

# SEKUNDÁRNA PREVENCIA ISCHEMICKÝCH CIEVNÝCH MOZGOVÝCH PRÍHOD

František Cibulčík

Neurologická klinika SZU a FNsP, Bratislava-Ružinov

Cievna mozgová príhoda (CMP) je klinická diagnóza charakterizovaná rýchlo sa vyvíjajúcou fokálnou (alebo globálnou) poruchou mozgovej cirkulácie. Akútna CMP je jednou z najvýznamnejších príčin morbidita a mortality v celosvetovom meradle. Vzhľadom k pomerne malým možnostiam účinného terapeutického zásahu v dobe akútneho rozvoja CMP sa dnes veľká pozornosť sústreďuje na preventívne opatrenia v rámci primárnej a sekundárnej prevencie. Sekundárna prevencia zahŕňa komplex systémových, medikamentózných a chirurgických postupov a pri správnom použití dokáže výrazne zlepšiť prognózu pacientov s prekonanou CMP. Systémové opatrenia sú zamerané na redukciiu rizikových faktorov aterosklerózy. Medikamentózne sa v liečbe používajú protidoštičkové látky (kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, dipyridamol), antihypertenzíva, látky znižujúce hladinu cholesterolu (simvastatín). Na prevenciu kardioembolických CMP používame antikoagulanciá (warfarín). U pacientov so závažnou stenózou a. carotis po prekonaní CMP do úvahy prichádza chirurgická liečba, najčastejšie endarterektómia.

**Kľúčové slová:** cievna mozgová príhoda, sekundárna prevencia, antiagreganciá, antikoagulanciá, endarterektómia.

**Kľúčové slová MeSH:** príhoda mozgová cievna, náhla – prevencia a kontrola, farmakoterapia, chirurgia; inhibítory agregácie trombocytov; antikoagulanciá; endarterektómia.

## SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC CEREBROVASCULAR ACCIDENTS

Cerebrovascular accident is a clinical diagnosis characterized by rapid development of a focal (or global) disorder in the cerebral circulation. Acute cerebrovascular accident is one of the most important causes of morbidity and mortality in the world. There is quite small range of effective therapeutic options during the acute development of the accident, therefore the focus is on preventive care and secondary prevention.

**Key words:** cerebrovascular accident, secondary prevention, antiaggregants, anticoagulants, endarterectomy.

**Key words MeSH:** cerebrovascular accident – prevention and control, drug therapy, surgery; platelet aggregation inhibitors; anticoagulants; endarterectomy.

Via pract., 2005, roč. 2 (10): 407–410.

### Úvod

Cievna mozgová príhoda (CMP) je klinická diagnóza charakterizovaná rýchlo sa vyvíjajúcou fokálnou (alebo globálnou) poruchou mozgovej cirkulácie, spôsobujúcou neurologické symptómy s trvaním viac ako 24 hodín. *Tranzitórny ischemický atak* (TIA) je definovaný podobne, príznaky však trvajú menej ako 24 hodín – väčšinou niekoľko desiatok minút.

Akútna CMP je jednou z najvýznamnejších príčin morbidita a mortality v celosvetovom meradle. V priemyselných krajinách je druhou až treťou najčastejšou príčinou úmrtia. Mortalita v Európe kolíše od 63,5/100 000 (muži vo Švajčiarsku, 1992) po 273/100 000 (ženy v Rusku, 1991). CMP je súčasne najvýznamnejšou príčinou morbidita a dlhodobej invalidizácie v Európe a jej liečba je spojená s enormnými ekonomickými nákladmi. Priemerné náklady na liečbu pacienta s CMP od začiatku po úmrtie boli napríklad vo Švédsku vyčíslené na 79 000 euro (1). Uvedené epidemiologické údaje ukazujú, že CMP tvoria veľmi závažný medicínsky a sociálny problém. Vzhľadom ku pomerne malým možnostiam účinného terapeutického zásahu v dobe akútneho rozvoja CMP sa dnes veľká pozornosť sústreďuje na pre-

ventívne opatrenia v rámci primárnej a sekundárnej prevencie. V ďalšom sa budeme venovať možnostiam sekundárnej prevencie CMP.

