

AKTUÁLNÍ POHLED NA MOŽNOSTI PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ PREVENCE ISCHEMICKÝCH CÉVNÍCH MOZKOVÝCH PŘÍHOD

V. Rohan, J. Polívka, P. Ševčík, J. Polívka jr.

Souhrn

Léčba a prevence ischemických cévních mozkových příhod jsou předmětem intenzivního medicínského výzkumu, na jehož základě jsou s určitým zpožděním modifikovány i doporučené léčebné postupy sloužící jako opora pro klinickou praxi. Toto sdělení přináší přehled aktuálních informací na poli prevence ischemických cévních mozkových příhod, které by měly být zohledněny v klinickém rozhodování ještě před začleněním do oficiálních doporučených postupů. Shrnuje aktuální informace především v oblasti kardioembolických iktů, užití nových antikoagulancií a přístupu ke karotickým stenózám na podkladě výsledků klinických studií v primární i sekundární prevenci cévních mozkových příhod.

Klíčová slova

ischemické cévní mozkové příhody – primární prevence – sekundární prevence – antikoagulační léčba – protidestičková léčba

Abstract

Current approach to the options of primary and secondary prevention of ischemic cerebrovascular accident. The treatment and prevention of ischemic cerebrovascular accidents are subject to intensive medical research based on which the recommended treatment procedures used as a support in clinical practice are modified with a certain delay. This paper provides an overview of current information about the prevention of cerebrovascular accidents, which should have been reflected in the clinical decision-making before incorporation into the official recommended procedures. It summarizes the latest information primarily regarding cardioembolic strokes, use of new anticoagulants, and an approach to carotid stenoses based on the results of clinical trials in primary and secondary prevention of cerebrovascular accidents..

Keywords

ischemic stroke – primary prevention – secondary prevention – anticoagulation therapy – antiplatelet therapy

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou jednou z hlavních příčin morbidity a mortality zejména v rozvinutých zemích. Ischemické CMP představují 85–90 % všech CMP. I přes pokroky v prevenci lze předpokládat, že v souvislosti se stárnutím populace bude trend v prevalenci a incidenci CMP vzrůstající [1]. Byla vypracována řada doporučení pro léčbu a prevenci ischemických CMP a tranzitorních ischemických atak (TIA). Zatím poslední dosud platná doporučení České neurologické společnosti pocházejí z roku 2008 [2]. Doporučení European Stroke Organization (ESO) rovněž z roku 2008 (doplňena 2009) [3] po-

drobně rozebírají danou problematiku. Jejich zkrácená verze byla publikována i v časopise *Neurologie pro praxi* [4]. Vzhledem k tomu, že od té doby došlo na tomto poli k dalšímu vývoji, přináší toto sdělení aktualizovaný pohled na problematiku.

Primární prevence

Cílem primární prevence je snížení rizika CMP u dosud asymptomatických osob. Je zaměřena na ovlivnění a léčbu známých rizikových faktorů, jako je arteriální hypertenze (AH), diabetes mellitus (DM) či porucha metabolismu tuků. Zahájení a intenzita léčeb-

ných opatření závisí na stanovení celkového kardiovaskulárního rizika (CVR). U asymptomatických jedinců se k jeho stanovení používá nomogramů vycházejících z projektu The Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) [5] hodnotících věk, pohlaví, hodnotu systolického krevního tlaku (STK), kuřácké návyky a hodnotu celkového cholesterolu. Hodnota > 5 % je považována za vysoké riziko (pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech). U symptomatických jedinců s již manifestním onemocněním kardiovaskulárním, diabetem 2. typu, případně 1. typu s mikroalbuminurií nebo chronickým onemocněním ledvin se jedná o riziko vysoké (≥ 5 %) nebo při kombinaci faktorů riziko velmi vysoké (≥ 10). Důraz je kladen primárně na nefarmakologické postupy a úpravu životního stylu ve smyslu zdravé výživy se zvýšením podílu zeleniny a ovoce, omezením soli, dále na zvýšení pravidelné aerobní fyzické aktivity, redukci zvýšené tělesné hmotnosti, omezení konzumace alkoholu a zanechání kouření [2–5].

