

Czynniki ryzyka wystąpienia niedokrwiennego i krwotocznego udaru mózgu – badanie INTERSTROKE

OPIS BADANIA

Pierwsza faza wieloośrodkowego, kliniczno-kontrolnego badania INTERSTROKE, której wyniki przedstawiono, objęła 3000 pacjentów i 3000 osób z grupy kontrolnej. Prowadzono ją od 01.03.2007 do 23.04.2010 r. Spośród 3000 pacjentów 2337 (78%) przeżyło niedokrwienny udar mózgu, a 663 (22%) – udar krwotoczny. Około 1/7 osób była w wieku ≤ 45 lat. Odsetek kobiet wynosił 37%. U większości chorych wykonano badanie obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub MRI).

Wyniki badania są następujące:

1. Najistotniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu jest nadciśnienie tętnicze. Związek ten jest wyraźnie większy dla udaru krwotocznego niż niedokrwiennego oraz u chorych ≤ 45 r.ż. w porównaniu ze starszymi osobami. Nadciśnienie tętnicze odpowiada za 35% ryzyka wystąpienia udaru mózgu.
2. Aktualne palenie tytoniu zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu (zwłaszcza o etiologii niedokrwiennej). Ryzyko to rośnie ze zwiększającą się liczbą wypalanych papierosów.
3. Z występowaniem obu typów udaru mózgu nie jest związany wskaźnik masy ciała (BMI – *body mass index*), lecz wskaźnik talia–biodra (*waist-to-hip ratio*).
4. Zdrowa dieta (zwłaszcza zwiększone spożycie owoców i ryb, ale nie warzyw) i regularna aktywność fizyczna (definiowana jako umiarkowany lub znaczny wysiłek fizyczny przez ≥ 4 godziny w tygodniu) redukują ryzyko wystąpienia udaru mózgu.
5. Cukrzyca zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu o etiologii niedokrwiennej.
6. Spożycie alkoholu kształtuje ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu na zasadzie krzywej J. Wypijanie 1-30 drinków miesięcznie zmniejsza ryzyko jego wystąpienia, podczas gdy konsumpcja większej ilości je zwiększa. W przypadku udaru krwotocznego znaczenie spożywania alkoholu jest większe, a ryzyko rośnie wraz ze wzrostem konsumpcji.
7. Stres zwiększa ryzyko obu typów udaru, natomiast depresja wyłącznie udaru niedokrwiennego.
8. Patologie sercowe (najczęściej migotanie przedsionków występujące istotnie częściej w krajach rozwiniętych) zwiększają ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego.
9. Zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego nie wpływa na ryzyko udaru niedokrwiennego, ale zmniejsza ryzyko udaru krwotocznego. Z kolei zwiększone stężenie cholesterolu HDL redukuje ryzyko udaru niedokrwiennego, a zwiększa – krwotocznego. Zwiększone stężenie apolipoproteiny A1 (ApoA1) zmniejsza ryzyko udaru niedokrwiennego i nie wpływa na częstość udarów krwotocznych. Stosunek apolipoproteiny B (ApoB) do ApoA1 jest lepszym predykatorem wystąpienia udaru niedokrwiennego niż stosunek cholesterolu nie-HDL do cholesterolu HDL.

lek. Piotr Niewiński, Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Opracowano na podstawie: O'Donnell M, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. Published online. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60834-3.

**Komentarz:**

prof. dr hab. med. Anna Członkowska
II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii
i Neurologii, Warszawa; Katedra Farmakologii
Doświadczalnej i Klinicznej, WUM,
Warszawa