### Sekundárna prevencia CMP – systémové opatrenia

Sekundárna prevencia CMP zahŕňa systém opatrení zameraný na zamedzenie opakovania CMP. Najviac údajov máme k dispozícii zo sekundárnej prevencie ischemických CMP. Vieme, že priemerný 70 ročný muž bez anamnézy CMP má 1 % ročnú pravdepodobnosť výskytu CMP. V prípade opakovanej CMP sú však tieto údaje iné a závisia od typu prvej prekonanej CMP. Po TIA je ročná pravdepodobnosť opakovania CMP 3–5% (približne polovica z nich vzniká v prvom týždni po TIA), po CMP sa zvyšuje na 6–9 %. Ak ide o embolickú CMP pri fibrilácii predsiení, ročná pravdepodobnosť opakovania CMP je dokonca 12 %. Ak je u pacienta zistená závažná symptomatická stenóza a. carotis (viac ako 70%), ročné riziko recidívy CMP je až 15 %. Pre všetky typy pritom platí, že riziko opakovania CMP je najvyššie v prvom roku a potom postupne klesá. Kumulatívne riziko opakovania CMP v päťročnom horizonte je 30–40 %. Okrem

opakovania mozgového poškodenia je pacient s CMP ohrozený i výskytom iných vaskulárnych ochorení – 5 ročné kumulatívne riziko akútneho infarktu myokardu je v tejto skupine 15% a riziko vaskulárnej smrti tiež približne 15% (2).

V rámci *systémových opatrení prevencie CMP* sa najčastejšie spomína ovplyvnenie klasických rizikových faktorov aterosklerózy v súvislosti s primárnou prevenciou, zameranou na zabránenie vzniku prvého mozgového iktu. Priamych dôkazov v zmysle kvalitných štúdií zameraných na efekt úpravy životossprávy na opakovanie CMP máme k dispozícii pomerne málo. Súvisí to s ťažkosťami pri hodnotení závažnosti a typu prvej CMP, regionálnymi rozdielmi v prístupe k jej liečbe a spoluprácou pacienta (2).

Najjednoznačnejší sa zdá byť postoj ku fajčeniu – ukončenie fajčenia ako účinný spôsob sekundárnej prevencie je súčasťou odporúčaní pre sekundárnu prevenciu všetkých uznávaných komisií expertov a je podporený výsledkami menších štúdií. V prípade konzumovania alkoholu je jednoznačný nepriaznivý vplyv jeho nadmerného užívania na opakovanie všetkých typov CMP, nemáme však u týchto pacientov k dispozícii údaje o efekte abstinencie na opakovanie CMP.

Primeraná fyzická aktivita je užitočná v primárnej prevencii, údaje v prípade sekundárnej prevencie nám chýbajú.

Zaujímavý výsledok z hľadiska sekundárnej prevencie CMP priniesla štúdia sledujúca efekt hormonálnej substitučnej liečby u žien v menopauze (3). Predpokladaný ochranný efekt substitučnej liečby sa nepreukázal, naopak bolo zistené zhoršenie funkčného deficitu po CMP u pacientiek užívajúcich estrogény.

### Sekundárna prevencia CMP – medikamentózna a chirurgická liečba

#### Protidoštičkové látky

Metaanalýza 287 publikovaných štúdií urobenej *Antiplatelet Trialists Collaboration* (4) vykázala 25 % redukcii relatívneho rizika závažných vaskulárnych príhod (infarkt myokardu – IM, CMP alebo vaskulárna smrť) pri protidoštičkovej liečbe u pacientov s predchádzajúcou ischemickou CMP alebo TIA. Pri dvojročnej liečbe 1 000 pacientov to znamená prevenciu 36 príhod a tento prínos jednoznačne prevažuje nad absolútnym rizikom závažného extrakraniálneho krvácania.

#### Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Účinnosť ASA v sekundárnej prevencii CMP bola overovaná vo veľkom množstve klinických štúdií rôznej kvality. Podľa výsledkov 3 dostatočne veľkých, kvalitne pripravených štúdií podávanie ASA u pacientov po CMP redukuje relatívne riziko opakovania CMP, výskytu infarktu myokardu (IM) a vaskulárnej smrti v porovnaní s placebom o 13 %, absolútne riziko je redukované o 3 % (5). Správna dávka ASA ostáva naďalej otázkou, na ktorú jednoznačnú odpoveď nepoznáme. Vzhľadom ku vedľajším účinkom na gastrointestinálny trakt sa odporúča dávka 50 až 325 mg (pri vyšších dávkach stúpa riziko ich výskytu), naopak na výskyt krvácania do mozgového tkaniva samotná dávka nemá výraznejší vplyv. ASA ostáva cenovo najdostupnejšou liečbou vedúcou k signifikantnej redukcii výskytu CMP, IM a vaskulárnej smrti u pacientov, ktorí prekonali TIA a CMP. Vo väčšine schém predstavuje liek prvej voľby.

