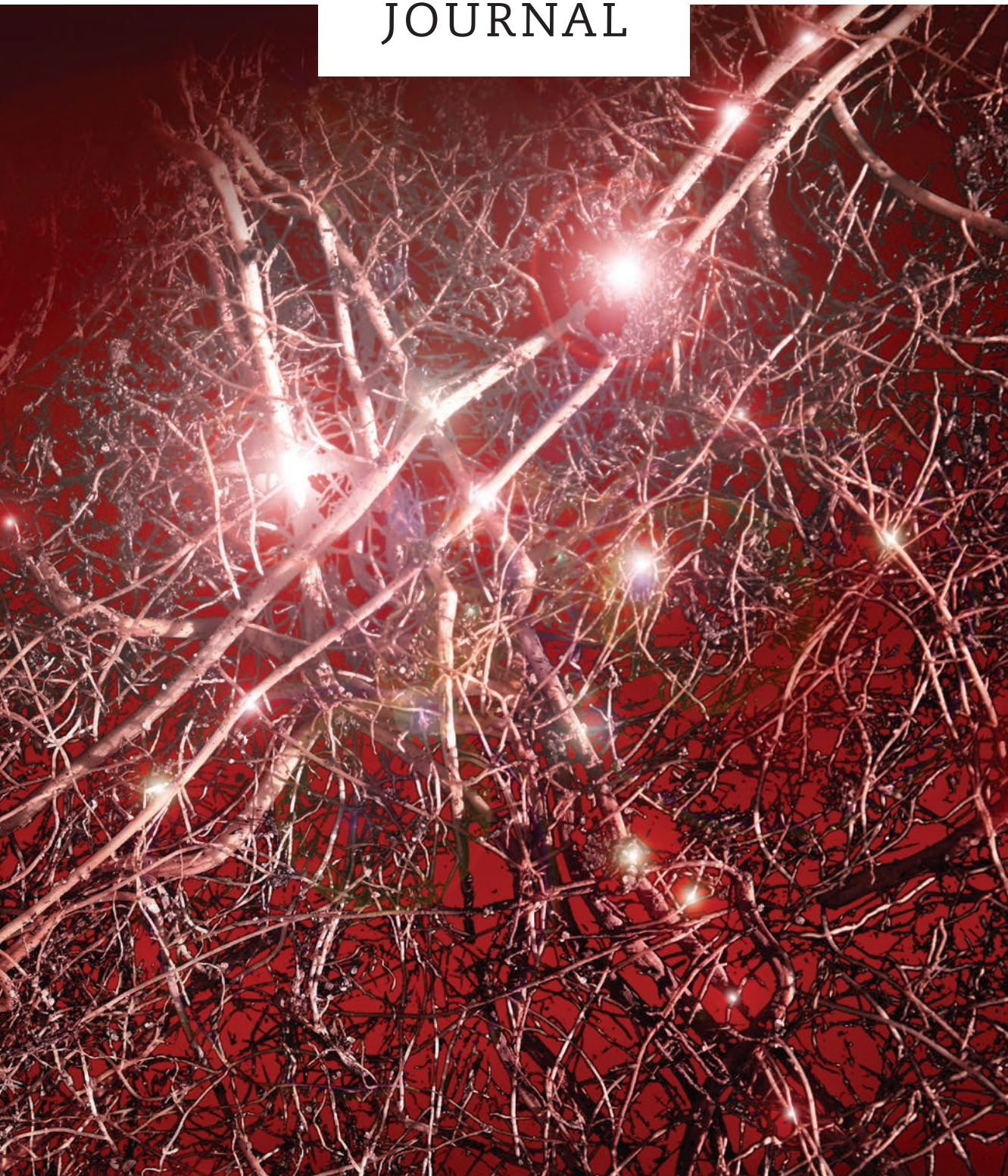


Časopis pro prevenci
a léčbu cévních
mozkových příhod

CMP

JOURNAL

1/2020



Partneři

Zlatý partner



**Boehringer
Ingelheim**

Stříbrný partner

Medtronic

Obsah

REDAKČNÍ SKUPINA

ŠÉFREDAKTOR:

prim. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO
Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol, Praha

REDAKČNÍ RADA:

prof. MUDr. Miloslav Roček, CSc.
Klinika zobrazovacích metod
2. LF UK a FN Motol, Praha

doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D.
Komplexní cerebrovaskulární centrum,
Neurologická klinika LF UP
a FN Olomouc

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
3. interní klinika – klinika endokrinologie
a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

doc. MUDr. František Charvát, Ph.D., EBIR
Komplexní cerebrovaskulární centrum,
Radiodiagnostické oddělení
ÚVN – VoFN, Praha

prim. MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D.
Neurologické oddělení,
Nemocnice Jihlava

prim. MUDr. Martin Polák
Interní oddělení, Klaudiánova nemocnice,
Mladá Boleslav

PhDr. Petr Jaško, MBA
Vzdělávací a výcvikové středisko
ZZS Moravskoslezského kraje

CMP
JOURNAL

Rukopis byl předán do výroby 12. 8. 2020
Časopis je souběžně publikován on-line na webu:
www.prolekare.cz/casopisy/cmp-journal

VEDOUcí REDAKTOR: prim. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

ODPOVĚDNÝ REDAKTOR: Mgr. Martin Čermák

PROJEKTOVÉ MANAŽERKY: Mgr. Alena Březinová; Mgr. Bc. Dana Bartošíková

GRAFIK: Karel Zahradník **FOTO NA TITULNÍ STRANĚ:** Shutterstock

VYDAVATEL: MeDitorial, s. r. o., Lékařský dům, Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

TISK: H.R.G. spol. s r. o., Litomyšl **VYCHÁZÍ:** 2× ročně

REGISTRACE: MK ČR E 23337,

ISSN 2571-1245 (Print), 2571-1253 (Online)

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Tomek A.

04

Nová doporučení
pro mechanickou
trombektomii

Jaško P.

07

Velké okluze ve věstníku
– význam a nová doporučení

Vrablík M.

12

CMP, cholesterol
a hypolipidemika:
update 2019

Tomek A.

19

Je rezistence na klopidogrel
klinický problém v prevenci
CMP?

Šigut V.

24

Cévní mozková příhoda
za nešťastných okolností
se šťastným koncem

Polák M.

27

Jak se léčí mrtvice
v 19. století

Nová doporučení pro mechanickou trombektomií



MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol, Praha

Milé čtenářky, milí čtenáři,

na konci roku 2019 byla publikována nová národní doporučení pro mechanickou trombektomií, jež vycházejí z výsledků klinických studií DAWN a DEFUSE-3 (1, 2) a zároveň z již platných mezinárodních doporučení AHA-ASA, ESO a ESMINT (3, 4).

Zásadní změnou je přechod od čistě časového hlediska indikace ke kombinaci času (pokud ho známe nebo je menší než 6 hodin) a tkáňového času určeného perfuzním zobrazením penumbry a ischemického jádra (u neznámého času a času mezi 6. a 24. hodinou).

Nová doporučení v zásadě nemění náš postup u pacientů do 6. hodiny, pouze přidávají návod jak se chovat u pacientů s neznámým časem vzniku a u pacientů po 6. hodině. Zobrazení penumbry tedy zůstává vyhrazeno pacientům mimo známý čas do 6 hodin. U nich zatím dle mého názoru není dostatek důkazů pro kontraindikaci podle zobrazení penumbry, a jde tedy spíše o nežádoucí zdržení zahájení rekanalizační léčby. Dále se zatím nemění náš přístup k intravenózní trombolýze, kde zatím s indikací IVT po 4,5. hodině čekáme na data z dalších studií.

Hlavním předpokladem pro dodržování nových doporučení je vybavení každého centra certifikovaným softwarem, který umožňuje automatický výpočet objemu jádra ischemie a penumbry (Rapid [iSchemaView] nebo e-Stroke Suite [Brainomix]). Cerebrovaskulární sekce se sice snaží již více než 2 roky tento problém centrálně spolu s Ministerstvem zdravotnictví ČR a plátcí vyřešit, ale zatím jsme bohužel nebyli úspěšní. Aktuálně by tedy každé centrum mělo usilovat o pořízení softwaru z vlastních zdrojů. V přechodné době, kdy tento software centra nevládní, lze i podle nových doporučení indikovat k trombektomií podle MR-DWI (při objemu ischemického jádra ≤ 25 ml) nebo jen podle nativního CT (při ASPECTS ≥ 6). V klinické praxi pak postupujeme dle přiložené tabulky (**tab. 1**) z publikovaného doporučeného postupu. Bližší podrobnosti najdete v publikovaném doporučení.

Závěrem jen upozornění, že součástí doporučeného postupu je zdůraznění nutnosti zadávat výsledná data našich pacientů do registru RES-Q.

Aleš Tomek

Podle publikovaných doporučení: Šaňák D, Mikulík R, Neumann J a kol. Doporučení pro mechanickou trombektomií akutního mozkového infarktu – verze 2019. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2019; 82(6): 700–705.



TAB. 1
Indikační kritéria mechanické trombektomie podle doporučeného postupu
cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP a sekce
intervenční neuroradiologie České společnosti intervenční radiologie ČLS JEP
 (dle: Šaňák a kol., 2019)

Časové okno	0–6	6–24
Věk (roky)	≥ 18	≥ 18
mRS před iktem	0–3	0–2
NIHSS při přijetí	≥ 2	≥ 6
Rozsah ischemických změn na nativním CT	ASPECTS ≥ 6*	ASPECTS ≥ 6
Okludovaná tepna podle CTA/MRA	ACI, ACM, AB	ACI, ACM
Objem ischemického jádra (core) na CTP	není nutné	< 70 ml
Objem ischemického jádra (core) na DWI	< 70 ml*	≤ 25 ml
Objem ischemické penumbry	není nutné	≥ 15 ml
Poměr objemu hypoperfuze/core	není nutné	≥ 1,8
Kolaterály na CTA	není nutné	nehodnotí se

Pozn.: * U pacientů s ASPECTS < 6 a objemem ischemického jádra na MR-DWI > 70 ml může být v individuálním případě MT provedena. ** Platí v případě nedostupnosti perfuzního vyšetření.

LITERATURA:

1. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC et al.; the DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11–21.
2. Albers GW, Marks MP, Kemp S et al.; the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 708–718.
3. 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; 49(3): e46–e110.
4. Turc G, Bhogal P, Fischer U et al. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke. *Eur J Stroke* 2019; 4: 6–12.

pr⁺Lékaře.cz

největší informační zdroj pro lékaře



Přináší současné poznatky z medicíny
a celoživotní vzdělávání

- ⊕ Oborová témata a články
- ⊕ Kreditované online kurzy ČLK a SLK
- ⊕ Videozáznamy z kongresů
- ⊕ Více než 60 vědeckých časopisů včetně archivu
- ⊕ Specializované zpravodaje
– **žádné informace Vám neuniknou!**



**REGISTRACE
A VSTUP JE ZDARMA**

www.prolekare.cz/registrace

Velké okluze ve věstníku – význam a nová doporučení



PhDr. Petr Jaššo, MBA

Zdravotnická záchranná služba
Moravskoslezského kraje, p. o.

Všechny cesty vedou do Říma?

Okřídlené rčení v prostředí přednemocniční neodkladné péče České republiky zcela jistě neplatí. Byť jsme země, jež se rozlohou rozhodně neřadí mezi obry, můžeme při pohledu na prostředí léčby cévních mozkových příhod v terénu vidět značné rozdíly. I přesto, že v posledních letech se velké množství zdravotnických záchranných služeb sjednotilo a začaly dodržovat podobné principy péče o pacienty s CMP, na pár místech republiky stále přetrvávají rozdíly, které vidíme u zemí zcela jiných geografických rozloh a uspořádání iktových či komplexních center. Jedná se zejména o praktikování „Mother-ship“ vs. „Drip and Ship“ modelů, které jsou však většinou vázány na místní specifika nastaveného systému léčby akutních mozkových příhod.

Ve srovnání s dobou před deseti lety se však jedná o puntičkářství. Posun v oblasti přednemocniční neodkladné péče je vidět v širokém spektru pacientů a tomu také odpovídá současná změna metodiky péče o nemocné s cévní mozkovou příhodou, kterou před koncem roku 2019 vydal výbor cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP v 6. čísle *České a slovenské neurologie a neurochirurgie*. Týká se nového doporučení rekanalizační léčby akutního mozkového infarktu – mechanické trombektomie (MT), který se opírá nejen o doporučení *American Heart Association/American Stroke Association* z roku 2018 a *European Stroke Organisation (ESO)* a *European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT)*, ale také o výsledky nových randomizovaných multicentrických kontrolovaných klinických studií z roku 2018 (1).

Důvody pro aktualizaci doporučení

Rychlé rozhodování na místě zásahu, vytěžování klíčových anamnestických údajů, predikování okluzí velkých tepen, prenotifikace – to jsou specifika, která se podařilo ve světě (včetně České republiky) sjednotit a zavést jako funkční standard mnoha poskytovatelům zdravotnické záchranné služby. A právě jmenované aspekty péče, umožňující snížení času na místě zásahu, vedou k potřebě pravidelné aktualizace doporučeného postupu klinického standardu léčby CMP, doporučení pro intravenózní trombolýzu i zmíněných doporučení pro mechanickou trombektomii akutního mozkového infarktu (nyní aktualizovaných ve verzi 2019). Byť se nejedná o dokument, jenž by nahrazoval legislativní předpisy, přesto jako konsenzuální doporučení výboru cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP shrnuje současné optimální odborné postupy v diagnostice a léčbě CMP. Optimalizace postupů diagnostiky i léčby pak významně ovlivňují přežití pacientů i kvalitu jejich života, což není pouze konstatováním studentů lékařských fakult, ale také předmětem výzkumu mnoha celosvětových studií. Po velkém posunu léčby CMP zavedením intravenózní trombolýzy (IVT) po roce 1995 málokterá metoda zaznamenala takový posun v možnostech léčby jako mechanická trombektomie po zveřejnění 6 zásadních studií v *New England Journal of Medicine* v roce 2015 (2–6). Rozšíření časového okna studiemi DEFUSE 3 a DOWN je pak faktorem, který i po následujících 5 let dává neurologickému světu nové možnosti v poskytování akutní terapie i daleko za hranicemi IVT.



