest w dawce 75–325 mg/24 h. zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej. Przy nietolerancji tego leku lub przeciwwskazaniach do jego stosowania alternatywą są tiklopidyna (2 × 250 mg/24 h), kłopidogrel (75 mg/24 h) i dipirydamol.

Leczenie przeciwkrzepliwe

W profilaktyce pierwotnej udaru leczeniem antykoagulacyjnym powinni zostać objęci wszyscy chorzy z zastawkowym migotaniem przedsionków (szczególnie osoby ze sztuczną zastawką serca) oraz osoby z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim ryzykiem udaru. Pacjenci z migotaniem przedsionków, u których nie stwierdza się innych schorzeń układu sercowo-naczyniowego i nie przekroczyli 65 r.ż. pozostają w grupie niewielkiego ryzyka udaru i zaleca się u nich podawanie ASA. W grupie tych chorych po 65 r.ż. szacuje się, że ryzyko udaru mózgu jest umiarkowane i zaleca się stosowanie ASA lub doustnych antykoagulantów.

W zakresie profilaktyki wtórnej leczenie przeciwkrzepliwe jest bezwzględnie wskazane u chorych, którzy przebyli udar w następstwie migotania przedsionków lub w mechanizmie zatorowości kardiogennej (w przebiegu zawału serca, niewydolności krążenia, kardiomiopatii, zmian zastawkowych) [7, 10, 13].

W terapii przewlekłej zwykle stosuje się doustne antykoagulanty do uzyskania u większości pacjentów docelowej wartości INR* 2,0–3,0.

Cukrzyca

Cukrzyca jest uznawana za niezależny czynnik ryzyka udaru niedokrwienności i jak pokazują dane

statystyczne zwiększa to ryzyko dwukrotnie. Nie ma jednak pewnych dowodów czy ścisła kontrola glikemii skutecznie zapobiega wystąpieniu udaru. Wykazano, że intensywne leczenie cukrzycy skutkuje zmniejszeniem o 25% liczby powikłań związanych z mikroangiopatią, takich jak nefropatia, retinopatia i neuropatia. Nie wpływa ono natomiast w sposób statystycznie istotny na częstość takich powikłań jak udar mózgu, które zależą od zmian w dużych naczyniach. Ważny jest również fakt, że u pacjentów z cukrzycą stwierdza się zwiększone ryzyko czynników usposabiających do wystąpienia miażdżycy, takich jak nadciśnienie tętnicze, otyłość i dyslipidemia [14].

W profilaktyce udaru zaleca się ścisłą kontrolę poziomów glikemii oraz utrzymywanie jej stężeń w granicach normy, stosując odpowiednią dietę, a w razie potrzeby doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę. Ponadto u chorych z cukrzycą 1 i 2 typu zalecana jest szczególna kontrola ciśnienia tętniczego (wartości nie przekraczające 130/80 mm Hg) oraz włączenie statyn przy współistnieniu dodatkowych czynników ryzyka. Zaleca się stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) lub leków blokujących receptor angiotensyny II (ARB) [7, 10].

Dyslipidemie

Dobrze udokumentowany jest związek hipercholesterolemii z ryzykiem choroby wieńcowej, jednak dopiero w ostatnich latach pojawiły się doniesienia o badaniach nad wpływem podwyższonego cholesterolu na udar mózgu. Badania potwierdziły zwiększone ryzyko udaru mózgu u pacjentów obu płci o 6–25% dla każdego 1 mmol/l podwyższonego cholesterolu całkowitego. Wykazano także tendencje do zwiększenia częstości udaru niedokrwienności wraz z obniżeniem poziomu cholesterolu HDL oraz podwyższeniem stężenia triglicerydów [10]. Stwierdzono, że wśród chorych leczonych farmakologicznie z powodu dyslipidemii (statyny) częstość występowania udaru i śmiertelność z tego powodu były mniejsze o około 30% [15, 16].