Arteriální hypertenze

V případě AH, která je prokázaným nezávislým rizikovým faktorem, trvá doporučení korekce STK na hodnoty systoly < 140 mm Hg s výjimkou starších pacientů do 80 let věku, kde byl prokázán prospěch při snížení STK ≥ 160 na hodnoty 150–140 mm Hg. U pacientů starších 80 let nutno postupovat individuálně v závislosti na fyzickém a psychickém stavu. Prospěch korekce hodnot STK < 140 mm Hg nebyl prokázán. Je indikována cílová hodnota dia-

stoly < 90 mm Hg, u diabetiků < 85 mm Hg. U pacientů s nízkým rizikem začínáme primárně nefarmakologickými postupy, v případě nasazení antihypertenzní terapie nutno hodnoty krevního tlaku snižovat postupně. Volba antihypertenziv závisí na věku a komorbiditách pacienta, u pacientů vyššího věku (> 80 let) se volí blokátory kalciových kanálů nebo thiazidová diuretika [6,7].

Diabetes mellitus

U pacientů s DM je kromě kontroly glykemie kladen vyšší důraz na kontrolu TK s cílovou hodnotou < 140/80 mm Hg, v léčbě jsou preferovány inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu nebo antagonisté angiotenzinových receptorů [6,7]. Současná hypercholesterolemie by měla být korigována již při hodnotách LDL-cholesterolu (LDL-C) > 3,0 mmol/l primárně pomocí statinů [7,9].

Dyslipidemie

Dyslipidemie jako další rizikový faktor by měla být korigována v primární prevenci s ohledem na celkové kardiovaskulární riziko. Léčebným cílem je ovlivnění hodnoty LDL-C úpravou životního stylu, případně léčbou statiny (tab. 1) [7].

Fibrilace síní

Doporučení pro prevenci CMP u pacientů s fibrilací síní (FS) doznala v souvislosti se zavedením nových perorálních antikoagulačních (NPA) a dostupností dat od pacientů s implantovanými přístroji nejvýznamnější vývoj [11]. U pacientů s nevalvulární FS byla přehodnocena stratifikace rizika CMP reflektující hlavní a vedlejší klinicky relevantní rizikové faktory za použití CHA₂DS₂-VASc (tab. 1). Antitrombotická léčba není doporučována pacientům s FS bez dalších rizikových faktorů ve věku < 65 let bez ohledu na pohlaví. Pacienti s těžkou renální insuficiencí mají rovněž vysoké riziko CMP, ale zároveň vysoké riziko smrti, koronárních příhod a krvá-

cení, proto byli vyloučeni z klinických studií. Hodnocení prospěchu antitrombotické léčby je zde proto obtížné a není v uvedeném skóre zařazeno. Přínos antitrombotické léčby v prevenci CMP musí převýšit riziko závažného krvácení, zejména intracerebrálního krvácení (ICH), nejobávanější komplikace této léčby. Jeho stratifikace je možná pomocí HAS-BLED skóre (tab. 2), které dobře koreluje s rizikem ICH [12]. Zajímavým poznatkem je to, že u pacientů léčených ASA je riziko ICH a velkých krvácení při stejném HAS-BLED skóre podobné [13]. U všech pacientů s FS je tedy doporučováno formální stanovení rizika krvácení. Při HAS-BLED ≥ 3 je nutná opatrnost, nejedná se ale o vylučující kritérium z léčby PA, neboť i u pacientů s vysokým HAS-BLED skóre převyšuje benefit antikoagulační léčby nad rizikem krvácení [14]. Je však nutná maximální kompenzace potenciálně reverzibilních rizikových faktorů krvácení jako nekontrolovaná arteriální hypertenze, současně užívání ASA nebo nesteroidních antiinfektiv. V prevenci CMP u pacientů s nevalvulární fibrilací síní by měla být ASA podávána pouze těm pacientům, kteří jakoukoli formu léčby PA odmítají [11].