Důvodem aktualizace doporučení pro mechanickou tromboektomií je celosvětově narůstající význam prognózování okluze velkých cév (LVO) v terénu. Lakomkin et al. (2019) prezentují kvalitativní syntézu 16 studií zahrnujících celkem 11 763 pacientů hodnocených v rámci diagnózy mozkové příhody. Většina prací (10/16) uváděla míru LVO přesahující 30 % u nemocných s CMP. Použitá definice LVO byla značně variabilní a v 16 citovaných studiích bylo využito 9 jedinečných klasifikačních schémat. Průměrná prevalence LVO dosahovala ve všech studiích 31,1 %, po vyloučení relevantních pacientů zahrnutých do každé studie to potom bylo 29,3 %. I přes velkou variabilitu v klasifikaci LVO většina studií za posledních 10 let uvádí vysokou možnost předpokladu LVO u nemocných s CMP při kvalitním nácviku hodnocení sledovaných specifických faktorů v rámci poskytování přednemocniční neodkladné péče. Autoři tak uvádějí, že tato míra LVO může mít dopad na objem pacientů s CMP, kteří mohou mít prospěch z endovaskulární terapie, a zdůrazňují nutnost individuálního zavádění nových doporučení pro vstupní diagnostiku obsahující určitou metodiku hodnocení možnosti výskytu LVO (7).

Nové české *guidelines* navazují na „Doporučený postup pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2014“ (8) a nemění ani neupravují jeho platnost. Zdůrazňují, že každý pacient s akutními klinickými příznaky rychle se rozvíjejícího ložiskového poškození mozku má být kandidátem rekanalizační terapie. Tento stav má trvat do zhodnocení indikace k výkonu na základě anamnestických, klinických, zobrazovacích a laboratorních dat. Každý z těchto kandidátů má pak být v rámci přednemocniční triáže směřován do centra vysoce specializované cerebrovaskulární péče (dříve komplexního cerebrovaskulárního centra [KCC]) nebo centra vysoce specializované péče o pacienty s iktem (dříve iktového centra [IC]).

Pravidla a nástroje pro přednemocniční triáž

Přednemocniční triáž na základě doporučení získává relevantní odpovědi na řadu otázek, a proto

zachovávám podobné členění, jako je v samotném aktualizovaném doporučení. Jako vstupní kritéria zůstávají věk nad 18 let, obraz CMP s výrazným neurologickým nálezem (často označované jako těžké /závažné/ či rychle progredující CMP), pacienti s radiologicky potvrzeným nálezem CMP s LVO a dále skupina pacientů hodnocených dle *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) ≥ 2 . U pacientů s hodnotou NIHSS 2–5 by se mělo jednat o funkčně významný deficit (postižení motoriky, afázií nebo hemianopsií) a lze postupovat individuálně na základě zvážení prospěchu a rizika léčby.

Častým bodem svárů indikujících neurologů se zaměstnanci zdravotnických záchranných služeb byla veřejná neznalost kontraindikací, ať již absolutních či relativních.

Mezi absolutní se nyní řadí nemožnost provedení angiografie, průkazy intrakraniálního krvácení na CT či MRI a samozřejmě průkaz jiného onemocnění mozku než ischemie jako příčiny akutního neurologického deficitu. Z klinických nálezů se pak jedná o podezření na subarachnoidální krvácení (SAK) nebo klinické příznaky jemu napovídající.

K relativním kontraindikacím patří hodnota NIHSS < 2 , hypoglykémie či hyperglykémie ($< 2,7$ mmol/l nebo $> 22,2$ mmol/l), těhotenství při zohlednění míry rizik závažných komplikací a intrakraniální tumor.

Indikaci k provedení MT potom v praxi ovlivňují anamnestické údaje jako předchozí disabilita (hodnota modifikované Rankinovy škály [mRS] > 3 body) (1) (**tab. 1**).

Platná pravidla triáže pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou v přednemocniční a nemocniční péči jsou uvedena ve Věstníku MZ ČR 10/2012 (10). Seznam center vysoce specializované péče byl zveřejněn ve Věstníku MZ ČR 11/2015 (11). Pokud doba dojezdu do nejbližšího centra vysoce specializované cerebrovaskulární péče (dříve KCC) činí 30–45 min, může být preferován transport pacienta – potenciálního kandidáta MT – přímo na toto pracoviště. Je-li doba transportu delší, měl by pacient směřovat do nejbližšího centra vysoce specializované péče



o pacienty s iktem (dříve IC). Potenciální kandidát MT může být určen na základě FAST PLUS testu (12).

Velmi důležitým mezníkem nového doporučení je pak konsenzuální stanovisko výboru cerebrovaskulární sekce ČNS a Asociace zdravotnických záchranných služeb o zakomponování doporučených pravidel transportu. To upřesňuje, že každý následný transport pacienta z centra specializované péče o pacienty s iktem do centra vysoce specializovaného bude v režimu primárního pokračujícího transportu, nikoliv sekundárního převozu, jak tomu bylo v minulosti (1).

Česká republika tak i v mezinárodním kontextu opět získává významné postavení v rámci moderní léčby cévních mozkových příhod, jelikož poskytovatelé přednemocniční péče získali cenný nástroj pro další testování různých triážních nástrojů, které jsou v ČR používány. Jednotlivé triážní systémy jsou postaveny na různých příznacích a vyšetřeních, ne všechny prošly v přednemocniční neodkladné péči validními studii a například práci s LVO spíše znesnadňují. Většinou čerpají z neznámějších nástrojů používaných v přednemocniční neodkladné péči, a to C-STAT a FAST a někdy také RACE (13).

Senzitivita a specifita třídících škál v detekci LVO

Zdravotnické záchranné služby potřebují jednoduchou, snadno použitelnou stupnici s jednoduchými a časově přijatelnými vyšetřeními, tak aby mohly pacienty s podezřením na akutní mozkovou příhodu vhodně směřovat do odpovídajících center. Mnoho existujících nástrojů je složitých, vyžadují značné školení nebo nebyly v přednemocničním prostředí ověřeny. Retrospektivně odvozeným a validovaným nástrojem vhodným pro přednemocniční prostředí je třídící škála C-STAT, která umožňuje jednoduchou identifikaci pacientů s těžkou CMP (NIHSS ≥ 15). Sekundárně je možno najít i schopnost nástroje vyhodnotit pacienty s NIHSS ≥ 10 , velkým uzávěrem cév (LVO) nebo vyžadující péči dostupnou pouze v centru vysoce specializované cerebrovaskulární péče. Míra detekce LVO je u C-STAT, který je v České republice nejvíce rozšířený a využívaný, zřejmě nejlépe popsána v práci, kterou publikovali McMullan et al. v roce 2017. Citlivost a specifita C-STAT v mnoha studiích bývá $> 70\%$. Studie ze Spojených států amerických naznačují i citlivost v závislosti na NIHSS. Výsledky citované práce ukazují senzitivitu a specifitu nástroje

TAB. 1
Modifikovaná Rankinova škála (mRS) (9)




0	Žádné symptomy
1	Bez zřetelného omezení, schopen běžných denních aktivit
2	Lehké omezení, pacient není schopen zvládnout všechny předchozí aktivity, je však plně soběstačný bez cizí pomoci
3	Středně těžká nemohoucnost, pacient vyžaduje pomoc, ale je schopen chůze bez pomoci
4	Středně těžká až těžká nemohoucnost, pacient je schopen chůze jen s pomocí, není schopen bez cizí pomoci zvládnout své tělesné potřeby
5	Bezmocnost, pacient je inkontinentní, upoután na lůžko a vyžaduje trvalou péči
6	Smrt

mRS skóre...



OBR. 1
Iktová karta ZZS

Iktová karta ZZS



Jméno pacienta: věk:

Známý čas vzniku příznaků:

Neznámý čas

- Pokud není znám čas vzniku příznaků, pak uveďte čas, kdy byl pacient naposledy zdravý:
- Pokud vznikly příznaky ve spánku, uveďte čas, kdy šel pacient spát:
- Kdy byl pacient nalezen:

Telefonický kontakt na osobu k doplnění dat pacienta:

Anamnestická data:

Antikoagulační terapie v posl. 48 hod. (warfarin, heparin, fraxiparin, nová antikoagulační – Xarello, Eliquis, Pradaxa)

ano ne nevíte zjistit

Před příhodou byl pacient soběstačný (schopen samostatné chůze)

ano ne nevíte zjistit

Hlavní příznaky CMP Face Arm Speech Test (FAST) (triáž pozitivní pacient)

Postižení řeči: ano ne

Pokles ústního koutku: ano ne

Slabost horní končetiny: ano ne

Rychlý (náhlý) vznik: ano ne

Závažnost ložiskového neurologického postižení na končetinách:

1. Ruka zcela nehybná – hodnocení věže při předpažení 45°. Po nastavení do uvedené polohy končetina padá k podložce, žádný pohyb po podložce.

LHK ano ne

PHK ano ne

2. Noha zcela nehybná – hodnocení věže při zvednutí na 30°, u každé nohy zvlášť. Po nastavení do uvedené polohy končetina padá k podložce, poté žádný pohyb po podložce.

LDK ano ne

PDK ano ne

2 x ANO = VYSOKÁ PRAVDĚPODNOST UZÁVĚRU VELKÉ MOZKOVÉ CÉVY INDIKOVANÉHO K MECHANICKÉ REKANALIZACI

TRIÁŽ:
U všech pacientů s pozitivním FAST testem do 6 hodin od vzniku CMP a zároveň s ložiskovou hemiparézou (2x ano u postižení končetin), plus dispeptik kontaktovat Komplexní cerebrovaskulární centrum. U všech ostatních pacientů se suspektním FAST (CMP) kontaktovat spádové ložiskové centrum.

Jméno konzultovaného lékaře: _____

Datum, čas a jméno vyplňujícího: _____

www.casjemozek.cz

C-STAT: NIHSS ≥ 15 : 77 % (95% interval spolehlivosti [CI] 46–95) a 84 % (95% CI 69–93); NIHSS > 10: 64 % (95% CI 41–83) a 91 % (95% CI 76–98). Detekce LVO dosahuje vysokého podílu: 71 % (95% CI 29–96) a 70 % (95% CI 55–83) (14). Jedná se tak o nástroj, který lze využít k hodnocení LVO stejně jako jiné, dlouhodobě využívané nástroje PNP.

Druhou stupnicí, u které vychází specifita i senzitivita méně, je RACE (*Rapid Arterial occlusion Evaluation*). Byla vytvořena pro přednemocniční detekci LVO, ale jen málo studií vyhodnotilo její funkci v reálném prostředí zdravotnických záchraných služeb. Randomizované studie ukazují citlivost okolo 63 % a specifitu okolo 77 %. Řada odborníků navíc danou



stupnici stále neuznává jako optimální a jednoduchý přednemocniční nástroj, jelikož k jejímu přijetí je nutno více provedených klinických výzkumů (15).

V doporučeních pro mechanickou trombektomii je zmíněna škála FAST PLUS, testovaná v Moravskoslezském kraji. Tento test vychází z C-STAT a je používán záchranáři k identifikaci pacienta se suspektní CMP a k rozlišení těžkého a lehkého deficitu. Je velmi jednoduchý, založený pouze na detekci těžké či lehké hemiparézy. Pozitivně testovaný (hemiplegický) pacient je přímo transportován k MT. V pilotní studii, ve které autoři testovali FAST PLUS ve vztahu k přítomnosti okluze ACI a segmentu M1 či M2 ACM, dosáhli 93% senzitivity a 50% specifity testu. V souboru 376 pacientů bylo 125 pacientů

falešně pozitivních a pouze 9 falešně negativních. Senzitivita i specifita je srovnatelná s celosvětově používanými testy C-STAT (CPSS) či RACE a v následujících letech bude velmi zajímavé sledovat další implementaci do provozu záchranných služeb a možná nejen v tuzemském prostředí.

Testování tak zatím vedlo ke vzniku Iktové karty ZZS (obr. 1), kterou čeští záchranáři při péči aktuálně využívají a se kterou nyní budou mít oporu i v nově prezentovaných doporučeních pro mechanickou trombektomii (1). Kombinaci doporučení pro IVT, MT a funkční iktovou kartu považuje nejen záchranář v terénu za ideál, který může v dalších letech zkvalitnit nejen směřování, ale zejména léčbu a přežívání pacientů s mozkovou příhodou.