W badaniach klinicznych obserwowano pewne trendy w zapadalności na udar mózgu u pacjentów z dyslipidemią, jednak dokładny związek między zaburzeniami gospodarki lipidowej i udarem pozostaje nadal niejasny [15, 16]. Obecnie zaleca się stosowanie statyn w profilaktyce pierwotnej i wtórnej udaru u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową lub nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem. Terapia hipolipemizująca jest szczególnie korzystna także u pacjentów z cukrzycą. Nie powinno się stosować statyn u chorych w ciężkim stanie ogólnym i z dużym deficytem neurologicznym. Nie udowodniono istotnej przewagi w profilu działania wśród różnych preparatów tych leków w odniesieniu do profilaktyki udaru mózgu.

Schorzeniom naczyniowym mózgu można zapobiegać przez modyfikację czynników ryzyka dotyczących szczególnie zagrożonych jednostek, konkretnych populacji chorych oraz społeczności jako całości.

Zaburzenia hematologiczne

Zaburzenia hematologiczne należą do rzadszych przyczyn udarów mózgu, mogą natomiast nasilać inne częste czynniki ryzyka. W tej grupie chorób najpowszechniejsze są dziedziczne zaburzenia krzepnięcia (trombofilie wrodzone), niedokrwistość sierpowata, zespół antyfosfolipidowy. Udary w przebiegu tych schorzeń zwykle dotyczą osób młodych lub dzieci, często są związane z rozwojem zmian zakrzepowych w naczyniach żylnych.

Nie istnieją standardy specyficznej profilaktyki udaru u pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi. U tych chorych z incydentami zakrzepowymi w wywiadzie (w tym udar niedokrwieny) należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe. U pacjentów z anemią sierpowatą i wysokim ryzykiem udaru, z objawami waskulopatii korzystne efekty daje transfuzja [10].

Zwężenie tętnic szyjnych

Wśród metod prewencji udaru mózgu obejmujących postępowanie chirurgiczne, główną rolę odgrywa endarterektomia tętnic szyjnych. Pacjenci ze zwężeniami tętnic domózgowych są bardziej zagrożeni udarem mózgu, przy czym ryzyko to zależy od stopnia zwężenia i demonstracji klinicznej stenozы. Przy zwężeniach tętnicy szyjnej poniżej 50% oraz braku objawów klinicznych ryzyko udaru jest stosunkowo niskie (1–4%), natomiast relatywnie wysoka zapadalność na udar obserwowana jest przy dużych zwężeniach, zwłaszcza objawowych. Badania porównujące ryzyko udaru i ryzyko leczenia operacyjnego pacjentów ze zwężeniem tętnic szyjnych, wyraźnie potwierdziły skuteczność endarterektomii przy stenozie przekraczającej 70% i wywołującej objawy neurologiczne z zakresu zwężonego naczynia. W świetle wyników tych obserwacji endarterektomia jest wskazana u wszystkich chorych z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wynoszącym 70–99%. Przy umiarkowanej stenozie (50–69%) powodującej objawy kliniczne, zabieg operacyjny może być wskazany u niektórych chorych bez poważnych zaburzeń neurologicznych. Powyższe zalecenia odnoszą się do ośrodków chirurgicznych, w których częstość powikłań okołoperacyjnych (każdy rodzaj udaru lub zgon) jest mniejsza niż 6%.

Endarterektomia nie jest zalecana przy zwężeniu tętnicy szyjnej poniżej 50%.

W profilaktyce pierwotnej – u chorych z bezobjawowym zwężeniem tętnic szyjnych, leczenie operacyjne może być rozważane jedynie w wyselekcjonowanej grupie osób, przy stopniu zwężenia naczynia 60–99% i ryzyku okołoperacyjnym nieprzekraczającym 3% [7, 10].