#### Ticlopidín a klopidogrel

Obe tieto látky patria medzi tienopyridíny, ktoré blokujú agregáciu trombocytov sprostredkovanú adenozyndifosfátom. Ticlopidín bol uvedený do klinického používania skôr, jeho účinnosť v sekundárnej prevencii CMP bola dokázaná v porovnaní s placebom i ASA. Limitujúcim faktorom jeho klinického využitia sa však stali vedľajšie účinky – okrem častých hnačiek a rashu (25 %) najmä závažná neutropénia (1–2 %) a trombocytopenická trombotická purpura (0,025–0,05 %). Dnes sa ticlopidín používa len ako doplnkový liek

Tabuľka 1. Odporúčania EUSI na použitie protidoštičkových látok v sekundárnej prevencii CMP.

<b>Úroveň I</b>	V sekundárnej prevencii CMP je indikovaná zodpovedajúca protidoštičková liečba Na zníženie pravdepodobnosti opakovania CMP sa má podávať ASA 50–325 mg Ak je dostupná kombinácia ASA (50 mg) a dipyridamolu s pomalým uvoľňovaním (200 mg dvakrát denne), môže sa podávať ako liek prvej voľby na zníženie pravdepodobnosti opakovania CMP. Klopidogrel je mierne účinnejší ako ASA v sekundárnej prevencii vaskulárnych komplikácií
<b>Úroveň II</b>	Ak nie je možné liečiť pacienta s ASA alebo tienopyridínovými preparátmi, môžeme ako alternatívu použiť dipyridamol s pomalým uvoľňovaním (200 mg dvakrát denne)
<b>Úroveň III</b>	Pacienti s TIA alebo ischemickou CMP a nestabilnou anginou pectoris alebo non Q IM majú byť liečení kombináciou klopidogrel 75 mg a ASA 75 mg Ak pacienti začínajú liečbu preparátmi tienopyridínovej rady, je treba pred ticlopidínom uprednostniť klopidogrel, nakoľko má menej vedľajších účinkov Klopidogrel môže byť ako látka prvej voľby indikovaný u vysoko rizikových pacientov
<b>Úroveň IV</b>	Klopidogrel môže byť indikovaný ako liek prvej voľby alebo ak ASA a dipyridamol nie sú tolerované

v prípade neúčinnosti alebo intolerancie iných látok – ASA, klopidogrel, dipyridamol.

Účinnosť klopidogrelu v dlhodobej prevencii recidívy aterosklerotických cievnych komplikácií u pacientov s akútnym cievnym ochorením v porovnaní s ASA sledovala štúdia CAPRIE (6). V celom súbore klopidogrel v dávke 75 mg denne znížil relatívne riziko CMP, IM alebo úmrtia z vaskulárnych príčin o 8,7 %, v podskupine pacientov s predchádzajúcou CMP o 7,3 %. Bezpečnostné charakteristiky boli podobné ako u ASA až na signifikantne nižšie riziko krvácania z GIT pri liečbe klopidogrelom. Klopidogrel sa dnes v medzinárodných štandardoch EUSI (1) odporúča ako liek prvej voľby u pacientov netolerujúcich aspirín a dipyridamol a možno ho podávať aj u vysoko rizikových pacientov. Pacienti s TIA alebo ischemickou CMP a nestabilnou anginou pectoris alebo non-Q-IM by mali byť liečení kombináciou klopidogrel 75 mg a ASA 75 mg. Podľa súčasne platných indikačných obmedzení sa na Slovensku klopidogrel môže indikovať pacientom po niektorých vaskulárnych operáciách, pacientom s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu a u pacientov pri zlyhaní antiagregačnej liečby, ktoré sa manifestuje opakovanou cievnu ischemickou príhodou so súčasnou neznášanlivosťou ticlopidínu.

#### Dipyridamol a jeho kombinácia s ASA

Dipyridamol je derivát pyrido-pyrimidínu, ktorý dilatuje koronárne mikrocievky a inhibuje aktiváciu doštičiek zvýšením koncentrácie cyklického adenozylnmonofosfátu a cyklického guanozylnmonofosfátu. Samotný dipyridamol sa v štúdiách neukázal byť jednoznačne účinnejší ako ASA. Štúdia ESPS II (7) hodnotila účinnosť dipyridamolu s pomalým uvoľňovaním a jeho kombinácie s ASA (2 × 200 mg, resp. 2 × 25 mg) v prevencii CMP u pacientov s TIA a CMP v predchádzajúcich 3 mesiacoch. Najlepší výsledok – redukcii relatívneho rizika o 37 % – bol dosiahnutý pri kombinácii ASA – dipyridamol s predĺženým uvoľňovaním. Podľa platných indikačných obmedzení možno na Slovensku indikovať lieč-

bu kombináciou ASA a dipyridamolu s pomalým uvoľňovaním pri sekundárnej prevencii pacientov s ischemickou chorobou mozgu, ktorí netolerujú vyššie dávky kyseliny acetylsalicylovej a pri zlyhaní antiagregačnej liečby.