LITERATURA:

1. Šaňák D, Mikulík R, Tomek A a kol. Doporučení pro mechanickou trombektomii akutního mozkového infarktu – verze 2019. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2019; 82(6): 700–705.
2. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(1): 11–20, doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
3. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372(11): 1009–1018, doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
4. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(11): 1019–1030, doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(24): 2296–2306, doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
6. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(24): 2285–2295, doi: 10.1056/NEJMoa1415061.
7. Lakomkin N, Dharmoon M, Carroll K et al. Prevalence of large vessel occlusion in patients presenting with acute ischemic stroke: a 10-year systematic review of the literature. *J Neurointerv Surg* 2019; 11: 241–245, doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014239.
8. Neumann J, Tomek A, Školoudík D a kol. Doporučený postup pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2014. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2014; 77(3): 381–385.
9. Reif M. Hodnotící škály používané u pacientů s cévní mozkovou příhodou. *Neurologie pro praxi* 2011; 12(Suppl. G): 12–15.
10. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR č. 2/2010.
11. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR č. 11/2015.
12. Václavík D, Bar M, Klečka L et al. Prehospital stroke scale (FAST PLUS Test) predicts patients with intracranial large vessel occlusion. *Brain Behav* 2018; 8: e01087, doi: 10.1002/brb3.1087.
13. van Gaal S, Demchuk A. Clinical and technological approaches to the prehospital diagnosis of large vessel occlusion. *Stroke* 2018; 49(4): 1036–1043, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017947.
14. McMullan, JT, Kat B, Broderick J et al. Prospective prehospital evaluation of the Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool. *Prehosp Emerg Care* 2017; 21(4): 481–488, doi: 10.1080/10903127.2016.1274349.
15. Dickson RL, Crowe RP, Patrick C et al. Performance of the RACE score for the prehospital identification of large vessel occlusion stroke in a suburban/rural EMS service. *Prehosp Emerg Care* 2019; 23(5): 612–618, doi: 10.1080/10903127.2019.1573281.
16. Václavík D, Bar M, Klečka L et al. Prehospital stroke scale (FAST PLUS test) predicts patients with large arterial vessel intracranial occlusion. *3rd European Stroke Organization Conference*, Prague, 2017 May 16–18.

CMP, cholesterol a hypolipidemika: update 2019



prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK
a VFN v Praze

Vztah mezi výskytem cévních mozkových příhod, hladinami krevních lipidů a lipoproteinů a význam léčby dyslipidémie v prevenci iktů jsou stále předmětem odborných debat. Hlavním zdrojem zájmu je na první pohled nápadný rozpor mezi výsledky epidemiologických observačních studií a intervenčních sledování. Zatímco epidemiologické práce ukazují, že neexistuje vztah mezi hladinou sérového cholesterolu a výskytem CMP, klinické studie s hypolipidemiky mimo jakoukoli pochybnost ukázaly, že snižování hladin celkového a LDL cholesterolu (LDL-c) významně snižuje pravděpodobnost mozkové ischemie. Vliv na výskyt hemoragických iktů se v tomto kontextu neustále sleduje; zatím bez zjištění významného nárůstu rizika. Z tohoto hlediska je nejlépe dokumentovaný význam léčby hypercholesterolemie statiny, důkazy však máme i pro ezetimib či nově inhibitory PCSK9. V souladu s platnými, recentně reformulovanými doporučeními odborných společností lze hypolipidemickou léčbu považovat za nutnou součást terapie u všech nemocných po prodělané ischemické cévní mozkové příhodě nebo tranzitorní ischemické atace (TIA).

Cholesterolový paradox: CMP a plazmatické lipidy

Termínem cholesterolový paradox se tradičně označuje déle známá skutečnost: Zatímco zvýšená hladina celkového a LDL-cholesterolu v plazmě je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy a ischemické choroby srdeční, u cévních mozkových příhod (CMP) nebyl jednoznačný vztah prokázán (1, 2). Snižování hladin cholesterolu a intervence u dyslipidémie zejména s použitím statinů ovlivňuje

riziko první i opakované ischemické cévní mozkové příhody příznivě a na výskyt mozkové hemoragie má vliv neutrální. Paradox je dovršen dobře dokumentovaným vztahem mezi závažností aterosklerotického postižení karotického povodí a hladinami sérových aterogenních lipidů. Přitom ateroskleróza karotid je významným rizikovým faktorem CMP (3).

Tyto diskrepance se dají velmi pravděpodobně vysvětlit obtížnou srovnatelností epidemiologických studií a jejich metodologickými limitacemi, které byly problémem zejména prvních sledování dokumentujících absenci korelace mezi výskytem CMP a cholesterolémií. Zásadním matoucím faktorem většiny uvedených analýz je nedostatečná klasifikace příčiny iktů. Pouze 30 % všech CMP je aterotrombotické etiologie, u nichž bychom očekávali nejtěsnější vztah k hladinám krevních lipidů. V epidemiologických sledováních je přitom až 50 % mozkových příhod označeno jako „nejasné příčiny“. Přibližně 15 % hodnocených iktů je hemoragických a u těch je vztah k hladinám cholesterolu v plazmě inverzní – nízká cholesterolémie zvyšuje riziko mozkového krvácení (4). Hodnocení ischemických a hemoragických iktů současně tak logicky minimalizuje vliv sledovaných lipidových hladin na riziko iktu.

Při hledání souvislostí mezi rizikem CMP a biochemickým ukazatelem (plazmatickými lipidy) je také nutné vzít v úvahu změny hladin sledovaného markeru navozených samotnou cévní příhodou. Podobně jako u akutních koronárních syndromů klesá v akutní fázi CMP hladina cholesterolu ve srovnání s bazálními podmínkami. V průběhu některých epidemiologických sledování byly stanoveny pouze koncentrace celkového cholesterolu (např. studie



MRFIT), což může dále pozorované vztahy rozvolnit (jistě výhodnějším ukazatelem ke sledování by byly hladiny LDL-c) (5, 6).

Toto jsou tedy některá z možných vysvětlení diskrepantních nálezů mezi epidemiologickými a intervenčními studii sledujícími vztah dyslipidémie, hypolipidemické léčby a cévních mozkových příhod, které souhrnně označujeme jako cholesterolový paradox.

Při hodnocení souvislosti mezi koncentracemi sérových lipidů a rizikem CMP je nutné zmínit studii AMORIS (7). Toto rozsáhlé, více než 10 let trvající epidemiologické sledování zaznamenalo téměř 1200 fatálních iktů. Pouze 15 % všech CMP mělo neznámou příčinu, ostatní byly dobře klasifikovány. K posouzení rizikovosti dyslipidémie byl vybrán poměr koncentrací apolipoproteinu (apo) B a apoAI, nejlépe vystihující zastoupení lipoproteinových částic aterogenních (nesoucích apoB) a protektivních (obsahujících apoAI) (8). Autoři dokumentovali těsný a lineární vztah mezi rizikem ischemické i hemoragické CMP a poměrem apoB/apoAI. Riziko iktu ve skupině osob s nejvyšším decilem apoB/apoAI bylo dvojnásobné ve srovnání s nejnižším decilem.

Z uvedených úvah vyplývá, že dyslipidémie je významným rizikovým faktorem ischemického iktu aterotrombotické etiologie a do patogeneze ostatních příčin CMP nezasahuje. Přesto může mít hypolipidemická léčba pozitivní vliv i na ovlivnění výskytu dalších typů cévní mozkové příhody (např. CMP při onemocnění malých tepen).

CMP a léčba statiny

Snížení výskytu cévních mozkových příhod bylo pozorováno již v prvních klinických studiích se statiny (9). Ve všech následujících statinových hodnoceních byl dokumentován obdobně příznivý vliv léčby, a proto

metaanalýza statinových studií publikovaná v roce 2005 mohla konstatovat, že relativní riziko CMP klesá při terapii statinem o 21 %. Vliv léčby statinem přímo závisí na míře snížení LDL-c (pokles LDL-c o 10 % snižuje riziko iktu o 13,2 %) a není závislý na koncentraci cholesterolu před léčbou (10). V hodnocených studiích nebylo podávání statinů spojeno se zvýšením rizika hemoragické CMP a bylo doloženo, že statiny jsou v prevenci iktu stejně účinné bez ohledu na pohlaví, věk, přítomnost diabetu či výši krevního tlaku (11). Další klinická sledování účinnosti statinů srovnávající agresivní léčbu vysokými dávkami se standardně dávkovanou terapií potvrdila, že i v prevenci cerebrovaskulárních příhod platí: čím nižší LDL-c, tím lépe.

Agresivní léčba u nemocných s koronární aterosklerózou snižuje pravděpodobnost iktu o 17 % ve srovnání s méně intenzivním přístupem, aniž by bylo ovlivněno riziko hemoragické CMP (12).

Zajímavý byl pohled na subanalýzy některých statinových studií sledujících vliv léčby statinem na výskyt rekurentních mozkových příhod. Například v simvastatinové *Heart Protection Study* bylo riziko opakované CMP u nemocných léčených simvastatinem 10,3 %, zatímco u léčených placebem 10,4 % (13).

Žádná ze studií dokumentujících uvedený nálezhodnocení vlivu léčby na opakování CMP stanoveno jako primární sledovaný cíl. Proto byla provedena studie SPARCL, ve které byl srovnán vliv 80 mg atorvastatinu a placeba na opakování CMP u nemocných s anamnézou mozkové příhody v 6 měsících před zařazením do studie. Při léčbě statinem bylo dosaženo průměrné hladiny LDL-c 1,9 mmol/l a relativní riziko opakování CMP kleslo o 16 % ($p = 0,03$), přestože 25 % nemocných v placebové větvi byl v průběhu studie předepsán statin (14). K omezení případného zkreslení výsledků tímto vysokým zastoupením uživatelů statinu

Dyslipidémie je významným rizikovým faktorem ischemického iktu aterotrombotické etiologie a do patogeneze ostatních příčin CMP nezasahuje.



v placebové větvi autoři studie provedli následnou analýzu, v níž se zaměřili na rozdíly mezi pacienty s výrazným (> 50%) a méně znatelným snížením hladin LDL-c na konci studie ve srovnání s počáteční hodnotou. Výrazné snížení koncentrace LDL-c bylo spojeno s 31% poklesem výskytu CMP bez zvýšení rizika mozkové hemoragie (15). Studie SPARCL tak mimo jakoukoli pochybnost dokumentovala příznivý vliv terapie vysokou dávkou statinu u nemocných v sekundární prevenci cerebrovaskulární příhody.

Jednou z posledních prací navazujících na výše prezentovaná data je studie srovnávající intenzivní a konzervativní hypolipidemickou intervenci ve skupině nemocných po ischemickém iktu. Téměř 3 tisíce účastníků autoři randomizovali do jednotlivých léčebných ramen s mediánem sledování 3,5 roku. V intenzivněji léčené skupině dosáhli pacienti průměrné LDL-cholesterolémie 1,8 mmol/l, zatímco v konzervativním rameni studie to bylo 2,4 mmol/l.

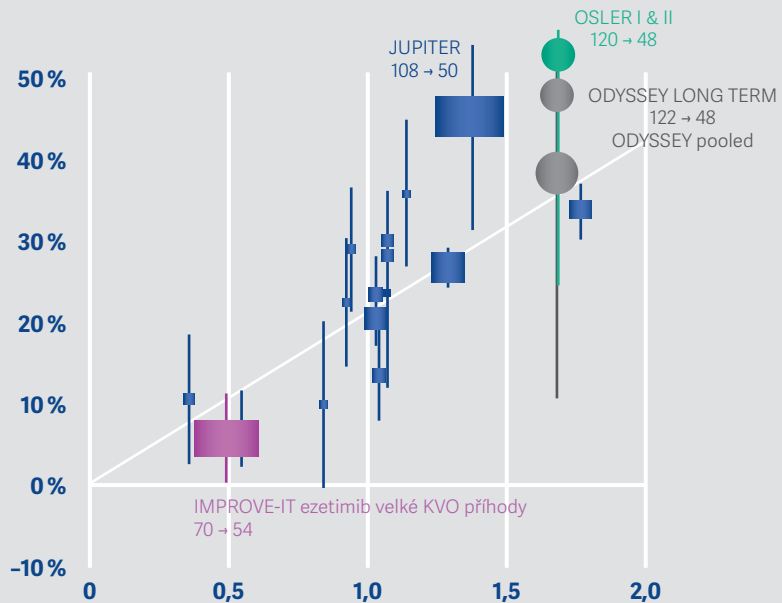
Při vyhodnocení primárního sledovaného cíle složeného z různých aterotrombotických příhod včetně úmrtí z vaskulárních příčin vykazovali účastníci zařazení do větve studie s intenzivnější hypolipidemickou terapií pokles relativního rizika o 22 % ($p = 0,036$). Přitom riziko mozkové hemoragie bylo v obou větvích studie zcela srovnatelné (16). Jde o další potvrzení předcházejících klinických hodnocení dokumentujících jednoznačný benefit použití statinů, resp. LDL-c snižující terapie (v intenzivním rameni studie bylo 33 % zařazených léčeno kombinací statin + ezetimib) z hlediska rizika ischemického iktu.

Na základě nashromážděných důkazů můžeme uzavřít, že statiny jsou účinné v prevenci ischemických cévních mozkových příhod u nemocných s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (KVO), po proběhlé TIA nebo kompletním ischemickém iktu, ale i u osob se zvýšeným celkovým kardiovaskulárním rizikem bez anamnézy KVO.

OBR. 1
Vztah míry snížení LDL-c léčbou a redukce kardiovaskulárního rizika

↑ **OSA Y**
proporční snížení míry výskytu příhod (SE)

→ **OSA X**
pokles LDL cholesterolu (mmol/l)





TAB. 1
Analýza výskytu sledovaných příhod u pacientů ve studii IMPROVE-IT podle přítomnosti DM2

Sledované příhody	DM	Poměr rizik (HR)	P/S*	E/S*	Pint
KVO úmrtí	–	1,03	5,3	5,3	0,57
	+	0,96	11,2	11,7	
Infarkt myokardu	–	0,93	12,7	12,0	0,028
	+	0,76	20,8	16,4	
iCMP	–	0,91	3,4	3,2	0,031
	+	0,61	6,5	3,8	
KVO úmrtí, IM nebo iCMP	–	0,96	17,7	17,0	0,016
	+	0,8	29,9	24,9	

Pozn.: KVO – kardiovaskulární onemocnění; IM – infarkt myokardu; iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, DM – diabetes mellitus.