Nová perorální antikoagulační

Do roku 2012 byly jedinou možností PA léčby pacientů s FS antagonisté vitamínu K (VKA) převážně v podobě warfarinu s úpravou dávkování v rozmezí INR 2–3. V roce 2012 na základě úspěšných klinických studií prokazujících noninferioritu ve srovnání s warfarinem v primární a sekundární prevenci CMP a periferních embolizací u pacientů s nevalvulární FS – RE-LY [15], ROCKET-AF [16], ARISTOTLE [17] byla schválena nová perorální antikoagulační (NPA) – nejdříve dabigatran jakožto přímý inhibitor trombinu, z přímých inhibitorů faktoru Xa pak rivaroxaban a apixaban, ve stadiu klinických zkoušek je edoxaban [18]. U všech dosud zkoušených NPA byla v klinických studiích prokázána non-

ninferiorita ve srovnání s warfarinem s lepší bezpečností a snížením rizika ICH. To vedlo i k aktualizaci Doporučení pro management FS Evropské kardiologické společnosti [11] a recentně i České kardiologické společnosti JEP [19], kdy jsou NPA u většiny pacientů s nevalvulární FS považována za vhodnější. Protože jsou zkušenosti s NPA zatím omezené, doporučuje se striktní dodržování schválených indikací a pečlivý postmarketinový dohled. Vzhledem k tomu, že není přímá srovnávací studie mezi jednotlivými NPA a nepřímé srovnávací analýzy nesvědčí pro zásadní rozdíly v účinnosti, nelze učinit závěr o preferenci jednotlivého NPA [20]. Výhodou NPA oproti warfarinu je fixní dávkování bez nutnosti pravidelné monitorace antikoagulační aktivity. Je však nutno zohlednit při volbě dávky věk a renální funkce pacienta. Další výhodou je nižší množství klinicky významných lékových interakcí. Důležitým aspektem je krátký poločas s rychlým nástupem a poklesem účinku vyžadující pečlivé dodržování léčby, neboť při vynechání více než jedné dávky léku je antikoagulační efekt nedostatečný. Zvláště u dabigatranu je nutné monitorování renálních parametrů, které se mohou u polymorbidních pacientů rychle změnit např. v průběhu infekčního onemocnění [21]. Na rozdíl od warfarinu není pro NPA použitelný žádný hemokoagulační test, který by jednoznačně kvantifikoval antikoagulační účinek. Lze použít nespecifické antikoagulační testy jako aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT), specifičtější je trombinový čas, kalibrováný test inhibitoru trombinu (Hemoclot) nebo ekarinový test u dabigatranu, dále protrombinový čas (PT), případně stanovení anti Xa u inhibitorů Xa. Tyto testy však slouží spíše ke zjištění přítomnosti medikace, nelze je spolehlivě použít k odhadu antikoagulačního účinku NPA. Žádné z NPA nemá zatím specifické antidotum, k rychlé úpravě koagulace v případě závažného krvácení lze použít kromě krevních derivátů specifické prokoagulační reverzní látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-FVIIa). V případě dabigatranu lze ještě zvážit použití hemodialýzy, praktické zkušenosti jsou ale dosud omezené [22].