Udar jest drugą na świecie przyczyną zgonów i pierwszą przyczyną niesprawności wśród osób dorosłych. Na świecie 85% zgonów z powodu udaru ma miejsce w krajach o średnim i niskim dochodzie narodowym.¹ Dodatkowo choroba ta występuje głównie u ludzi w starszym wieku (75% udarów stwierdza się u osób >65. r.ż.). Leczenie udaru i późniejsza niesprawność u ponad 50% osób, które przeżyły, wiąże się z dużymi kosztami. W krajach rozwiniętych udar pochłania 6% budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia. Tam zauważono problem udaru już w latach 60. ubiegłego stulecia. Zmniejszenie rozpowszechnienia czynników ryzyka choroby i poprawa opieki nad pacjentami w okresie ostrym zredukowały zachorowalność, umieralność w okresie ostrym i niesprawność w okresie poudarowym. Polska i inne kraje Europy Środkowo-Wschodniej zaczęły przeciwdziałać problemowi udaru w latach 90., czego przykładem może być Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu oraz Program POLKARD – Neurologia.² Niemniej w krajach o niskim dochodzie narodowym udar i jego następstwa wciąż nie są traktowane jako ważny problem społeczny. W związku z tym wszystkie programy, których celem jest zmniejszenie następstw tej choroby, mają duże znaczenie.

W badaniu INTERSTROKE uczestniczyły kraje Ameryki Południowej (Argentyna, Chile, Ekwador, Kolumbia, Peru), Afryki (RPA, Nigeria, Sudan, Uganda), Azji (Chiny, Indie, Tajlandia, Malesja), Europy (Chorwacja, Dania, Niemcy, Polska), Ameryki Północnej (Kanada) i Australia. Aż 2/3 badanych pochodziło z Indii i Azji Południowo-Wschodniej (Chiny, Malesja, Tajlandia). Tylko 422 osoby były z krajów o wysokim dochodzie (Australia, Kanada, wszystkie kraje europejskie, w tym Polska). Odzwierciedla to stopień zainteresowania problemem. Kraje o wyższym dochodzie już są bardziej świadome jego istnienia i mają mniejszą motywację do uczestniczenia w tego typu badaniach. Na uwagę zasługuje jednak udział Polski. Aż ponad 100 chorych i ponad 100 kontroli było z Polski, głównie z I i II Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii. Nasz udział w opisywanym badaniu wiąże się z długoletnim doświadczeniem w prowadzeniu badań epidemiologicznych oraz programów profilaktyki i leczenia udarów.^{2,3,4}

INTERSTROKE to pierwsze badanie dotyczące udaru mózgu prowadzone w tak wielu państwach z zastosowaniem tej samej metodologii. Stanowi ono cenne źródło informacji dla porównania rozkładu czynników ryzyka udaru w różnych regionach. Trzeba jednak pamiętać, że nie jest to w pełni oryginalny projekt. Podobne badanie – INTERHEART⁵ – dotyczyło chorych z zawałem

mięśnia sercowego. Włączono do niego 30 tysięcy osób (połowe stanowili pacjenci z zawałem, a drugą połowę – grupa kontrolna). Znaczna część definicji czynników ryzyka i metodologia pracy w INTERSTROKE jest wzorowana na tym badaniu. Na razie do INTERSTROKE planuje się włączenie 5000 chorych z udarem, a docelowo, jeżeli możliwe będzie dalsze finansowanie – 12 000. Zainteresowanie udarem mózgu jest ciągle znacznie mniejsze niż w przypadku choroby niedokrwiennej serca. W związku z tym fundusze przeznaczane na badania podstawowe w udarze mózgu i na wprowadzanie nowych metod leczenia są znacznie niższe niż w przypadku zawału mięśnia sercowego.⁶ Neurologiczna część programu POLKARD również była finansowana w znacznie niższym stopniu niż kardiologiczna. Chyba główną przyczyną tych różnic jest wiek pacjentów i błędne przekonanie, że udarowi nie można zapobiec, a co więcej – skutecznie go leczyć.

Badanie INTERSTROKE nie jest łatwe do przeprowadzenia. Pacjentów z udarem należy włączyć w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów i 72 godzin od przyjęcia do szpitala. Kwestionariusz każdego pacjenta jest bardzo długi, a zbieranie danych od chorego z udarem (osoby starsze, często z zaburzeniami mowy i pamięci) nie jest proste i zajmuje ponad 60 minut. Dochodzi do tego zebranie danych klinicznych, łącznie z badaniami obrazowymi, pobieranie krwi do centralnego laboratorium oraz skomplikowane gromadzenie i przesłanie tego materiału.