CMP a léčba ezetimibem

Ezetimib se v léčbě dyslipidémie používá nejkratší dobu, ale také se již dočkal důkazů o vlivu jak na lipidogram, tak také na morbiditu a mortalitu.

Studie IMPROVE-IT s více než 18 tisíci pacienty po akutním koronárním syndromu přinesla jasná data o vlivu této medikace nejen na riziko sledovaných cévních příhod včetně CMP (17). Testována byla kombinace simvastatinu 40 mg a ezetimibu 10 mg proti monoterapii simvastatinem. Primárním cílovým ukazatelem studie IMPROVE-IT je složený ukazatel zahrnující úmrtí z KV příčin, IM nevedoucí k úmrtí, nefatální CMP a hospitalizaci pro nestabilní AP či koronární revaskularizaci vyskytující se nejméně 30 dní po randomizaci. Během 7 let trvání studie došlo u 32,7 % pacientů užívajících kombinaci léčby k manifestaci primárního cíle ve srovnání s 34,7 % pacientů užívajících monoterapii simvastatinem (poměr rizik [HR] 0,936; p = 0,016). Pro správné hodnocení výsledků IMPROVE-IT si musíme připomenout hladiny LDL-c v obou léčených ramenech: střední hladina LDL-c 1,4 mmol/l v případě kombinaci léčby proti 1,8 mmol/l v monoterapii statinem (resp. kombinace statin + placebo). Výsledek studie IMPROVE-IT je tak přesně v souladu s předchozími intervenčními projekty, které dokumentovaly pokles

rizika aterosklerotických příhod přibližně o 20 % na každý 1 milimol poklesu LDL-c (**obr. 1**).

V souladu s dlouho platnými názory byl nejmarkantnější přídatný benefit z dalšího snižování LDL-c ve studii IMPROVE-IT pozorován u pacientů s extrémně zvýšeným cévním rizikem. Tuto subpopulaci reprezentovali zejména nemocní s diabetem 2. typu. Při analýzách předdefinovaných podskupin studie IMPROVE-IT byl statisticky významný účinek kombinaci léčby u podskupiny diabetiků významně větší než u pacientů bez diabetu (pokles KV příhod o 14 % vs. nevýznamný pokles rizika o 2 %). Zajímavé je, že kombinace statin + ezetimib ve studii IMPROVE-IT snížila u diabetiků riziko ischemického iktu o 39 %, což byl ještě významnější pokles rizika než při hodnocení vlivu intervence na výskyt koronárních příhod. Kombinace statinu s ezetimibem ovšem ovlivňovala riziko v celém spektru KV příhod, jak dokumentuje **tab. 1**.

Zdá se pravděpodobné, že diabetes ve studii IMPROVE-IT nebyl specifickou podmínkou úspěchu intervence, spíše reprezentoval jednu ze situací spojených s extrémním navýšením kardiovaskulárního rizika. U takových pacientů snižování LDL cholesterolu i k hladinám nižším, než jsou dnešní cílové hodnoty LDL-c, může přinést další pokles kardiovaskulárního



rizika. To podporují další analýzy studie IMPROVE-IT dokládající, že lepších výsledků při kombinační léčbě statinem s ezetimibem se dosahuje u nejvíce rizikových osob. U nositelů alespoň 3 dalších rizikových charakteristik (např. věk > 75 let, hypertoničtí, osoby s anamnézou CMP, diabetici, pacienti s renálním onemocněním atd.) sledovaní ve studii IMPROVE-IT bylo při léčbě kombinací statin + ezetimib dosaženo snížení rizika dokonce o 19 %.

K použití ezetimibu v prevenci cerebrovaskulárních příhod lze shrnout, že u nemocných se zvýšeným rizikem CMP nedosahujících cílové hodnoty celkového a LDL cholesterolu při maximální tolerované dávce statinu je doporučeno zahájit léčbu kombinací statinu s ezetimibem.

CMP a léčba inhibitory PCSK9

Význam snižování koncentrací LDL-c z hlediska prevence iktu potvrzují studie s inhibitory proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9 (PCSK9i) z poslední doby. Používané monoklonální protilátky mají pronikavý efekt a koncentrace LDL-c při jejich použití klesají o 50–70 % nad rámec dosažitelný ostatními používanými terapiemi. Máme k dispozici výsledky morbi-mortalitních studií hodnotících vliv podávání dvou zástupců PCSK9i na riziko cévních příhod včetně ovlivnění rizika iktu. Jak studie ODYSSEY OUTCOMES s alirocumabem, tak hodnocení FOURIER

s evolocumabem přinesly jednoznačné doklady o účinném snížení rizika ischemické CMP při použití těchto terapií, jak shrnuje **tab. 2** (18, 19).

Velmi zajímavé výsledky přinesly následné detailní analýzy ovlivnění rizika CMP z výše zmíněných studií s alirocumabem, respektive evolocumabem.

Ve studii ODYSSEY OUTCOMES autoři jasně ukázali významné snížení rizika všech cévních mozkových příhod při alirocumabem navozeném dramatickém poklesu LDL-c (a dalších aterogenních lipoproteinů) o více než čtvrtinu. Riziko ischemického iktu kleslo o 27 %. Zajímavým pozorováním byl pokles rizika cerebrální hemoragie o 17 % (**obr. 2**). Zjištěný příznivý vliv přitom nebyl závislý na vstupní hladině LDL-c (20).

Ve studii FOURIER s evolocumabem doložili autoři podobně příznivé spojení nízkých koncentrací plazmatických lipidů na riziko cévní mozkové příhody, které kleslo o 21 % v celé kohortě. U nemocných s anamnézou CMP před zařazením do studie dosáhl pokles 15 %. Riziko hemoragické příhody přitom opět nebylo ovlivněno (19).

Riziko hemoragického iktu, cholesterolémie a hypolipidemika

I v poslední době se objevují nové práce, které dokumentují zvýšené riziko hemoragického iktu u osob s nízkými hladinami LDL cholesterolu. Poslední takovou studii publikovali bostonští výzkumníci v loňském

TAB. 2
Vliv alirocumabu a evolocumabu na sledované ukazatele včetně výskytu CMP v mortalitních studiích

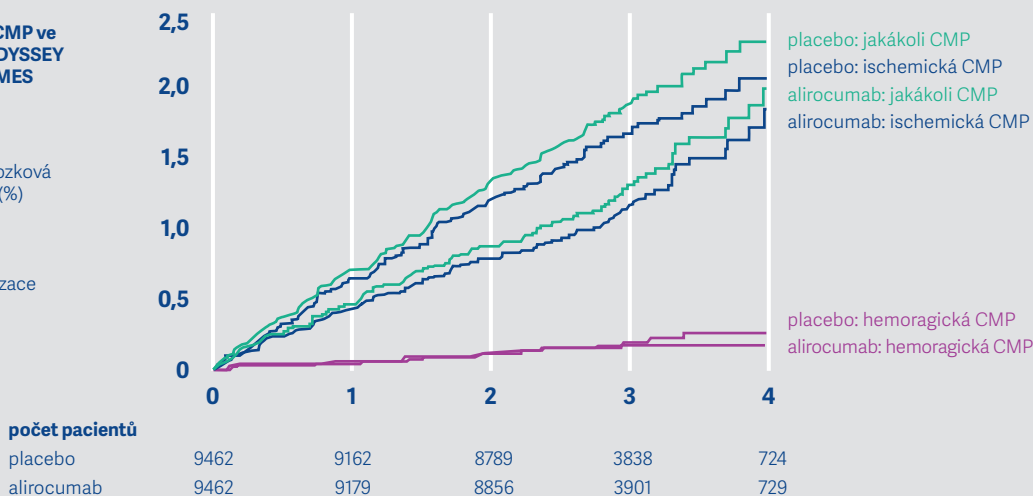
Parametr	ODYSSEY OUTCOMES výsledek (p-hodnota)	FOURIER výsledek (p-hodnota)
Primární endpoint	-15 % (0,0003)	-15 % (< 0,0001)
Úmrtí z KV příčin	-12 % (n. s.)	+5 % (n. s.)
Nefatální IM	-16 % (0,006)	-27 % (< 0,001)
Ischemická CMP	-27 % (0,01)	-21 % (0,01)
Celková úmrtnost	-15 % (0,026)	+4 % (n. s.)

Pozn.: KV – kardiovaskulární, IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, n. s. – nesignifikantní.



OBR. 2
Výskyt CMP ve
studii ODYSSEY
OUTCOMES

- ↑ **OSA Y**
cévní mozková
příhoda (%)
- **OSA X**
roky od
randomizace



roce. Jejich analýza doložila dvojnásobný nárůst rizika hemoragické cévní mozkové příhody u žen s LDL-cholesterolémií < 1,8 mmol/l ve srovnání s účastnicemi více než 19letého sledování s koncentrací LDL-c 2,6–3,4 mmol/l (21). Za zvláště důležitý ovšem musíme považovat fakt, že pozorovaný efekt nebyl vázán na podávání hypolipidemické farmakoterapie – riziko bylo asociováno s nízkou hladinou LDL-c, a nikoli s podáváním hypolipidemické léčby. V souladu s tímto pozorováním byly rovněž analýzy výskytu hemoragického iktu ve výše komentovaných studiích s inhibitory PCSK9. Hemoragická CMP se ve studii ODYSSEY OUTCOMES vyskytla u celkem 33 sledovaných a při stratifikaci výskytu podle dosažené hladiny LDL-c nenalezli autoři studie žádný vztah: u nemocných s LDL-c < 0,5 mmol/l zaznamenali 3 takové příhody mezi 3399 pacienty v této podskupině. Výskyt hemoragické CMP u nemocných s LDL-c > 1,8 mmol/l se také pohyboval v desetinách %, a numericky byl dokonce vyšší (celkem 4 příhody u 1177, frekvence 0,3 %).

Frekvence výskytu hemoragické CMP ve studii FOURIER s evolocumabem byla prakticky stejná ve

všech kvintilech cholesterolémie v aktivně léčené skupině a pohybovala se v rozmezí 0,1–0,2 % sledovaných. U pacientů, kteří v rameni studie s aktivní léčbou dosáhli koncentrace LDL-c < 0,5 mmol/l (n = 2669), byla incidence hemoragické CMP dokonce numericky nejnižší.

Aktuální literatura tedy konzistentně naznačuje, že osoby s hypocholesterolémií mají vyšší riziko hemoragického iktu než osoby s průměrnou (populační) koncentrací cholesterolu v plazmě. Dosažení nízkých hladin plazmatického cholesterolu léčbou však riziko intrakraniálních a intracerebrálních krvácení významně nezvyšuje. V každém případě i v souladu s recentní přehledovou prací zabývající se tematikou CMP a hypolipidemických intervencí lze konstatovat, že výrazně příznivý vliv těchto strategií na riziko ischemického iktu výrazně převáží i potenciální (malé) navýšení rizika hemoragické cévní mozkové příhody (22).

Závěr

Hypolipidemická farmakoterapie vedoucí k dosažení cílových hodnot celkového a LDL cholesterolu a současně příznivému ovlivnění rizikových ukazatelů



(koncentrací TG a HDL-c) je prokazatelně účinnou prevencí prvních i opakovaných ischemických cévních mozkových příhod. Každý nemocný po prodělané ischemické CMP nebo TIA by měl být léčen účinným statinem v maximální (nebo maximálně tolerované) dávce k dosažení cílové hodnoty LDL-c < 1,4 mmol/l a současně k poklesu LDL-c o nejméně 50 %.

Použití kombinace hypolipidemik v rámci prevence cerebrovaskulárních příhod se řídí obecně

platnými doporučeními pro prevenci oběhových komplikací aterosklerózy. U těch, kteří nedosahují cílových koncentrací lipidogramu maximální tolerovanou dávkou statinu, indikujeme kombinace s ezetimibem a PCSK9i. Připomeňme, že poslední verze doporučených postupů přidělila dvěma posledně jmenovaným farmakoterapiím nejvyšší třídu doporučení, a měli bychom je tedy využívat ještě častěji než doposud (23).

LITERATURA:

1. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367–372.
2. Amarencu P. Lipid lowering and recurrent stroke: another stroke paradox. *Eur Heart J* 2005; 26: 1818–1819.
3. Amarencu P, Labreuche J, Lavallée P et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and metaanalysis. *Stroke* 2004; 35: 2902–2909.
4. Qizilbash N. Are risk factors for stroke and coronary heart disease the same? *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 325–328.
5. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D; MRFIT Research Group. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904–910.
6. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–1839.
7. Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA1 ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Intern Med* 2006; 259: 259–266.
8. 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: 937–952.
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 344: 1383–1389.
10. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: retrospective meta-analysis of data from 90056 participants of 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
11. Amarencu P. The effects of statins in stroke prevention. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 614–618.
12. Mazighi M, Lavallée PC, Labreuche J et al. Statin therapy and stroke prevention: what was known, what is new and what is next? *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 622–625.
13. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
14. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd et al.; SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–555.
15. Amarencu P, Goldstein LB, Szarek M et al.; SPARCL Investigators. Effects of intense LDL-c reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007; 38: 3198–3204.
16. Amarencu P, Kim JS, Labreuche J et al; Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020 Jan 2; 382(1): 9.
17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
18. Wendling P. ODYSSEY Outcomes: alirocumab cuts CV events, all-cause death post-ACS. *Medscape* 2018 Mar 10.
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509.
20. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL et al. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation* 2019; 140: 2054–2062.
21. Rist PM, Buring JE, Ridker PM et al. Lipid levels and the risk of hemorrhagic stroke among women. *Neurology* May 2019; 92(19): e2286–e2294.
22. Salvatore T, Morganti R, Marchioli R, De Caterina R. Cholesterol lowering and stroke: no longer room for pleiotropic effects of statins – confirmation from PCSK9 inhibitor studies. *Am J Med* 2020; 133: 95–99.e6.
23. Vrablík M, Piřha J, Bláha V a kol. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroReview* 2019; 4(3): 126–137.