Jiná srdeční onemocnění

Antikoagulační léčba warfarinem v primární i sekundární prevenci CMP je indikována při

Tab. 1. Doporučené cílové léčebné hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C).

| Kardiovaskulární riziko | Cílová hodnota LDL-C |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| velmi vysoké (manifestní kardiovaskulární onemocnění nebo DM 2. typu nebo DM 1. typu s orgánovým postižením nebo střední až těžké postižení ledvin nebo vypočtené kardiovaskulární skóre ≥ 10 %) | < 1,8 mmol/l a/ nebo ≥ 50 % redukce LDL-C |
| vysoké (výrazně zvýšený jednotlivý rizikový faktor nebo vypočtené kardiovaskulární skóre 5–10 %) | < 2,5 mmol/l |
| střední (kardiovaskulární skóre 1–5 %) | < 3 mmol/l |

mechanické náhradě srdeční chlopně (INR 2,5–3,5), při přítomnosti intraventrikulárního trombu, mobilního trombu v ascendentní aortě, při dilatační kardiomyopatii zvláště u pacientů do 60 let věku [23], myxomu levé síně a u mitrální stenózy po jakékoli předchozí embolizační příhodě (INR 2–3).

Asymptomatická stenóza vnitřní krkavice

Aterosklerotická stenóza extrakraniální části vnitřní krkavice (ICA) je spojena se zvýšeným rizikem CMP [24]. Riziko progresu asymptomatické stenózy stoupá s časem v závislosti na přítomnosti dalších rizikových faktorů jako kouření, arteriální hypertenze, DM, stupeň stenózy, složení plátu a kontralaterální postižení ICA [25]. Riziko ipsilaterální CMP pacientů s asymptomatickou stenózou ICA se v závislosti na tíži stenózy a studované populaci při krátkodobém sledování pohybuje mezi 1 a 3 % [24]. Vzhledem k tomu, že došlo k výraznému pokroku v konzervativní i intervenční léčbě, nejsou zatím k dispozici validní data posuzující přesněji reálné riziko asymptomatické stenózy ICA srovnávající tyto odlišné léčebné postupy. V desetiletém sledování pacientů ze studie ACST [26] CEA redukovala riziko iktu včetně peroperačních iktů na 13,4 % oproti 17,9 % u pacientů s odloženým výkonem nebo léčených konzervativně. Interpretaci výsledků však může ovlivnit fakt, že 80 % pacientů studie nebylo léčeno statiny. Pokud jde o srovnání karotické endarterektomie (CEA) a stentingu (CAS), je zatím poslední rozsáhlá studie CREST [27] srovnávající tyto dva postupy u symptomatických i asymptomatických pacientů s významnou stenózou ICA. Při střední době sledování 2,5 roku bylo sledováno čtyřleté riziko kompozitního cíle (CMP, infarkt myokardu nebo smrt) téměř stejné u CAS i CEA (7,2 % a 6,8 %) bez ohledu na věk nebo klinickou manifestaci stenózy. Překvapivě více profitovali z CEA pacienti starší 70 let, naopak pacienti mladší 70 let více profitovali z CAS. Riziko CMP nebo smrti bylo 6,4 % u CAS a 4,7 % u CEA, kdy se rozdíl blížil významnosti pouze u asymptomatických pacientů. Významné byly pouze rozdíly v periprocedurálních komplikacích, kdy u CAS bylo vyšší riziko CMP (4,1 vs 2,3 %), u CEA naopak převyšovalo riziko infarktu myokardu (1,1 vs 2,3 %). V dalším období bylo riziko podobné (2,0 vs 2,4 %). Výsledky této studie tedy nijak zásadně nemění stávající doporučení, že v případě významné asymptomatické

Tab. 2. CHA₂DS₂-VASc skóre [45].

| Rizikový faktor | Skóre |
|----------------------------------------------------------------|-------|
| C congestive heart failure – městnavé srdeční selhání | 1 |
| H hypertension – arteriální hypertenze | 1 |
| A2 age – věk ≥ 75 let | 2 |
| D diabetes mellitus | 1 |
| S2 stroke – CMP/TIA v anamnéze | 2 |
| V vascular disease – infarkt myokardu/periferní onemocnění cév | 1 |
| A age – věk 65–74 let | 1 |
| Sc sex category – ženské pohlaví | 1 |

stenózy ICA (60–90 %) dle North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) je indikována intenzivní medikamentózní léčba rizikových faktorů (DM, arteriální hypertenze, dyslipidemie). CEA je indikována pouze u pacientů s vysokým rizikem iktu (muži, stenóza > 80 %, charakter plátu), s předpokládaným přežitím > 5 let, provedení výkonu v centrech, kde je operační riziko < 3 %. Je indikováno podávání ASA před a po CEA. U asymptomatických osob není provedení CAS indikováno.