Badanie INTERSTROKE zasadniczo różni się od badań klinicznych sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny. Ma ono charakter programu akademickiego, inicjowanego przez samych badaczy. Wynagrodzenie dla ośrodka za jedną włączoną osobę wynosi 50 dol., co oczywiście nie rekompensuje kosztów związanych z wypełnieniem wszystkich wymogów. Dlatego rekrutacja w krajach o wyższych dochodach przebiega wolniej, a w programie dominują kraje ubogie.

W badaniu stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, otyłość, dieta (nadmierne spożycie soli, małe spożycie ryb i owoców) i brak aktywności fizycznej są najważniejszymi modyfikowanymi czynnikami ryzyka udaru zarówno o etiologii niedokrwiennej, jak i krwotocznej. Powodują one, że ryzyko udaru wynosi 80%. Uwzględnienie dalszych 5 czynników, tj. cukrzycy, nadużywania alkoholu, czynników psychospołecznych (stres, depresja), chorób serca i stosunku apolipoprotein B do A1, zwiększa je do 90%. W poszczególnych regionach świata rozkład wieku pacjentów czy proporcje między udarem niedokrwinnym a krwotocznym się różnią, co można częściowo wytłumaczyć niewielkimi, ale istotnymi dysproporcjami w rozkładzie czynników ryzyka. Przykładowo nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwinnego i krwotoczego, jednak jego oddziaływanie jest większe w udarze krwotocznym, i to u osób <45. r.ż. Mieszkańcy Afryki doznają udaru w młodszym wieku niż osoby z innych części świata i częściej jest to udar krwotoczny. Choroby serca były częstszym czynnikiem ryzyka w krajach o dużym dochodzie niż w Azji i Afryce.

Ciekawie przedstawia się też porównanie czynników ryzyka ocenianych w badaniu INTERSTROKE i INTERHEART.⁵ Otóż, czynniki ryzyka odpowiedzialne w 90% za ryzyko zawału i udaru

są takie same, różnice dotyczą tylko ich siły oddziaływania. O ile w udarze mózgu najważniejszym czynnikiem ryzyka jest nadciśnienie tętnicze, o tyle w przypadku zawału mięśnia sercowego są to zaburzenia lipidowe. Chorzy na udar mniej palą, mniej nadużywają alkoholu i rzadziej mają cukrzycę.

Można mieć wrażenie, że wyniki badania INTERSTROKE nie wnoszą nic nowego. Czynniki ryzyka udaru znane są od wielu lat i analizowane w poszczególnych regionach. Niemniej praca ta jednoznacznie wykazuje, że mimo różnic pomiędzy regionami świata 5 najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka odpowiedzialnych jest wszędzie w 80% za ryzyko udaru mózgu. Celowana polityka zdrowotna nastawiona na zmniejszenie ciśnienia tętniczego, redukcję palenia tytoniu, promowanie aktywności fizycznej i zmianę diety może zasadniczo obniżyć straty wynikające z udaru na całym świecie. Chorobie tej można też zapobiegać poprzez profilaktykę zawału mięśnia sercowego. Badanie INTERSTROKE pokazuje jednak, że programami profilaktycznymi należy objąć osoby w starszym wieku, które są najbardziej narażone na udar.

Piśmiennictwo:

1. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring surveillance, and modeling. *Lancet Neurology* 2009;8:345-54.
2. Członkowska A, Niewada M, Sarzyńska-Długosz I, et al. Ten years of stroke programmes in Poland: Where did we start? Where did we get to? *Int J Stroke* 2010;5:414-16.
3. Członkowska A, Ryglewicz D, Weissbein T, et al. A prospective community based study of stroke in Warsaw. Poland. *Stroke* 1994;25:547-51.
4. Niewada M, Skowrońska M, Ryglewicz D, et al. On behalf of the Polish National Stroke Prevention and Treatment. Acute ischemic stroke care and outcome in centers participating in The Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke* 2006;37:1837-43.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study.) *Lancet* 2004;364:937-52.
6. S. Pendlebury T, Rothwell PM, Algra A, et al. Underfunding of Stroke Research: A Europe-Wide Problem. *Stroke* 2004;35:2368-71.