Je rezistence na klopidogrel klinický problém v prevenci CMP?



MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol, Praha

Rezistence klinická a laboratorní

Fenomén rezistence je ve farmakologické literatuře většinou vyhrazen pro situace, kdy léčivo vůbec nepůsobí na svůj cíl pro svoji sníženou dostupnost nebo je léčebný cíl změněn a vůbec nedochází k interakci léčiva a cíle. V případě tzv. rezistence na antiagregační léčbu jsou v literatuře rozlišovány dvě základní situace. Zaprvé **rezistence klinická**, kdy se jedná v podstatě o **selhání léčby** ve smyslu klinické události – ischemické CMP, infarktu myokardu (IM) atd. V tomto případě vlastně nejde o rezistenci, lék i přes klinické selhání může být plně účinný a funkce trombocytů blokována. Druhou situací je **rezistence laboratorní**, kdy z krve pacienta detekujeme sníženou odpověď na antiagregační léčbu.

V posledních letech je právě tento název preferován a laboratorní rezistence se pak označuje jako **zvýšená reaktivita trombocytů během léčby** (HPR – *high on-treatment platelet reactivity*) (Cattaneo, 2013). Tento termín je pro použití v klinické praxi vhodnější i proto, že pro průkaz rezistence (snížené odpovědi na lék) by pak byla potřeba dvou vyšetření – před nasazením antiagregační léčby a po něm. Což ve většině klinických scénářů akutní CMP není prakticky proveditelné. Termín HPR tak může zahrnovat opravdu „rezistentní pacienty“ i ty, kteří lék vůbec neužívají pro *non-compliance*. Nejvíce dat o fenoménu HPR v klinické praxi máme v případě léčby klopidogrelem, kde je HPR ostatně i relativně nejčastější a klinicky nejproblematičtější. Tento fenomén je však do určité míry přítomen při užívání každého antiagregačního léku (Aradi et al., 2014).

Příčiny HPR

Příčiny HPR při léčbě klopidogrelem jsou vždy multifaktoriální. Zásadní je genetická výbava – polymorfismy v genu pro izoenzym cytochromu P450 – CYP2C19, jež určují množství metabolizovaného proléčiva na aktivní léčivo. Klopidogrel je tienopyridinový derivát, který se užívá perorálně ve formě antiagregačně neúčinného proléčiva. Proléčivo je rychle vstřebáno ve střevě transportérovým systémem ABCB1 a následně hepatálně metabolizováno. Současně s cytochromovým systémem P450 je proléčivo kompetitivně metabolizováno asi z 85 % na neaktivní karboxylový metabolit enzymem hepatálně karboxylesterázou 1 (CES1), proto je jen asi 15 % podaného léku za standardních okolností přeměněno na aktivní metabolit (Lins et al., 1999).

Jednotlivých izoenzymů cytochromového systému se na metabolizaci klopidogrelu podílí vícero – CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, ale nejvýznamnější roli v asociaci s klinickými projevy snížené odpovědi hraje izoenzym CYP2C19 (Mega et al., 2009). Pokud je v genu pro daný izoenzym cytochromu přítomná varianta se ztrátou funkce enzymu, v české populaci alela *2, potom pacient nepřeměňuje dostatečné množství proléčiva na aktivní metabolit, proléčivo je metabolizováno výhradně cestou CES1 a není dosaženo očekávaného antiagregačního léčebného účinku.

Dalšími možnými příčinami jsou noncompliance pacienta, lékové interakce (např. s inhibitory protonové pumpy), obezita, resp. vyšší než průměrná tělesná hmotnost (relativně nižší dávka léku na 1 kg hmotnosti), protrombotické stavy jakékoliv etiologie ovlivňující reaktivitu trombocytů, systémový zánět



se zvýšeným obratem trombocytů v krvi, renální insuficiencí, kardiální selhání, diabetes mellitus a jistě mnoho dalších (Marcucci et al., 2016).

Možnosti vyšetření HPR při léčbě klopidogrelem

Existuje řada možností vyšetření reaktivity trombocytů během antiagregační léčby klopidogrelem. Hlavní limitací byla do relativně nedávné doby skutečnost, že různé klinické studie používaly odlišné metodiky měření HPR. Pokud už použily stejnou metodiku, pak často s odlišným postupem a různými definicemi HPR. Mezi nejčastěji používané taktiky zjištění HPR patří následující:

Optická agregometrie (LTA – *light transmittance aggregometry*): Podstatou vyšetření je turbidimetrické měření změny optické hustoty při průchodu světla květou se vzorkem separovaných trombocytů aktivovaných agonistou (ADP pro klopidogrel). Propustnost světla je nižší, když jsou trombocyty efektivně zablockované a neagregují. Výsledek je ovlivněn koncentrací destiček, koncentrací agonisty, centrifugací i preanalytickými procedurami (manipulace se vzorkem krve, způsob odběru krve, čas od odběru k analýze atd.). Následná reprodukovatelnost vyšetření mezi různými laboratořemi je pak problematická (Cattaneo et al., 2013; Cattaneo et al., 2009). Obdobně problematické a odlišné mezi laboratořemi a studii je hodnocení *cut-off* hodnoty pro HPR. Nejčastěji se používají koncentrace ADP 5, 10 či 20 μM , jako *cut-off* hodnota pro HPR pak > 40 až 70 % (Gurbel et al., 2007; Gurbel & Tantry, 2011).

VerifyNow P2Y₁₂ (Accriva Diagnostics, dříve Accumetrics): Automatizovaný systém využívající principů LTA. Přístroj obsahuje turbidimetrický optický senzor, jímž se opět měří propustnost světla vzorkem celé krve v kartridži na jedno použití po aktivaci agonistou. Výhodou je technická nenáročnost vyšetření a možnost vyšetření u lůžka. Nevýhodou je pak ovlivnění výsledku hematokritem a počtem trombocytů a v našich podmínkách i cena jednorázového spotřebního materiálu (Price, 2009). HPR je definována jako hodnota > 208 PRU (P2Y₁₂ reaction units) (Aradi et al., 2015).

Platelet Function Analyzer-100 a 200 (PFA-100, PFA-200) (Siemens, dříve Dade Behring): Automatizovaný systém využívající odlišného principu než LTA a VerifyNow. Přístroj normovaně aspiruje plnou krev do jednorázové kartridže s kapilárou, jejíž stěny jsou pokryty biologicky aktivní membránou s agonisty agregace (kolagen, adrenalin, ADP). Během průtoku se trombocyty díky deformaci tokem pod tlakem a přítomností agonistů aktivují a agregují, až dojde k uzavření kapiláry. Měření je pak čas uzavření kapiláry (*closure time*) (Kundu et al., 1995). První generace přístroje nebyla cílená na detekci HPR při léčbě inhibitory receptoru P2Y₁₂, druhá generace PFA-200 je již vybavená cíleným testem na tuto skupinu léčiv díky použití kartridže Innovance PFA P2Y, kdy hodnota *closure time* > 106 s je považovaná za efekt léku (Koessler et al., 2011).

Impedanční agregometrie (*multiple electrode aggregometry*, Multiplate, Roche, dříve Dynabyte): Vyšetření využívá změny impedance nařaděné plné krve, která agreguje po přidání ADP na elektrodě přístroje. Výhodou je relativní rychlost a absence nutnosti centrifugace jako u LTA (Sibbing et al., 2008). HPR je definována jako hodnota > 46 jednotek (Aradi et al., 2015).

Vyšetření fosforylace VASP (*vasodilator-stimulated phosphoprotein*): Průtokově cytometrický test, který nepřímo měří inhibici receptoru P2Y₁₂. Vyšetření používá fluorescenčně značené protilátky proti fosforylovanému VASP, kdy po stimulaci ADP koncentrace fosforylovaného VASP klesá; perzistence fosforylovaného VASP po stimulaci ADP tak koreluje s inhibicí receptoru P2Y₁₂. Tento test je technicky relativně náročný a může být variabilní podle přesnosti provedení (Kvasnička et al., 2008). HPR je definována jako hodnota > 50 % (Aradi et al., 2015).

Do roku 2013 byla za zlatý standard považována optická agregometrie (Cattaneo et al., 2013), od roku 2014 je za standard s lepší reprodukovatelností považováno vyšetření systémem VerifyNow, impedanční agregometrií nebo vyšetření fosforylace VASP (Aradi et al., 2014).

Zcela odlišnou metodikou je farmakogenetické vyšetření genu CYP2C19, které poskytuje na rozdíl



od hematologických metod výsledky stabilní v čase. Sice přicházíme o informaci ohledně aktuálního naladění koagulace, ale z preventivního hlediska je to možná výhodnější. U české populace je racionální vyšetřovat přítomnost alely *2 a *17, dalších > 30 alel je extrémně vzácných. Na základě kombinací jednotlivých alel genu *CYP2C19* můžeme rozlišit podle funkce následující statusy metabolizéra:

- *1/*1: *wild-type*, extenzivní metabolizér
- *1/*2: intermediální metabolizér
- *2/*2: pomalý (*poor*) metabolizér
- *1/*17: rychlý (*rapid*) metabolizér
- *17/*17: ultrarychlý (*ultrarapid*) metabolizér
- *2/*17: neznámý status, někdy označován jako intermediální metabolizér s nosičstvím alely *17

Populační frekvence jednotlivých alel jsou relativně různé podle etnicity. V české populaci jsme zjistili 30% zastoupení nosičů alely *2, 17% bylo heterozygotů *1/*2 a 3% českých pacientů jsou homozygoti *2/*2, což odpovídá obecným evropským datům. Zhruba 45% naší populace je nosičem alely *17, z toho 9% v homozygotní formě (Tomek *et al.*, 2018).

Klinická data o HPR v rámci sekundární prevence CMP

Jaká máme tedy klinická data o HPR v sekundární prevenci CMP? Nejrelevantnější zjištění poskytla recentní metaanalýza, jež zahrnuje celkem 8364 pacientů po prodělané CMP nebo TIA, kteří byli léčeni ASA či klopidogrelem. Prevalence HPR při léčbě klopidogrelem dosáhla 27%; pokud byla uvažována prevalence u duální léčby klopidogrelem a ASA, pak to bylo jen 7%. Pacienti s HPR měli významně vyšší riziko recidivy CMP/TIA – relativní riziko (RR) 1,81 (95% interval spolehlivosti [CI] 1,30–2,52; $p < 0,001$). Zajímavým zjištěním je také, že byl zaznamenán rozdíl v prevalenci podle času vyšetření, kdy první týden po CMP byla HPR detekována u 28% pacientů a při měření po 7. dnu již pouze u 21% (data společná pro ASA a klopidogrel) (Fiolaki *et al.*, 2017).

Relevantní data stran farmakogenetiky poskytla metaanalýza, která hodnotila celkem 23 035 účastní-

ků 21 klinických studií s pacienty s ischemickou chorobou srdeční. Prokázala celkově vyšší riziko všech nežádoucích komplikací při léčbě klopidogrelem (poměr šancí [OR] 1,50; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,21–1,87; $p = 0,0003$), vyšší riziko infarktu myokardu (OR 1,62; 95% CI 1,35–1,95; $p < 0,00001$), trombózy stentu (OR 2,08; 95% CI 1,67–2,60; $p < 0,00001$), ischemické CMP (OR 2,14; 95% CI 1,36–3,38; $p = 0,001$) a nutnosti opakovat revaskularizační léčbu (OR 1,35; 95% CI 1,10–1,66, $p = 0,004$) (Mao *et al.*, 2013).

Dat získaných čistě z naší cílové skupiny pacientů po prodělané ischemické CMP je relativně málo. Většina klinických dat pacientů v sekundární prevenci ischemické CMP pochází z asijských populací, kde je výskyt variantních alel se ztrátou funkce častější než u naší populace, navíc je častěji detekována i alela *3, která je funkčně podobná alele *2. Přenositelnost korelací genotypu s klinickými událostmi a fenotypem pak může být mezi populacemi problematická.

Studie provedené na asijských populacích prokázaly, že nosiči alel se ztrátou funkce enzymu (*2, *3) mají významně vyšší riziko recidivy ischemické CMP i jiných vaskulárních událostí. Největší studie zahrnuje celkem 625 pacientů po prodělané ischemické CMP, kteří byli sledováni po dobu 13 měsíců, kompozitní *endpoint* (recidiva CMP, IM a vaskulární smrt) dosáhl pro pacienty s alelou *2 a/nebo *3 celkem 17,2% oproti 8,1% riziku u extenzivních metabolizérů (OR 2,35; 95% CI 1,44–3,81; $p < 0,001$) (Sun *et al.*, 2014).

Jediná práce, která neprokázala významný vliv alel se ztrátou funkce na výsledný klinický stav, sledovala 275 pacientů po dobu 1 roku. Prokázala pouze významně vyšší výskyt laboratorně detekované snížené odpovědi na antiagregační léčbu v testu VerifyNow P2Y₁₂ u nosičů alely se ztrátou funkce (Han *et al.*, 2015).

Zajímavé jsou také výsledky z velkých studií testujících antiagregační léčbu u pacientů po CMP/TIA, které měly farmakogenetickou větev: SPS3 (celosvětová) a CHANCE (čínská). SPS3 porovnávala duální antiagregační léčbu 325 mg ASA + 75 mg klopidogrelu s monoterapií 325 mg ASA u pacientů po prodělaném lakunárním infarktu v posledních 6 měsících, design byl faktoriální 2 × 2, další dvě větve porovnávaly 2 cíle



korekce krevního tlaku (< 130 vs. 130–149 mmHg). Studie byla předčasně ukončena pro zvýšený výskyt závažných krvácení ve větvi DAPT (2,1 vs. 1,1 %; poměr rizik [HR] 1,97; 95% CI 1,41–2,71; $p < 0,001$). Zařazeno bylo celkem 3020 pacientů, doba sledování činila průměrně 3,4 roku (SPS3 Investigators et al., 2012).