V tabuľke 1 uvádzame sumarizované odporúčania podľa EUSI týkajúce sa sekundárnej prevencie CMP protidoštičkovými látkami zoradené podľa úrovne kvality dôkazov tvrdení (úroveň 1 znamená najvyšší stupeň kvality dôkazov, úroveň 4 naopak stupeň najnižší).

#### Antikoagulancia

Použitie antikoagulancií v sekundárnej prevencii CMP je predmetom intenzívneho záujmu dlhé roky. Jednoznačne sa antikoagulancia – konkrétne kumarínového radu – presadili v sekundárnej prevencii ischemických cievnych príhod kardioembolického pôvodu. Pacienti s CMP a fibriláciou predsiení nevalvulárneho typu majú 12 % ročne vysoké riziko recidívy CMP. Výsledky viacerých štúdií jednoznačne ukazujú, že orálna antikoagulácia s cieľovými hodnotami INR 2,0–3,0 redukuje výskyt opakovanej CMP u pacientov s akútnou CMP trpiacich nevalvulárnou fibriláciou predsiení. Redukcia je signifikantne vyššia ako pri použití ASA – 75 % v porovnaní so 14 % redukcii relatívneho rizika (8). Orálne antikoagulancia by nemali užívať pacienti trpiacimi častými pádmi, epilepsiou, ťažkou demenciou alebo krvácami z GIT. Mnohé údaje poukazujú tiež na vhodnosť dlhodobej liečby orálnymi antikoagulanciami u pacientov s umelými srdcovými chlopnami, pričom cieľová hodnota INR sa pohybuje medzi 2,5–3,5. Pacienti s dokázaným kardioembolickým pôvodom CMP majú byť liečení orálnymi antikoagulanciami s cieľovou hodnotou INR 2–3 vtedy, ak je riziko opakovania vysoké. Antikoagulancia by sa nemali používať po CMP iného ako kardioembolického pôvodu s výnimkou niektorých situácií, ako sú aterómy aorty, fuziformné aneurizmy arteria basilaris a disekcie krčných tepien. Je nutné zdôrazniť, že nesprávne indikovaná antikoagulačná liečba je spojená s veľkým rizikom hemoragických komplikácií

v rámci centrálného nervového systému i mimo neho. Nižšie riziko krvácania bez nutnosti monitorovania INR pri rovnakej účinnosti ako warfarin preukázal nedávno v štúdiách perorálne podávaný priamy inhibítor trombínu ximelagatran, liečba je však podstatne drahšia.

#### Liečba vysokého tlaku krvi (TK)

Zvýšená hodnota TK je veľmi silný rizikový faktor pre vznik CMP bez ohľadu na jej typ alebo poradie. Viacero kvalitných klinických štúdií a metaanalýz ukazuje, že znižovanie TK u pacientov s CMP je zmysluplným prostriedkom jej sekundárnej prevencie. V štúdiách boli použité rôzne typy účinných látok, najčastejšie zo skupiny diuretik a inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE). Najznámejšou štúdiou pracujúcou so skupinou pacientov trpiacich cerebrovaskulárnymi ochoreniami je štúdia PROGRESS (9). Podľa tejto štúdie pacienti s TIA alebo CMP liečení kombináciou perindopril 4 mg denne a indapamid 2–2,5 mg denne mali dokázateľnú 43 % redukciu relatívneho rizika opakovanej CMP. Tento efekt bol dosiahnutý bez ohľadu na hodnoty TK a typ CMP. Odporúčania EUSI z roku 2003 hovoria, že po CMP alebo TIA sa má znižovať TK bez ohľadu na jeho hodnoty diuretikami a/alebo inhibítormi ACE, zohľadňujúc znášateľnosť liečby. Novšie štúdie poukazujú na možnosť využiť v sekundárnej prevencii aj iné skupiny hypotenzív – napríklad sartány (eprosartan). Na tomto mieste je vhodné pripomenúť, že prudké znižovanie TK v akútnom štádiu ischemickej CMP nepovažujeme za správne, podobne je nutná opatrnosť u pacientov so známami ťažkého stenotizujúceho procesu na mozgových magistrálnych cievach a u pacientov s kardiálnym zlyhávaním.