Metodę alternatywną do endarterektomii o porównywalnej skuteczności stanowi angioplastyka ze stentowaniem. Przewagą zabiegu wewnątrznaczyniowego jest mniejsze ryzyko powikłań miejscowych.

Czynniki ryzyka związane ze stylem życia

Poza farmakoterapią i leczeniem zabiegowym dużą wagę w profilaktyce udaru przywiązuje się do poprawy stylu życia pacjentów. Do najważniejszych czynników ryzyka udaru, które można modyfikować w tym zakresie należą palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, aktywność fizyczna, dieta oraz masa ciała.

Nikotynizm

Palenie tytoniu jest silnym, niezależnym czynnikiem chorób naczyniowych, w tym także udaru mózgu zarówno niedokrwienego, jak i krwotocznego. Badania wykazały, że palacze są narażeni na ponad dwukrotnie większe ryzyko udaru, przy czym ryzyko to wzrasta znacząco u osób palących dużo [7, 10]. W profilaktyce udaru silnie zaleca się abstynencję od nikotyny, zwłaszcza u osób obciążonych jednocześnie innymi czynnikami ryzyka (nadciśnienie tętnicze).

Alkohol

Dokładny związek między spożyciem alkoholu a ryzykiem udaru mózgu pozostaje niejasny. Uznaje się, że nadużywanie alkoholu wpływa na wzrost ryzyka udaru. Istnieją obserwacje, że spożywanie umiarkowanych ilości etanolu (20–30g/dobę), zwłaszcza czerwonego wina, może wpływać korzystnie na gospodarkę lipidową i układ krzepnięcia, a w konsekwencji obniżyć ryzyko udaru [17, 18]. U osób pijących alkohol zaleca się ograniczenie jego spożycia najwyżej do 2 drinków dziennie u mężczyzn i 1 u kobiet niebędących w ciąży.

Aktywność fizyczna

Zwiększenie aktywności fizycznej skutkuje zmniejszeniem zapadalności na schorzenia sercowo-naczyniowe, także udar mózgu [19]. Rekomendowany jest regularny wysiłek fizyczny, umiarkowanie intensywne, przez min. 30 minut dziennie (szybki marsz, jogging, jazda na rowerze, aerobik).

Dieta

Nie ma jednoznacznych dowodów naukowych na wpływ specyficznych produktów żywnościowych na udar mózgu, jednak w profilaktyce tej choroby zaleca się dietę ubogą w sód i bogatą w potas (sprzyja redukcji nadciśnienia tętniczego), częste spożywanie owoców i warzyw oraz ograniczenie tłuszczów zwierzęcych.

Otyłość

Badania epidemiologiczne wykazały, że wzrost masy ciała jest bezpośrednio związany z ryzykiem

Badania nad rodzinnym występowaniem udaru mózgu dostarczyły dowodów sugerujących pewne uwarunkowania genetyczne tej choroby. Wykazano większy stopień zgodności występowania udaru wśród par bliźniąt monozygotycznych niż wśród bliźniąt dizygotycznych.

Najistotniejszymi czynnikami ryzyka udaru, które poddają się leczeniu farmakologicznemu są nadciśnienie tętnicze, choroby serca, cukrzyca, dyslipidemie, zaburzenia krzepnięcia. W domenie leczenia chirurgicznego pozostają zabiegi zwężenia tętnic szyjnych i anomalii naczyniowych.

udaru [20]. Należy dążyć do zmniejszenia lub zlikwidowania otyłości, szczególnie, że jest ona znamienne powiązana z innymi czynnikami ryzyka jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca.