Celkem 1139 účastníků studie SPS3 bylo zařazeno do genetické substudie SPS3-GENES, z toho bylo 559 léčeno duální antiagregační léčbou s klopidogrelem; analyzována byla kompletní data 522 pacientů. Při porovnání celkových výsledků byl pozorován pouze nevýznamný trend pro vyšší riziko rekurentní CMP u intermediálních a pomalých metabolizérů (CYP2C19 *1/*2 a *2/*2) oproti zbylým genotypům (OR 1,81; 95% CI 0,76–4,30). Výsledek byl významný pouze u pacientů bělošské rasy, kterých bylo celkem 37 % (OR 5,19 (95% CI 1,08–24,90), nevýznamný trend pro vyšší riziko byl ještě u pacientů černošského původu (15 %); u nejčastěji zastoupených Hispánců (48 %) nebyl pozorován žádný rozdíl. Studie neprokázala žádný významný rozdíl ani v počtu krvácivých komplikací u extenzivních a ultrarychlých metabolizérů oproti intermediálním a pomalým (McDonough et al., 2015).

Studie CHANCE, která potvrdila možný přínos duální antiagregační léčby oproti monoterapii ASA v časném období po prodělané ischemické CMP menšího rozsahu, měla také farmakogenetickou větev, a to pro 2933 z 5170 celkem účastníků. Sledovaným primárním cílem byla recidiva CMP v prvních 90 dnech. Očekávatelně (při čínském původu pacientů) byl výskyt nosičství alely se ztrátou funkce *2 a *3 genu CYP2C19 potvrzen u celkem 58,8 % pacientů. Pacienti s variantní alelou *2 měli významně vyšší výskyt recidivy CMP: 9,4 % heterozygotů a 9,7 % homozygotů prodělalo recidivu CMP v 90 dnech sledování oproti pouze 7,0 % pacientů bez variantního genotypu. Vezmeme-li pak celkový pozitivní výsledek studie CHANCE, která prokázala významnou redukci recidivy CMP při duální léčbě klopidogrelem a ASA oproti monoterapii ASA (HR 0,68; 95% CI 0,57–0,81; $p < 0,001$), tento výsledek zůstal významný jen u pacientů bez variantní alely genu CYP2C19. U nich byl výsledek naopak ještě

významně lepší pro léčbu klopidogrelem (HR 0,51; 95% CI 0,35–0,75). U nosičů variantního genotypu byl tento celkový výsledek již nevýznamný (HR 0,93; 95% CI 0,69–1,26) (Wang et al., 2016).

Nejpřesvědčivější jsou data z recentní metaanalýzy, jež hodnotila 15 studií dokončených do roku 2016, které zařadily pacienty po prodělané CMP/TIA. Celkem byla analyzována data 4762 pacientů po prodělané CMP/TIA léčených klopidogrelem. Nosiči LOF alely v genu CYP2C19 (*2, *3 a *8) měli vyšší riziko CMP oproti extenzivním metabolizérům (12,0 vs. 5,8 %; relativní riziko [RR] 1,92; 95% CI 1,57–2,35; $p < 0,001$). Podskupinová analýza podle rasy byla významná z hlediska zvýšeného rizika CMP pro bělošskou rasu (RR 2,46; 95% CI 1,06–5,72) a Asiaty (RR 1,93; 95% CI 1,55–2,39); naopak nebyla významná pro pacienty afrického ($p = 0,28$) či jiného původu ($p = 0,20$). Kompozitní *outcome* (vaskulární smrt, CMP, IM) byl opět významně častější u pacientů s LOF alelou (13,7 vs. 9,4 %; RR 1,51; 95% CI 1,10–2,06; $p = 0,01$). Nebyl prokázán významný rozdíl v krvácivých komplikacích u nosičů LOF alely oproti ostatním – včetně nosičů alely *17 (2,4 vs. 3,1 %; $p = 0,59$) (Pan et al., 2017).

Jedním z mála výzkumů na bělošské populaci je naše studie, kdy jsme sledovali skupinu 130 pacientů po prodělané nekaradioembolické CMP průměrně po dobu 14,9 měsíce. Celkem 19 (14,6 %) pacientů během sledování utrpělo závažnou komplikaci (u 9 ischemická CMP, u 7 TIA, 2 prodělali nefatální IM a 1 zemřel náhlou srdeční smrtí). Výsledný Coxův model poměrných rizik, který byl adjustován na věk a přítomnost ischemické choroby srdeční, prokázal, že nosiči alely *2 mají významně vyšší riziko primárního výsledného stavu (HR_{adj} = 2,92; 95% CI 1,10–7,79; $p = 0,032$). Jejich riziko bylo ještě vyšší pro recidivu ischemické CMP nebo TIA (HR 3,17; 95% CI 1,28–7,85; $p = 0,034$) (Tomek et al., 2018).

Jedinou negativní studií byla práce, která nedokázala prokázat vliv farmakogenetiky u léčby klopidogrelem v sekundární prevenci ischemické CMP a potvrdila pouze významnou vazbu LOF genotypu na přítomnost HPR testovanou pomocí VerifyNow (Han et al., 2015).



Závěr

Na základě výše uvedeného můžeme rozhodně prohlásit, že rezistence na klopidogrel je významný klinický problém. Nemáme sice zatím data podle nejvyšších standardů medicíny založené na důkazech, ale každá šance snížit riziko recidivy tak závažného onemocnění, jako je CMP, by se měla využít. Na našem pracovišti

rutinně používáme farmakogenetické vyšetření. Pokud je pacient homozygotním nosičem alely *2, léčbu vůbec nezahajujeme; pokud je heterozygotem, volíme klopidogrel, jen když je součástí duální léčby. V monoterapii pak u každého nosiče alely *CYP2C19**2 preferujeme kyselinu acetylsalicylovou, a pokud tato selže, žádáme o úhradu tikagreloru.

LITERATURA:

- Aradi D, Kirtane A, Bonello L et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2015; 36: 1762–1771.
- Aradi D, Storey RF, Komócsi A et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014; 35: 209–215.
- Cattaneo M. High on-treatment platelet reactivity – definition and measurement. *Thromb Haemost* 2013; 109: 792–798.
- Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1183–1189.
- Cattaneo M, Hayward C, Moffat KA et al. Results of a worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry: a report from the platelet physiology subcommittee of the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1029.
- Fiolaki A, Katsanos AH, Kyritsis AP et al. High on treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017; 376: 112–116.
- Gurbel PA, Becker RC, Mann KG et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1822–1834.
- Gurbel PA, Tantry US. Monitoring of antiplatelet therapy. In: Michelson AD (ed.), *Platelets* (2nd ed.). Elsevier, 2011: 618–619.
- Han Y, Lv H-H, Liu X et al. Influence of genetic polymorphisms on clopidogrel response and clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke *CYP2C19* genotype on clopidogrel response. *CNS Neurosci Ther* 2015; 21: 692–697.
- Koessler J, Kobsar AL, Rajkovic MS et al. The new INNOVANCE® PFA P2Y cartridge is sensitive to the detection of the P2Y₁₂ receptor inhibition. *Platelets* 2011; 22: 19–25.
- Kundu S, Heilmann E, Sio R et al. Description of an in vitro platelet function analyzer PFA-100™. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 106–112.
- Kvasnička J, Hájková J, Bobčíková P a kol. Polymorfismy krevních destiček a možnosti monitorace účinku protideštičkové léčby. *Intervenční a akutní kardiologie* 2008; 7: 215–218.
- Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, Deroubaix X. Pharmacokinetic profile of 14C-labeled clopidogrel. *Thromb Haemost* 1999; 25: 29–33.
- Mao L, Jian C, Changzhi L et al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23,035 subjects. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106: 517–527.
- Marcucci R, Grifoni E, Giusti B. On-treatment platelet reactivity: state of the art and perspectives. *Vascul Pharmacol* 2016; 77: 8–18.
- McDonough CW, McClure LA, Mitchell BD et al. CYP2C19 metabolizer status and clopidogrel efficacy in the secondary prevention of small subcortical strokes (SPS3) study. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(6): e001652.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354–362.
- Pan Y, Chen W, Xu Y et al. Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2017; 135: 21–33.
- Price MJ. Bedside evaluation of thienopyridine antiplatelet therapy. *Circulation* 2009; 119: 2625–2632.
- Sibbing D, Braun S, Jawansky S et al. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost* 2008; 99: 121–126.
- SPS3 Investigators, Benavente O, Hart R, McClure L et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817–825.
- Sun W, Li Y, Li J et al. Variant recurrent risk among stroke patients with different CYP2C19 phenotypes and treated with clopidogrel. *Platelets* 2015; 26(6): 558–562.
- Tomek A, Maťoška V, Frýdmanová A et al. Impact of CYP2C19 polymorphisms on clinical outcomes and antiplatelet potency of clopidogrel in Caucasian poststroke survivors. *Am J Ther* 2018; 25: e202–e212.
- Wang Y, Johnston SC, Wang Y. Clopidogrel with aspirin in minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 1376–1377.
- Wang Y, Zhao X, Lin J et al. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack. *JAMA* 2016; 316: 70–78.

Cévní mozková příhoda za nešťastných okolností se šťastným koncem



MUDr. Vladimír Šigut, MBA

Neurologické oddělení, Sdružené zdravotnické zařízení Krnov

Vlivy tří léků zasahujících do koagulace a jedné vzácnější komplikace u jedné jediné pacientky – to je kostra příběhu 86leté ženy léčené na neurologické JIP v Krnově, který prezentujeme v následující kazuistice.

Anamnéza

Z osobní anamnézy: Až do důchodu pacientka pracovala jako zubní laborantka, nyní žije v domově pro seniory, je obtížněji mobilní. Po operaci TEP obou kyčlí, u TEP dx došlo v minulosti k deliberaci, s následnou revizí, poté již horší hybnost i pro artrózu dalších kloubů. Dále TEP kolenního kloubu sin. Stav po fraktuře chirurgického krčku humeru dx. Pacientka je pohyblivá na invalidním vozíku, nicméně jinak soběstačná, kognitivně zcela v pořádku, aktivní, účastní se cvičení a různých aktivit v domově pro seniory.

Z dalších zdravotních problémů: Diabetes mellitus, na dietě a PAD. Ischemická choroba srdeční s tachy-brady formou sick sinus syndromu, pro který byl implantován kardiostimulátor. Chronická fibrilace síní. Mitrální a aortální insuficience. Stav po flebotrombóze LDK. *Cystis renis*.

Pro chronickou fibrilaci síní je léčena antikoagulans dabigatranem (Pradaxa) – volena dávka 110 mg 2× denně. Z další medikace jen saxagliptin/metformin (Komboglyze) 2,5/1000 mg, pantoprazol (Nolpaza), perindopril/amlodipin (Prestance) 10/10 1× denně ráno. Alergická anamnéza negativní. Z nežádoucích reakcí na léky známa jen dyspepsie po tramadolu a amoxicilínu.

Průběh nynějšího onemocnění

24. června 2019 při rehabilitačním cvičení v domově pro seniory náhlý vznik slabosti pravé horní

končetiny, nedařilo se chvíli končetinou až pohnout, pocity zhoršeného vidění, rozvoj poruchy řeči.

Je přivolána rychlá zdravotnická pomoc. Na místě pacientka nalezena ležící, při vědomí. Jazyk se lehce uchyluje doprava, lehce vážne exprese řeči. Pravá horní končetina pomalu klesá v Mingazzinim. Elevovat dolní končetiny pro stav kyčelních kloubů nelze. TK je 110/70 mmHg, saturace O₂ 95 %, srdeční frekvence 75/min. Konstatováno podezření na cévní mozkovou příhodu. Posádka vozu RZP kontroluje glykémii (6 mmol/l) a zajišťuje kanylaci periferní žíly. Toto se zpočátku opakovaně nedaří a vpichy výrazně krvácejí. Předpokládán vliv nastavené antikoagulační terapie. Posléze se podaří kanylu zavést.

Pacientka s CMP je indikována k transferu do iktového centra. Posádka nejprve kontaktuje telefonicky komplexní cerebrovaskulární centrum. Pacientka je potenciálně kandidátkou trombolytické léčby, ale je na antikoagulační terapii, která tuto léčbu přímo neumožňuje. Připadala by v úvahu mechanická rekanalizace při endovaskulárním výkonu, který toto pracoviště zajišťuje pro celý kraj. Rozvaha posádky je tedy správná. Pacientka je však v tomto centru odmítnuta a je doporučeno směřovat převoz na neblížeší iktové centrum, tj. na neurologické oddělení krnovské nemocnice. Posádka kontaktuje lékaře neurologické JIP na iktový mobil a je domluven transfer přímo na neurologickou JIP.

Během transportu a při příjmu na neurologii se původní fatická porucha zlepšuje a ustupuje i oslabení pravé horní končetiny. Pacientka tedy přichází spíše s obrazem tranzitorní ischemické ataky v povodí *arteria carotis interna sin*. Je zajištěno akutní provedení CT mozku, statimové odběry v režimu



přípravy k trombolýze, včetně koagulace. Hodnoty INR 1,6, APTT 61,3. Kardiopulmonálně stabilní.