Sekundární prevence

Sekundární prevence s cílem snížení rizika výskytu další ischemické CMP musí vycházet z etiologie proběhlé ischemické CMP a zohledňovat i přítomnost případných dalších rizikových faktorů. Skládá se z optimální kompenzace vaskulárních rizikových faktorů – arteriální hypertenze, hyperlipidemie a diabetu, protidestičkové nebo antikoagulační léčby, případně v indikovaných případech z použití intervenční léčby operační nebo endovaskulární. Nedílnou součástí jsou režimová opatření s důrazem na přiměřenou fyzickou aktivitu, redukci zvýšené tělesné hmotnosti, dostatečnou hydrataci, úpravu stravovacích návyků, abstinenci kouření a redukci nadměrné konzumace alkoholu [2,3].

Cévní rizikové faktory

V rámci optimalizace cévních rizikových faktorů je indikována po odeznění akutní fáze iktu antihypertenzní léčba s korekcí TK do normální hodnoty. Její výše však musí být individualizována s ohledem na možné hemodynamické konsekvence např. u pacientů s bilaterální stenózou přívodných mozkových tepen nebo kmene mozkové cévy. Naopak u pacientů s postižením malých tepen se zdá výhodné snižování hodnot tlaku i pod hranici 130 mmHg STK [28]. Je indikována individualizovaná léčba DM stejně jako v primární prevenci. U nekardiogenních iktů též léčba statiny s cílovou hodnotou LDL < 2,5, u velmi rizikových < 1,81 mmol/l [9]. U pacientů s poruchami dýchání ve spánku je doporučována léčba respirátory s kontinuálním pozitivním tlakem v dýchacích cestách [29].

Aterotrombotické CMP

V případě sekundární prevence aterotrombotického (nekardiembolického) iktu je ve většině případů indikována protidestičková léčba. Dle doporučení ESO by měla být podávána ASA v kombinaci s dipyridamolem (25/200 mg 2× denně) nebo samotný klopidogrel (75 mg/den), alternativně jako ekonomická varianta ASA samostatně (75–325 mg/den). ASA je z důvodu součas-

Tab. 3. HAS-BLED skóre [12].

| Rizikový faktor | Skóre |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| H hypertension – hypertenze (nekontrolovaná, >160 mm Hg systoly) | 1 |
| A abnormal renal or liver function – abnormální renální funkce (dialýza transplantace, Cr >200 μmol/L) nebo jaterní funkce (cirhóza, bilirubin >2× normy, AST/ALT/AP >3× normy) | 1–2 |
| S stroke – CMP v anamnéze, zvláště lakunární | 1 |
| B bleeding – krvácení v anamnéze nebo hemoragická diatéza, anemie | 1 |
| L labilní INR – nestabilní nebo vysoké INR | 1 |
| E elderly – věk ≥ 65 let | 1 |
| D drugs or alcohol – protidestičkové léky, nesteroidní antiflogistika nebo nadužívání alkoholu | 1–2 |