Podsumowanie

Czynniki ryzyka chorób naczyniowych mózgu występują powszechnie i dotyczą dużego odsetka populacji, zwłaszcza w starszym wieku. Wiadomo, że wiele z nich można skutecznie eliminować przez działania medyczne lub popularyzację zdrowego stylu życia. Mechanizmy profilaktyki udaru powinny zatem być uświadamiane i upowszechniane w szerokim zakresie. Działania profilaktyczne mają charakter interdyscyplinarny i pozostają nie tylko w gestii neurologów, ale także lekarzy pierwszego kontaktu, specjalistów wielu kierunków internistycznych (kardiologów, diabetologów), rehabilitantów, chirurgów i innych specjalności. Ważna jest także edukacja społeczna, szczególnie w zakresie popularyzacji zasad zdrowego stylu życia. Przez wykrywanie i intensywne leczenie czynników ryzyka można w znaczącym stopniu ograniczyć zachorowalność na udar mózgu oraz istotnie wpływać na jego naturalny przebieg, zakres inwalidztwa po przebytych udarach i śmiertelność z tego powodu.

Piśmiennictwo

1. Hatano S.: Experience from multicentre stroke register. A preliminary report. *Bull. WHO*, 1976, 54: 541.
2. WHO: The Atlas of Heart Disease and Stroke: Global burden of stroke http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en.
3. Hirtz D., Thurman D.J., Gwinn-Hardy K. i wsp.: How common are the „common” neurologic disorders. *Neurology*, 2007, 68, 326-337.
4. Hajat C., Tilling K., Stewart J.A. i wsp.: Ethnic differences in risk factors for ischemic stroke: a European case-control study. *Stroke*. 2004 Jul, 35 (7), 1562-7.
5. McGruder H.F., Malarcher A.M., Antoine T.L. i wsp.: Racial and ethnic disparities in cardiovascular risk factors among stroke survivors: United States 1999 to 2001. *Stroke*. 2004 Jul, 35 (7), 1557-61.
6. Gromadzka G.: Czynniki genetyczne a udar mózgu. *Neurologia et Neurogeriatria*. 2002 Wrzesień, 4-5.

7. Hacke W., Kaste M., Skyhoy Olsen T. i wsp.: European Stroke Initiative for stroke management. <http://www.eusi-stroke.com>
8. Zia E., Hedblad B., Pessah-Rasmussen H. i wsp.: Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage: debated nomenclature is still relevant. *Stroke*. 2007 Oct, 38 (10), 2681-5.
9. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp.: National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003, 289, 2560-2572.
10. Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J. i wsp.: American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American Academy of Neurology. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2006, 37, 1583-1633.
11. Neal B., MacMahon S., Chapman N.: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet*. 2000, 356, 1955-1964.
12. Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. i wsp.: American Heart Association, American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attacks. *Stroke*. 2008 May, 39 (5), 1647-52.
13. Goldstein L.B., Rothwell P.M.: Advances in prevention and health services delivery 2007. *Stroke*. 2008 Feb, 39 (2), 258-60.
14. Kissela B.M., Khoury J., Kleindorfer D. i wsp.: Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care*. 2005 Feb, 28 (2), 355-9.
15. Elkind M.S., Flint A.C., Sciacca R.R. i wsp.: Lipid-lowering agent use at ischemic stroke onset is associated with decreased mortality. *Neurology*. 2005 Jul 26, 65 (2), 253-8.
16. Goldstein L.B., Amarencu P., Lamonte M. i wsp.: SPARCL Investigators. Relative effects of statin therapy on stroke and cardiovascular events in men and women: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study. *Stroke*. 2008 Sep, 39 (9), 2444-8.
17. Mukamal K.J., Chung H., Jenny N.S. i wsp.: Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the cardiovascular health study. *Stroke*. 2005 Sep, 36 (9), 1830-4.
18. Goldstein L.B.: Is there a causal relationship between the amount of alcohol consumption and stroke risk? *Stroke*. 2006 Jan, 37 (1), 1-2.
19. Lee C.D., Folsom A.R., Blair S.N.: Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003 Oct, 34 (10), 2475-81.
20. Song Y.M., Sung J., Davey Smith G. i wsp.: Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke*. 2004 Apr, 35 (4), 831-6.