Provedeno akutní CT mozku, které vyloučilo eventuální intracerebrální hematom, jsou patrné staré drobné postischemické změny periventrikulárně, bez známek čerstvé ischemie. Po vstupních vyšetřeních však opět dochází ke zhoršování stavu, objevuje se těžší expresivní fatická porucha a paréza pravé horní končetiny. Doplněno CTAG pro úvahu o přítomnosti možné preokluzivní stenózy – tato však neprokázána extrakraniálně ani intrakraniálně.

Neurologický stav tedy kolísá, riziko prohlubování neurologického deficitu se nyní jeví značně zvýšené. Hodnoty APTT ukazují na účinek dabigatranu na koagulaci, intravenózní trombolýzu – alteplázu – proto momentálně nelze podat, i když by stav pacientky a další nálezy splňovaly indikační kritéria. Pacientka je stále v terapeutickém okně od prvního příznaku i od recidivy příznaků.

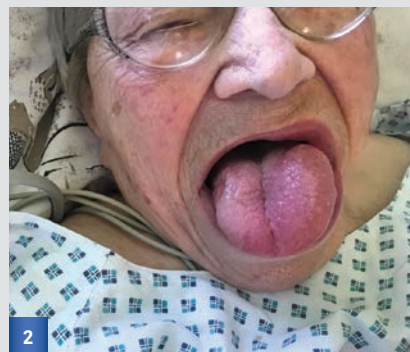
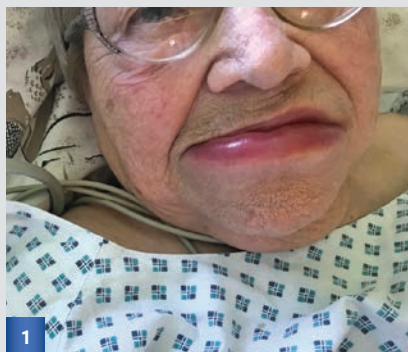
Rozhodujeme se pacientku připravit k podání alteplázy (Actilyse) a využít možnost aplikovat antidotum dabigatranu – idarucizumab (Praxbind). Tento postup máme zakomponován do směrnic k zajištění akutní péče v našem iktovém centru. Preparát Praxbind je v krnovské nemocnici v pohotovostní zásobě na oddělení klinické biochemie. Podáváme preparát ve dvou infuzích, poté ihned provádíme

kontrolní odběr ke stanovení APTT. Bez čekání na výsledek laboratoře zahajujeme podání Actilyse v dávce 70 mg s tím, že při laboratorním výsledku s trváním prodloužení APTT by se aplikace zastavila.

Stav pacientky se jeví stabilní, neurologický deficit začíná regredovat. Během infuze se však náhle objevuje otok dolního rtu a poloviny jazyka. Nárazově jsou podány kortikoidy a antihistaminikum. Neurologický deficit se dále lepší. Pokračujeme proto k dokončení aplikace Actilyse. Ke konci se objeví i otok horního rtu a dále se prohlubuje otok jazyka. Kontrolujeme dýchací cesty, je aplikován adrenalin a *calcium gluconicum*. Nerozvíjí se obstrukce dýchacích cest a stav se začíná upravovat. Později se nicméně objevuje mírný pokles krevního tlaku. Stav je průběžně kontrolován, zda nedochází k rozvoji anafylaktického šoku. Eliminuje se antihypertenzní medikace, jsou podávány infuze k navýšení volumu. Stav se začíná stabilizovat a upravovat. Otok jazyka i rtu ustupuje, dýchání dále normální. (obr. 1 a 2) Neurologický deficit je zcela upraven. Pacientka je dále sledována na neurologickém lůžku jednotky intenzivní péče.

2. den pokračuje antikoagulační terapie enoxaparinem s. c. (Clexane) 2 × 0,4 ml. Je prováděna celková rehabilitace, ale hybnost končetin se vrátila k původnímu stavu: na horních končetinách v normě, na dolních limitace hybnosti pro

OBR. 1 A 2
Otok dolního
rtu a jazyka po
aplikaci alteplázy





polyartrózu a stav po deliberaci TEP pravé kyčle. Pacientka plně při vědomí, spolupracující.

5. den převod zpět na léčbu dabigatranem pro trvající fibrilaci síní. S ohledem na renální funkce volena opět dávka 2 × 110 mg. Kontrolní CT mozku, bez vývoje nového ischemického ložiska, a sonografie extrakraniálních mozkových tepen, je bez hemodynamicky závažné stenózy. Do týdne je možná dimise zpět do domova pro seniory. Je naplánováno doplnění ECHO srdce. Do dokumentace a diagnóz je zanesen údaj o alergii na Actilyse.

Hodnocení případu a možná poučení

Pacienty s obrazem tranzitorní ischemické ataky a iktem s tendencí ke zlepšování je třeba neurologicky akutně řešit a sledovat vývoj. Naše zkušenosti ukazují, že eventuální kolísání neurologického deficitu a tendence k opětovnému horšení je výrazně rizikovým faktorem a může se vyvinout v iktus s těžkým neurologickým deficitem, proto má intenzivní intervence při horšení stavu značný význam. Hospitalizace takového pacienta přímo na specializované jednotce neurologické intenzivní péče je jednoznačnou výhodou.

I pacient-senior pokročilejšího věku z intenzivní léčby profituje, proto pokud jsou vyloučeny kontraindikace konkrétní intenzivní léčby, měla by se tato provést.

V našem popsaném případě byla aplikace intravenózní trombolýzy dokonce možná jen po akutním vyrušení antikoagulační léčby, indikované pro fibrilaci síní, specifickým antidotem. Taková je zatím možnost jen u dabigatranu a jeho antidota idarucizumabu. Volba antikoagulace dabigatranem u této pacientky internistou či kardiologem, který tuto léčbu v minulosti zahajoval, byla tedy klíčová. Možnost podání antidota před aplikací IVT, tak jak máme tento postup nastavený pro zvláštní situace

při řešení akutní cévní mozkové příhody, byla pro pacientku zásadní a opět se ukazuje, že ani takový zásah by neměl být limitován věkem pacienta, nýbrž jedině celkovým zdravotním stavem.

Hodnocení neurologického stavu před vznikem cévní mozkové příhody by mělo být celkové, s přihlédnutím ke všem okolnostem; nelze pouze zjednodušeně vycházet s hodnotících škál. Zde se jednalo o seniorku aktivní, s dobrou kvalitou života, i když je poslední roky závislá na kompenzační pomůcce (vozíku); nikoliv však pro minulá poškození cerebrální, ale pro artrózu dolních končetin.

Složitost celého případu byla nakonec završena nezvyklou komplikací – alergickou reakcí na Actilyse. Pacientka přitom žádnou alergickou anamnézu neměla a riziko zde nebylo patrné. Nicméně i tato komplikace se na neurologické JIP terapeuticky zvládla a nebylo nutné předčasně ukončovat aplikaci léku. I tyto komplikace lze tedy v takto vysokém věku efektivně řešit.

Za 15 let, co na našem pracovišti provádíme intravenózní trombolýzu (tj. cca 300–500 podaných preparátů Actilyse), jsme zaznamenali jen menší alergické reakce, než byla tato. Zajímavé

bylo, že se jednalo vždy o projevy v podobě otoku oblasti rtů a jazyka. Za celé uvedené období šlo asi o 5 případů.

Pacientka byla po této příhodě indikovaná zpět k užívání dabigatranu. Toto je patrně nejlepší řešení – v případě eventuální další recidivy by bylo možné opět použít antidotum. Záznam o alergii na Actilyse dle nás do budoucna neznemožňuje tuto terapii v případě potřeby opět podat. Bude však možné před podáním provést opatření ke zvládnutí komplikací (např. příprava s antihistaminikem a kortikoidy).

Nejdůležitější je, že pacientka se vrací po 8 dnech z nemocnice bez jakýchkoliv nových následků ke svému skromnému, ale spokojenému životu.

**Pacienty
s obrazem
tranzitorní
ischemické ataky
a iktem s tendencí
ke zlepšování je
třeba neurologicky
akutně řešit
a sledovat vývoj.**

Jak se léčila mrtvice v 19. století



MUDr. Martin Polák

Interní oddělení, Klaudiánova nemocnice, Mladá Boleslav

Cévní mozková příhoda zdaleka není novým onemocněním. Poprvé byla popsána již 400 let před naším letopočtem Hippokratesem a následně pak Galénem ve 2. století našeho letopočtu. Ti příhodu nazývali apoplexií, tedy mrtvicí, a popsali vztah mezi ní a hemiplegií způsobenou změnami v kontralaterální hemisféře. V dalších stoletích se postupně zpřesňovala etiologie mrtvice, zásadní obrat v diagnostice však nastal až s nástupem moderních vyšetřovacích metod jako CT, MRI ad. Co se týká terapie mrtvice, ta byla po mnoho století zaměřena hlavně na klid a spíše symptomatickou terapii. Teprve v 90. letech 20. století se objevují první studie zabývající se

kauzální léčbou. Zásadních změn doznala terapie teprve v 21. století s použitím r-tPA a možností intervenční terapie.

Jsou lidé, kteří si nesou na svět zvláštní náchylnost k mrtvici...

Jak se k mrtvici stavěli naši kolegové na konci 19. a začátkem 20. století, ukazuje následující text: „Nejčastější ze všech onemocnění mozku má svůj výraz v mrtvici. Záleží v krvácení do mozku a má svou příčinu vždy v onemocnění malých mozkových tepen. Proto se mrtvice dostavuje nejčastěji u takových lidí, kteří trpí zkonatěním tepen, a hlavně





mozkových tepen. Proto je mrtvice spjata s pozdějším věkem asi kolem 50 let a zasahuje častěji muže než ženy, poněvadž oni jsou vystaveni více škodlivinám. Ale i jinou cestou může nastati poškození cév zánětlivými změnami a zvrhnutím (degenerací), přičemž hraje velkou úlohu syfilis, rovněž alkohol. Jsou lidé, kteří si nesou na svět zvláštní náchylnost k mrtvici. Jsou nápadní stavbou těla. Jsou to tělnatější osoby se širokou hrudí, krátkým tlustým krkem, kulatým, červeným obličejem, lidé, kteří milují dobré jídlo a pití.

Silné stoupnutí krevního tlaku může vyvolati i při normálních cévách jejich roztržení. Takový zvýšený tlak bývá při těžkých zánětech ledvin, zvláště při svráštělé ledvině. Pak nedá na sebe dlouho čekati onemocnění malých mozkových tepen a obě onemocnění způsobí společně krvácení do mozku. Patří tedy ke vzniku mrtvice vždy onemocnění malých mozkových tepen s vysokým krevním tlakem. Je-li pak některá céva zvláště křehká, může klásti odpor krevnímu proudu. Pukne a krev se vyleje do sousední mozkové tkáně. Tímto momentem přichází mozková mrtvice. Náhle, při hojném jídle, při studené lázni, při pitce nebo při prudkém rozčilení bývá pacient zdánlivě uprostřed zdraví překvapen mrtvicí. Sklesne, je v bezvědomí. Obličej je nápadně fialový, tep napjatý a plný a je většinou poněkud zpomalený, rovněž dýchání je hluboké, hlučné a chrápavé. Tváře i rty visí chabě dolů a bývají při vdechu vtahovány, při výdechu se zase vydouvají. Všechny údy neb jen údy polovice těla visí chabě, ochrnuty. Často předchází mrtvici doba, v níž se pacient necítí dobře. Tato předzvěst záleží v bolestech hlavy, v závratí, hučení v uších, mžítkách před očima a v jakési všeobecné skleslosti. Někdy může po popsáných předzvěstech nastati krvácení zcela pomalu a zjevit se úplně po mnoha hodinách. Průběh mrtvice se utváří různě,

přijde totiž na to, zda krvácení bylo velké a kde toto se stalo. V těžkých případech může v nejkratší době nastati smrt a dlužno se domnívati, že pak krvácení zasáhlo i prodlouženou míchu. Mnohem častěji však se utváří průběh příznivěji. Krvácení se brzy zastaví, krevní výron se vstřebá a tlak v mozku povolí. Pak se nemocný poněáhu zotaví a vědomí se pomalu navrácí.

Nyní teprve se může viděti, jak je velká způsobená škoda. Tělo bývá napolovic ochrnuté. V obličejí se dá poznati zřetelná obrna tím, že vrásky jsou setřené, a koutek visí dolů. Též jazyk uhýbá při vypláznutí k ochrnuté straně. Proto bývá též řeč poněkud nezřetelná. Ruka a noha padají zase chabě dolů, jakmile se zvednou do výše. Vznikají křečovité stažení svalů, zvláště ohybačů paží a natahovačů neb ohybačů nohou. Ochrnutá strana se pociťuje studenější a je modravě zbarvená. Poruchy řeči se ve většině případů zcela upravují. Zvláštní duševní změna děje se s těmito nemocnými v příštích letech. Bývají tupí, paměti ubývá, často jsou neklidní a vzrušení, jsou nakloněni k pláči nebo smíchu bez zvláštního důvodu. Mrtvice může se v příštích letech několikrát opakovati."

I v 19. století již lékaři věděli, že prevence je pro předcházení onemocnění důležitou součástí léčení i takového onemocnění, jakým je CMP.

Čtenář sám může posoudit, jak dokonalý popis cévní mozkové příhody díky pozorovacím schopnostem našich předků můžeme dnes číst. Je zde také vidět, jak velký pokrok v diagnostice, a především popsání etiologie nastal do dnešní doby – dnes víme, že většina CMP je ischemické povahy, nikoliv hemoragické; víme také, že velkým rizikem pro vznik CMP je fibrilace síní, a tedy kardioembolizační příčina.

Pouštění žilou, klystýr, slatinné lázně...