ných indikačních omezení používána nejčastěji, v našich podmínkách v dávce 100 mg/den. Efektivita vyššího dávkování ASA nebyla prokázána [30]. Opakovaně byla zkoumána kombinace ASA + klopidogrel oproti monoterapii klopidogrelem – studie MATCH [31] i kombinace ASA + klopidogrel oproti monoterapii ASA – studie CHARISMA [32]. V obou studiích při dlouhodobém podávání ASA + klopidogrel bylo nesignifikantní snížení rizika ischemického iktu provázeno významným zvýšením krvácivých komplikací a mortality. Poslední studie SPSS3 u lakunárních iktů došla ke stejnému závěru [33]. Indikací užití kombinace ASA + klopidogrel tedy zůstává koincidence iktu a recentního akutního infarktu myokardu nebo stav po koronárním stentingu. Novou specifickou indikací pro kombinaci ASA + klopidogrel v krátkodobém podávání se zdá být významná intrakraniální symptomatická stenóza velké tepny. Studie SAMMPRIS zkoumala efekt intrakraniálního stentingu a intenzivní medikamentózní léčby (ASA + klopidogrel + statin) oproti intenzivní medikamentózní léčbě samotné [34]. Prokázala významně vyšší výskyt iktu a smrti ve stentované skupině při 30denním sledování (14,7 vs 5,8 %) i ročním sledování (20,0 vs 12,2 %), přičemž byla prokázána zhruba poloviční redukce výskytu CMP a smrti v medikamentózní skupině oproti historickým kontrolám – pacientům léčeným ASA nebo warfarinem ze studie WASID [34,35]. V případě iktu při zavedené antiagregační léčbě je nutno pomýšlet také na možnost rezistence na ASA nebo klopidogrel. Nutné je zhodnocení kompenzace dalších cévních rizikových faktorů, ale především etiologie iktu s ohledem na možnost kardioembolizace zejména při paroxysmální FS.

Kardioembolizační CMP

V sekundární prevenci ischemické CMP při FS, paroxysmální i permanentní, i většině ostatních kardioembolizací je dle doporučení ESO indikována antikoagulační léčba warfarinem (INR 2–3) nebo NPA v případě FS. Při rozhodování o načasování zahájení plné antikoagulační léčby je nutné zvážit riziko hemoragické transformace infarktového ložiska s ohledem na jeho velikost a lokalizaci. Zatím nebyl prokázán benefit časně antikoagulační léčby oproti odloženému zahájení [36]. Sekundární prevence samotnou ASA je málo účinná a riziko velkého krvácení se významně neliší od PA [13]. Kombinace ASA + klopidogrel

ve srovnání s warfarinem u pacientů s FS je rovněž méně účinná a nepřináší významné snížení rizika krvácivých komplikací – studie ACTIVE W [37]. Protidestičková léčba by měla být omezena na pacienty, kteří jakoukoli formu PA odmítají. Alternativou warfarinu jsou NPA diskutovaná výše.

Při současném akutním infarktu myokardu je indikován tříměsíční souběh antikoagulační a antiagregační léčby s ohledem na velikost infarktového ložiska a rizika hemoragické transformace. Antikoagulační léčba warfarinem je též indikována v případě ostatních kardiálních zdrojů embolizace stejně jako v primární prevenci.

Foramen ovale patens (PFO)

U pacientů s kryptogením iktem je stále diskutován a studován význam PFO. V roce 2012 byly publikovány výsledky tří randomizovaných studií – CLOSURE I [38], PC-Trial [39] a RESPECT [40] – porovnávací efekt okluze PFO s medikamentózní léčbou ASA nebo warfarinem. Probíhá studie REDUCE porovnávací uzávěr PFO s protidestičkovou léčbou oproti protidestičkové léčbě samotné [41]. Žádná ze studií neprokázala vzhledem k nízkému výskytu cílových událostí (iktus, smrt) a relativně krátkému sledování (dva roky) statisticky významný rozdíl mezi sledovanými skupinami i přes určitý trend ve prospěch mechanického uzávěru PFO. Další data by mohly poskytnout subanalýzy a metaanalýzy těchto studií. Data z observačních studií s delším sledováním oproti tomu přinášejí statisticky významný rozdíl ve prospěch intervenční léčby oproti medikamentózní a v případě medikamentózní léčby vychází významný přínos antikoagulační léčby oproti protidestičkové [42]. I když zatím chybí z výše uvedených důvodů jasná klinická evidence, uzávěr PFO je vhodné zvážit pouze u pacientů s iktem embolizačního typu s významným zkratem při transezofageálním echokardiografickým vyšetření a při absenci jiných rizikových faktorů. V ostatních případech je indikována léčba antikoagulační, případně protidestičková.