#### Liečba znižujúca hladinu cholesterolu v krvi

Zvýšená hladina cholesterolu je rizikovým faktorom ochorení veľkých ciev (medzi nimi i mozgových magistrálnych ciev), asociácia s výskytom lakunárných, kardioembolických a hemo-

ragických CMP nie je úplne jednoznačná. V štúdiách sledujúcich pacientov s cievnyimi ochoreniami užívajúcich statíny bolo pozorované zníženie rizika vzniku CMP, najmä ak sa dosiahol zníženie celkovej hladiny cholesterolu o viac ako 10 %. V štúdiu MRC/BHF Heart Protection Study (10) bola sledovaná aj podskupina pacientov s CMP alebo TIA, keď podávanie simvastatínu 40 mg denne znížilo relatívne riziko výskytu opakovanej vaskulárnej príhody o 24 %. Odporúčania EUSI preto uvádzajú, že pacienti s prekonanými CMP alebo TIA majú užívať simvastatín.

#### Chirurgická liečba stenózy arterie carotis

Výsledky veľkých štúdií sledujúcich efekt carotickej endarterektómie v sekundárnej prevencii CMP ukázali, že u pacientov so stenózou a. carotis ťažkého stupňa (70–99 %) operačný výkon znižuje riziko opakovania CMP (11, 12). Pacienti so závažnou stenózou a. carotis tvoria síce len 3–5 % všetkých pacientov s akútnymi CMP, operácia má však v ich prípade jednoznačný prínos v sekundárnej prevencii mozgového iktu. Z operácií viac profitujú muži s príznakmi hemisferál-

neho poškodenia. Operovať sa má v centrách s menej ako 6 % perioperačných komplikácií (CMP alebo smrť) do 180 dní po vzniku CMP. Alternatívne prístupy – angioplastika a stenting – môžu byť použité vo zvláštnych situáciách – pri kontraindikácii karotickej endarterektómie, pri stenózach v chirurgicky neprístupných lokalitách, pri restenózach po endarterektómii.

#### Záver

Sekundárna prevencia CMP patrí k účinným spôsobom ovplyvnenia nemalých medicínskych a spoločenských dôsledkov tejto skupiny ochorení. Komplex systémových, medikamentózných a chirurgických postupov dokáže na základe našich súčasných poznatkov pri správnom použití výrazne zlepšiť prognózu pacientov s prekonanou CMP. Prax v našej i ostatných rozvinutých krajinách ukazuje, že praktické presadenie aj jednoduchých a finančne nenáročných zásad liečby, ako je napríklad užívanie kyseliny acetylsalicylovej, nebýva jednoduché. Dúfame, že poznatky uvedené v súhrnnom článku poslúžia k zlepšeniu kvality rutínnej medicínskej praxe v tejto problematike.

#### Literatúra

1. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative recommendations for stroke management – update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311–337.
2. Boysen G, Truelsen T: Prevention of recurrent stroke. *Neurol Sci* 2000; 21: 67–72.
3. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN et al.: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243–1249.
4. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative meta – analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
5. Diener HC: Stroke prevention. Antiplatelet and antithrombotic therapy. *Neurol Clin* 2000; 19: 343–355.
6. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
7. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al.: European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.
8. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1231–1266.
9. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
10. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high risk individuals: A randomised placebo – controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
11. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high – grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445–453.
12. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995; 345: 209–212.



- **Obnovuje fyziologickú architektúru spánku<sup>1</sup>**
- **Rýchly nástup účinku** - skracuje dobu nástupu spánku<sup>1</sup>
- **Veľmi dobrá tolerancia** - bez signifikantného ovplyvnenia pamäti (u starších zdravých pajeďincov)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tsutsui S. and zolpidem study group: A double - blind Comparative Study of Zolpidem versus Zopiclone in the Treatment of Chronic Primary Insomnia. *The Journal of International Medical Research*, 2001, 29: 163 - 177.

<sup>2</sup> Alain H. et al: Effect on postural oscillation and memory functions of a single dose of zolpidem 5 mg, zopiclone 3.75 mg and lorazepam 1 mg in elderly healthy subjects. A randomized, cross-over, double-blind study versus placebo. *Eu. J. clin. Pharmacol* 2003, 59: 179 - 188.

Skrátená informácia o lieku: viď celostránkovú inzerciu v tomto čísle.

Sanofi-Aventis Slovakia s.r.o., Žilinská 7-9, 811 05 Bratislava  
tel.: +421 2 5710 3777, fax: +421 2 5710 3749

www.sanofi-aventis.com

IČO: 31339450 (Zapísaný v Obchodnom registri Okresného súdu Bratislava I., oddiel Sro., vložka číslo 4029/B)



sanofi aventis

Because health matters