Podíváme-li se na léčebné možnosti koncem 19. století, pak z následujícího textu pochopíme, že byly velmi omezené: „Léčení spočívá především



v odstranění tlumící části oděvu, jako vázanky, límce, korsetu atd. Uložíme pacienta se zvýšenou horní polovinou těla zcela opatrně, aniž s ním otřásáme, zatemníme pokoj, a jakmile je vzduch v místnosti příliš teplý nebo spotřebovaný, vyvětráme. Pak se mu položí až do příchodu lékaře na hlavu vak s ledem. Hlava se položí na ochrnutou stranu a vak s ledem pak na druhou stranu hlavy. Je-li obličej nemocného silně červený, je nutné pustit žílu. Je-li však nemocný bledý a hubený, doporučují se spíše prostředky povzbuzující. Není-li přítomná porucha polykání, podává se projímadlo, což vše slouží k odvedení krve. Nemůže-li nemocný polykat, dává se opatrně opakovaně klyzma. Velké pozornosti vyžaduje vyprázdnění měchýře. Nemůže-li se nemocný vymočit, pak se musí občas vyprázdnit katétrem. Je třeba bojovat proti proleženinám mazáním kříže a zad kafrovým lihem. Po několika (4–6) týdnech začne se s masáží ochrnutých svalů a s prováděním pasivních pohybů. Jako pozdní léčba se doporučuje léčba elektrická a střídavě s ní užívání vlažných slatinných lázní, jež je možné provádět doma. Jmenovaná opatření musí přesně odpovídati jednotlivým případům, jinak může být škoda větší než užitek.“

Shrneme-li tedy způsob léčby, pak jediným invazivním prostředkem byla venepunkce. Velmi oblíbenou léčebnou metodou bylo klyzma – to dokládá i román „Osudy dobrého vojáka Švejka za světové války“, kde byl na vše ordinován klystýr a výplach žaludku. Na druhou stranu pacienti byli léčeni v domácím prostředí a léčba byla vždy individualizovaná s důrazem na prevenci proleženin a rehabilitaci, samozřejmě z dnešního pohledu primitivní. Musím tedy konstatovat, že naše současné léčebné možnosti jsou již podstatně širší a mnohdy vrací pacienta do běžného života.

Zjednatí si věku přiměřený stav vnitřního klidu...

I na konci 19. století již naši předci doporučovali prevenci mrtvice: „Má-li kdo zkonatění tepen, musí se především chránit věcí, které jsou s to zvýšit krevní tlak: alkoholu, hojného jídla, tělesných



a duševních námah, prudkých hnutí mysli. Kromě toho musí pečovat o pravidelnou stolici. Podař-li se zjednatí si věku přiměřený stav duševní rovnováhy a vnitřního klidu, rozdělit život v rozumné střídání práce a odpočinku, pak se nejučinněji vyvarujeme mrtvici. Životospřávu nutno zavést podle směrnic pro zkonatění tepen.“

Jak tedy může čtenář vidět, i v 19. století již lékaři věděli, že prevence je pro předcházení onemocnění důležitou součástí léčení i takového onemocnění, jakým je CMP.

Věřím, že tento drobný historický exkurz do diagnostiky a léčby CMP čtenáře nejen zaujal a pobavil, ale též inspiroval k malému zamyšlení.

Riziko CMP dle skóre CHA₂DS₂-VASc



Kritéria CHA ₂ DS ₂ -VASc	Skóre
Congestive heart failure / left ventricular dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 years	2
Diabetes mellitus	1
Stroke / transient ischaemic attack / thromboembolism	2
Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)	1
Age 65–74 years	1
Sex category (i.e. female gender)	1

Pozn.: C = městnavé srdeční selhání nebo dysfunkce levé komory; H = hypertenze; A = věk ≥ 75 let; D = diabetes mellitus; S = předchozí ischemická CMP, tranzitorní ischemická ataka nebo projevy tromboembolismu; V = cévní onemocnění (předchozí infarkt myokardu, ischemická choroba dolních končetin nebo aortální plát); A = věk 65–74 let; S = ženské pohlaví.

Celkové skóre	N	Adjustovaný výskyt CMP (%/rok)*
0	1	0,0
1	422	1,3
2	1230	2,2
3	1730	3,2
4	1718	4,0
5	1159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

Pozn.: *Upraveno na užívání warfarinu. Teoretický výskyt bez léčby, předpokládající, že warfarin snižuje riziko CMP o 64 %, podle Hart RG et al., 2007.

Lip G et al. *Chest* 2010; 137: 263–272; Lip G et al. *Stroke* 2010; 41: 2731–2738;
ESC guidelines: Camm J et al. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429;
Hart RG et al. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.

VAŠE PŘEDVÍDAVOST, JEHO BUDOUCNOST.

PRVNÍ PERORÁLNÍ
ANTIKOAGULANS SE
SPECIFICKÝM ANTIDOTEM¹

PRADAXA®



Bezpečnostní profil
ověřený reálnou praxí²⁻¹³



Bezpečnost ještě
možností okamžitého zvrácení
účinku¹

Pradaxa®
dabigatran-etexilát

Praxbind®
idarucizumab

Closing the Circle

1. Praxbind® Souhrn údajů o přípravku. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010;363(19):1875-1876. 4. Connolly SJ et al. Circulation. 2013;128(3):237-243. 5. Deitelbein S et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(3):573-582. 6. Graham DJ et al. Circulation. 2015;131(2):157-164. 7. Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(7):650-656. 8. Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(4):329-336. 9. Laufferburger JC et al. J Am Heart Assoc. 2015;4(4):e001798. 10. Poster prezentovaný na kongresu ESC 29. 8.-2. 9. 2015 v Londýně. 11. Seeger JD et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-13. (Epub před tiskem). 12. Tepper P et al. Prezentováno na kongresu ESC. 30. 8. 2015 v Londýně. 13. Villines TC et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-9. (Epub před tiskem).

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Zkrácená informace o přípravku Pradaxa 150 mg tvrdé tablety, Pradaxa 110 mg tvrdé tablety

Složení: Jedna tvrdá tableta obsahuje 110/150 mg dabigatranu etexilátum. **Indikace:** Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory jako je cévní mozková příhoda nebo tranzitní ischemická ataka (TIA) v anamnéze, věk ≥ 75 let, srdeční selhání (NYHA třída \geq II), diabetes mellitus, hypertenze (SPAF). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání:** SPAF: Doporučená denní dávka je 300 mg (1 tob. po 150 mg 2 x denně). Léčba musí být dlouhodobá. DVT/PE: Doporučená denní dávka je 300 mg (1 tob. po 150 mg 2x denně) po léčbě parenterálními antikoagulanty \geq 5 dní. Délka léčby je individuální po posouzení přínosu vs rizika léčby. Tobolku polykat celou, neolvírat, protože tím může být zvýšeno riziko krvácení. Dávka 220 mg (1 tob. po 110 mg 2x denně) – věk 80 let a vyšší, současně užívání verapamilu. Po následující pacienty by měla být zvolena denní dávka přípravku 300 mg nebo 220 mg dle individuálního posouzení rizika tromboembolie nebo rizika krvácení: věk 75-80 let; stří. těžká porucha funkce ledvin; gastritida, ezofagitida nebo gastroezofageální reflux; ostatní se zvýšeným rizikem krvácení. Funkce ledvin by měla být zhodnocena výpočtem CrCl před zahájením léčby, aby byli vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCl $<$ 30 ml/min). U pacientů léčených přípravkem Pradaxa by měla být funkce ledvin posouzena nejméně 1x ročně nebo častěji podle potřeby.

***Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku přípravku; těžká porucha funkce ledvin (CrCl $<$ 30 ml/min); klinicky významné aktivní krvácení; organické léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory závažného krvácení. Mohou to být nedávne gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávne poranění mozku nebo páteře, nedávne chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávne intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinnální či intracerebrální cévní anómálie; souběžná léčba jinými antikoagulanty např. nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin, deriváty heparinu, perorální antikoagulační kromě zvláštních situací, kdy dochází ke změně antikoagulační léčby nebo je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálních žilních nebo arteriálních katetrů; porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění ovlivňující přejít; souběžná léčba systémově podávanými ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru, *umělá náhrada srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu. **Zvláštní upozornění:** Nedoporučuje se podávat pacientům s dvojnásobným zvýšením hodnot Jaterních testů nad horní hranici normy. Dabigatran 150 mg 2x denně byl spojen s vyšším výskytem závažných gastrointestinálních krvácení. Pozorováno u pacientů 75 let a starších. K prevenci možno podat PPI. Opětne podávat u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Faktory zvyšující riziko krvácení: věk ≥ 75 l., CrCl 30-50 ml/min., současně podávání inhibitorů glykoproteinu P (např. amiodaronu, chinidinu, verapamilu), hmotnost $<$ 50 kg, ASA, klopidogrel, *tikagrelor, NSAID, SSRI, SNRI, jiné léky ovlivňující hemostázu, poruchy koagulace, trombocytopenie, poruchy funkce trombocytů, nedávne chirurgické, závažné zranění, bakteriální endokarditida. Akutní chirurgický a jiný výkon: léčbu dočasně přerušit; pokud je to možné, výkon odložit nejméně o 12 hod. Nedoporučuje se podávat u pacientů podstupujících anestezii s kooperacím ponecháním epidurálně zavedeného katetru. **Interakce:** Nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin a deriváty heparinu, (fondaparinux, desirudin), trombololytika, antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulační, léky ovlivňující agregaci krevních destiček (GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfinpyrazon) – žádné nebo omezené zkušnosti a může být zvýšeno riziko krvácení. Současné podávání ASA, klopidogrel, NSAID zvyšuje riziko krvácení. Dabigatran etexilát a dabigatran nejsou metabolizovány v systému cytochromu P450, proto nejsou předpokládány související lékové interakce. Inhibitory glykoproteinu P: amiodaron, verapamil, chinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin a tikagrelor – pečlivě sledování, k identifikaci zvýšeného rizika krvácení možno použít aPTT a dTT testy. Vyhnout se současnému podávání se silnými induktory glykoproteinu P (řezalka řecká, karbamazepin, rifampicin). **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášeným je krvácení. Hlášeny jako časté: anémie, bolest břicha, průjem, nauzea (SPAF); epistaxe, dyspepsie, gastrointestinální krvácení, kožní krvácení, urogenitální krvácení (SPAF, DVT/PE); rektální krvácení (DVT/PE). **Zvláštní upozornění:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 14. 5. 2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo **Registrační č.:** Pradaxa 110 mg EU/1/08/442/005-007; Pradaxa 150 mg EU/1/08/442/011. Přípravek schválen i v indikaci Primární prevence žilních tromboembolií u dospělých pacientů po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. SPC přípravku.

Zkrácená informace o přípravku Praxbind 2,5 g/50 ml injekční/infuzní roztok

Složení: 1 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje idarucizumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje idarucizumabum 2,5 g v 50 ml. **Léková forma:** Injekční/infuzní roztok **Indikace:** Specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu. Je indikován u dospělých pacientů léčených přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky: při naléhavých chirurgických/urgentních výkonech, při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení. **Dávkování a způsob podání:** Omezeno pouze pro použití v nemocnici. Doporučená dávka je 5 g (2 x 2,5 g/50 ml). Podání druhé 5 g dávky lze zvážit v situacích: rekurence klinicky významného krvácení spolu s prodloužením doby srážení krve; pokud by potenciální obnovení krvácení bylo život ohrožující a zjištěl se prodloužená doba srážení krve; pokud pacienti vyžadují další naléhavý chirurgický/urgentní výkon a vykazují prodlouženou dobu srážení krve. Relevantními koagulačními parametry jsou aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), diluovaný trombinový čas (dTT) nebo ekarinový koagulační čas (ECT). Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) se podává intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každá v délce 5 až 10 minut, nebo jako bolusová injekce. Pacienti s poruchou funkce ledvin, jater nebo ve věku ≥ 65 let nevyžadují žádnou úpravu dávky. Léčbu přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) lze znovu zahájit 24 hod. po podání přípravku Praxbind, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy. Po podání přípravku lze kdykoli zahájit jinou antitrombotickou terapií (např. nízkomolekulární heparin), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy. **Kontraindikace:** Žádné **Zvláštní upozornění:** Idarucizumab neuzrší účinky jiných antikoagulantů, lze kombinovat se standardními podpůrnými opatřeními. Obsahuje 4g sorbitolu, nízká léčba přípravkem Praxbind se u pacientů s hereditární intolerancí fruktózy musí zvážit oproti potenciálnímu přínosu léčby. Způsobuje přechodnou proteinurii jako fyziologickou reakci na nadbytek bílkovin procházejících ledvinami. Proteinurie nesvědčí o poškození ledvin. **Interakce:** Klinicky relevantní interakce s jinými léčivými přípravky se považují za nepravděpodobné. **Nežádoucí účinky:** Žádné nebyly zjištěny. **Zvláštní opatření pro uchování:** V chladničce (2 °C – 8 °C); v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem, po otevření injekční lahvičky stabilita prokázána na dobu 6 hodin při pokojové teplotě. Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu až 48 hodin, v původním obalu, chráněnou před světlem. Roztok nemá být vystaven světlu po dobu delší než 6 hodin. **Datum poslední revize textu:** 24. 8. 2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo **Registrační č.:** EU/1/15/1056/001 **Výdej pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek Praxbind je hrazen z veřejného zdravotního pojištění jako nemocniční léčivý přípravek na základě zařazení do seznamu NLéky (VZP) a NHPV (SZP). Před podáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.**

BOJUJEME PROTI MOZKOVÉ MRTVICI

NADAČNÍ
FOND



ČAS JE!
MOZEK



POKLES KOUTKU



OCHRNUTÍ KONČETIN



PORUCHA ŘEČI

PŘIDEJTE SE K NÁM!



Roadshow v nemocnicích
Finanční podpora pacientům

Charitativní běhy



On-line školení
Osvěta v médiích