Trombofilní stavy

U pacientů s ischemickým iktem nejasné etiologie nebo mladších 40 let je indikováno vyšetření trombofilních stavů. Antikoagulační léčba je obvykle indikována při prokázání deficitu antitrombinu III, proteinu C a proteinu S, při rezistenci k aktivovanému proteinu

C (Faktor V Leiden), zvláště při současném průkazu hluboké žilní trombózy. Pacienti s pozitivními antifosfolipidovými protilátkami bez jiných známek antifosfolipidového syndromu jsou indikováni pouze k protidestičkové léčbě, pacienti splňující kritéria antifosfolipidového syndromu pak k léčbě antikoagulační [43].

Významná stenóza extrakraniálních tepen

V sekundární prevenci u pacientů s významnou stenózou extrakraniálních tepen je stejně jako v případě ostatních aterosklerotických CMP indikována intenzivní medikamentózní léčba cévních rizikových faktorů a léčba protidestičková [2,3,43]. V otázce užití CEA nebo CAS u pacientů s významnou stenózou ICA zatím nedochází k zásadním změnám oproti doporučením ESO, stále chybí data porovnávací tyto postupy se současnou intenzivní medikamentózní léčbou. Časná CEA do dvou týdnů po iktu je indikována u pacientů s infarktem menšího rozsahu, u kterých není velké riziko hyperperfuze syndromu s eventuální hemohagickou transformací infarktového ložiska. Přínos CEA v odstupu tří měsíců je již oproti konzervativní léčbě minimální. V indikaci CEA/CAS hrají roli kromě tíže stenózy i charakteristika plátu, kdy přítomnost ulcerace je indikací k operaci stenózy i nižšího stupně (50–69 %) při dodržení zásad nízké perioperační morbidity a mortality (< 3 %). Pacienti by měli být i perioperačně ponecháni na protidestičkové léčbě. CAS je doporučen pouze u pacientů s kontraindikací CEA, chirurgicky nepřístupnou lokalizací stenózy, restenózou po CEA a poradiační stenózou. Po CAS je indikována duální protidestičková léčba ASA + klopidogrel minimálně po dobu jednoho měsíce.

Stenóza intrakraniální tepny

Efekt stentingu významně symptomatické stenózy intrakraniální tepny (50–99 %) byl srovnáván s duální antiagregační léčbou ASA + klopidogrel v kombinaci s optimální kompenzací vaskulárních rizikových faktorů ve studii SAMMPRIS [34]. Nábor byl zastaven po zařazení 451 pacientů z důvodu podstatně vyššího výskytu časného iktu/úmrtí po stentingu ve srovnání s konzervativní léčbou (14,7 vs 5,8 %).

Závěr

Léčba a prevence CMP jsou stále objektem intenzivního medicínského výzkumu. Na základě nových informací, jejichž přehled uvádí

toto sdělení, lze individualizovat léčebný postup. Lze také očekávat aktualizaci současně platných doporučených postupů.

Použití zkratky

| | |
|---------------|---------------------------------------------------------|
| AH | arteriální hypertenze |
| APTT | aktivovaný parciální tromboplastinový čas |
| APPC | aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu |
| ASA | kyselina acetylosalicylová |
| CAS | karotický stenting |
| CEA | karotická endarterektomie |
| CMP | cévní mozková příhoda |
| DM | diabetes mellitus |
| ESO | European Stroke Organization |
| FS | fibrilace síní |
| ICH | intracerebrální krvácení |
| INR | international normalized ratio |
| NPA | nová perorální antikoagulační |
| NASCET | North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial |
| PA | perorální antikoagulační |
| PCC | koncentrát protrombinového komplexu |
| PFO | patentní foramen ovale |
| PT | protrombinový čas |
| r-VIIa | rekombinantní faktor VIIa |
| STK | systolický krevní tlak |
| TIA | tranzitorní ischemická ataka |

Literatura

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8: 355–369.
2. Kalita Z, Keller O, Bar M et al. Doporučený postup sekundární prevence recidivy po akutní cévní mozkové příhodě: mozkovém infarktu/ tranzitorní ischemické atace a hemoragické cévní mozkové příhodě. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104: 372–378.
3. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Management ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky – doporučení European Stroke Organisation (ESO) 2008, aktualizace leden 2009 [online]. Dostupné z: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Guidelines_CZ.pdf.
4. Herzig R, Školoudík D, Šaňák D. Management ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky – doporučení European Stroke Organization (ESO) 2008 – zestručněná česká verze. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104: 364–371.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
6. Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. *Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék* 2012; 58: 785–801.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press* 2013; 22: 193–278.
8. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217: 3–46.
9. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453–463.
10. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
11. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–2747.
12. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100.
13. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1500–1510.
14. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106: 739–749.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
18. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104.
19. Čihák R, Haman L, Heinc P. Summary of the 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: Prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 2012; 54: e341–e351, dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865012001257?v=s5>.
20. Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012; 108: 476–484.
21. Huisman MV, Lip GY, Diener HC et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107: 838–847.
22. Siegal DM, Cuker A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 35: 391–398.
23. Homma S, Thompson JL, Sanford AR et al. Benefit of warfarin compared with aspirin in patients with heart failure in sinus rhythm: a subgroup analysis of WARCEF, a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 988–997.
24. Raman G, Moorhy D, Hadar N et al. Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158: 676–685.
25. Ballotta E, Da Giau G, Meneghetti G et al. Progression of atherosclerosis in asymptomatic carotid arteries after contralateral endarterectomy: a 10-year prospective study. *J Vasc Surg* 2007; 45: 516–522.
26. Halliday A, Harrison M, Hayter E et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1074–1084.
27. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11–23.
28. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507–515.
29. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña JJ et al. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2012; 39: 906–912.
30. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624–638.
31. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–337.
32. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
33. Benavente OR, Hart RG, McClure LA et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817–825.
34. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 993–1003.
35. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305–1316.
36. Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; doi: 10.1002/14651858.CD000024.pub3.
37. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Ibuprofen for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.
38. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012; 366: 991–999.

39. Meier B, Kalesan B, Mattle HP et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 1083–1091.

40. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE et al. RESPECT clinical trial. Randomized evaluation of recurrent stroke comparing PFO closure to established current standard of care treatment. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Conference* 2012.

41. Gore medical. The Gore REDUCE Clinical Study. [online]. Available from: <http://www.clinical.goremedical.com/REDUCE/>.

42. Kitsios GD, Dahabreh IJ, Abu Dabrh AM et al. Patent foramen ovale closure and medical treatments for secondary stroke prevention: a systematic review of observational and randomized evidence. *Stroke* 2012; 43: 422–431.

43. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227–276.

44. Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001923.

45. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–272.

46. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806) a projektem

ED2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Doručeno do redakce: 7. 11. 2013

Přijato po recenzi: 28. 11. 2013

MUDr. Vladimír Rohan, Ph.D.¹

MUDr. Jiří Polívka, CSc.¹

MUDr. Petr Ševčík, Ph.D.¹

Ing. et Ing. Jiří Polívka jr.^{2,3}

¹ Neurologická klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň

² Ústav histologie a embryologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

³ Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

rohan@fnplzen.cz