

CO DÁLE PO PRODĚLANÉM AKUTNÍM ISCHEMICKÉM IKTU NEBO TRANZITORNÍ ISCHEMICKÉ ATACE?

doc. MUDr. Zbyněk Kalita, CSc.

Neurologické oddělení Baťovy nemocnice, Zlín

V článku jsou shrnuty současné poznatky a postupy správné medicínské praxe dalších opatření po prodělané akutní ischemické cévní mozkové příhodě (iktu), nebo tranzitorní ischemické atace (TIA). Podle Helsingborgské deklarace „Konsenzus péče o cévní mozkové příhody v Evropě“ (1995) je realizace medikamentózní sekundární prevence nezbytná pro každého nemocného bezprostředně po prodělaném iktu nebo TIA. Ve sdělení jsou uvedeny všechny formy medikamentózní sekundární prevence a jejich indikace, nové možnosti a perspektivy a indikace chirurgické sekundární prevence (endarterektomie, angioplastika, stenty). Je diskutováno podávání vazoaktivních preparátů, jejich indikace a význam.

Klíčová slova: kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, indobufen, ticlopidin, clopidogrel, statiny, endarterektomie, vazoaktiva.

Cévní mozkové příhody (dále iktus) jsou v industrializovaných zemích třetí nejčastější příčinou úmrtí, u nás se v r. 1999 stala druhou nejčastější příčinou úmrtí po nádorových onemocněních (16). I když dochází celosvětově k poklesu jejich mortality, stoupá incidence tohoto závažného onemocnění nejen zvyšováním procenta seniorů, ale i zvyšováním incidence iktů v produktivním věku. Recidivu má do roka 10 až 12 % nemocných po iktu nebo TIA a tyto příhody jsou hlavními prediktory recidivy. Riziko za následující pětileté období se udává 30–40 %. Nemocní po iktu jsou rovněž ohroženi infarktem myokardu (15 %) a úmrtím z jiných vaskulárních příčin (15 %).

Riziko recidivy ischemického iktu (které představuje 80 % všech cévních mozkových příhod) není u všech pacientů stejné. Je závislé na věku, rizikových aterogenních faktorech, stupni stenózy magistralních tepen, onemocnění srdce, hypertenzi. Velký význam v prevenci mají režimová a dietní opatření, zákaz kouření, omezení konzumace etanolu a správná léčba všech onemocnění, která jsou primárními rizikovými faktory iktu (9). Podle posledních studií, a zejména studie PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) (13), se musí změnit stanovisko neurologů k léčbě hypertenze po prodělaném iktu. Bylo totiž prokázáno, že podávání ACE inhibitorů s dosažením doporučených hodnot krevního tlaku snížilo relativní riziko recidivy ischemického iktu o 28 % (tabulka 1). ACE inhibitor (prokázáno u perindoprilu) snižuje krevní tlak bez snižování krevního průtoku mozku, a to i u nemocných s hypertenzí se střední až těsnou stenózou a. carotis interna nebo její okluzí a neovlivňuje regionální mozkovou perfúzi v okolí infarktu (15).

Tabulka 1. Hlavní výsledky studie PROGRESS

snižuje relativní riziko recidivy ischemických iktů	o 28 %
snižuje výskyt infarktu myokardu (IM)	o 26 %
snižuje výskyt nefatálního IM	o 38 %
snižuje rozvoj demence	o 34 %
	(platí jen u recidivy iktu)
snižuje postižení kognitivních funkcí	o 45 %
	(platí jen u recidivy iktu)
snižuje výskyt hemoragií	o 50 %
snižuje výskyt fatálních nebo invalidizujících iktů	o 38 %
snižuje % nesoběstačnosti u recidiv iktů	o 25 %
snižuje výskyt TIA/amaurosis fugax	o 34 %

Medikamentózní sekundární prevence ischemického iktu má být cílena na hlavní příčinu iktu, která určuje subtyp ischemického iktu a je v indikovaných případech doplněna o angiochirurgické výkony (tabulka 2).

Podle mechanismu a místa působení léků sekundární prevence je dělíme na:

- léky působící na krevní destičky
- antikoagulancia.

1. Léky působící na krevní destičky

1.1. Blokátory cyklooxygenázy

Acetylsalicylová kyselina (dále ASK) (Acylpyrin, Anopyrin, APO-ASA, Aspegic, Aspirin, Aspro a další) snižuje agregabilitu krevních destiček ireverzibilní acetylací cyklooxygenázy (COX-1) destičky, trvající po celou dobu jejího života. Výsledkem je inhibice tvorby tromboxanu (nejvýznamnější proagregační a vazokonstrikční látky) a proagregačních prostaglandinů, zatímco tvorba prostacyklinů (látky protiagregační a vazodilatační) v endoteliích není nižšími dávkami ASK ovlivněna (tabulka 3). Podle mnoha klinických studií tato léčba snižuje riziko recidivy iktu a cévní smrti nebo srdečního infarktu o 22 %, v prevenci recidivy iktu snižuje riziko o 15–25 %. ASK je účinnější u pacientů s aterosklerózou, nejvýznamněji redukuje výskyt nefatálních příhod a procento účinnosti této prevence je ovlivněno vyšší dávkou ASK. I když pozitivní efekt byl prokázán

Tabulka 2. Subtypy iktu a vhodná sekundární medikamentózní prevence

Kardioembolický iktus

warfarin s dávkováním dle INR; při nízkém riziku embolizace antiagregační (protideštičkové) léky

Iktus při onemocnění velkých cév (aterotrombotický, trombembolický, arterio-arteriální emboly)

preparáty kyseliny acetylsalicylové 200–325 mg/den eventuelně indobufen (Ibustrin) 2x 200 mg/den nebo ticlopidin (Ticlid, Tagren) 2x 250 mg clopidogrel (Plavix) 75 mg 1x denně v indikovaných případech doplnění o angiochirurgické výkony

Iktus při onemocnění malých cév (lakunární iktus)

preparáty kyseliny acetylsalicylové 200–235 mg/den a eventuelně indobufen – viz výše

Iktus z nejištěných příčin

vyžaduje rovněž preventivní léčbu antiagreganciemi, obvykle preparáty kyseliny acetylsalicylové ve výše uvedeném dávkování

i při dávkách 30 mg/den, jsou vyšší dávky efektivnější, protože protidestičkový účinek ASK není závislý jen na inhibici tvorby tromboxanu. V současné době je v Evropě doporučována denní dávka 200 až 325 mg podávaná ráno 1× denně (9). Nové informace však svědčí o nevhodnosti vyšších dávek ASK nad 100 mg při současné léčbě ACE inhibitory, protože interakcí vyšších dávek ASK dochází ke snížení účinnosti ACE inhibitorů (1). Proto u těchto nemocných by dávka preventivního podávání preparátů ASK neměla být vyšší než 100 mg /den. Nežádoucí účinky jsou známy. Je to krvácení do gastrointestinálního traktu, zvýšení rizika vzniku hemoragického iktu nebo hemoragické infarkce. Problémem jsou projevy intolerance nebo nevhodnost užívání u astmatiků, nemocných s dnou, chronickou rýmou, ledvinovou insuficiencí, chronickou nebo rekurentní urtikou či vředovou chorobou gastroduodenální. Závažnou skutečností je, že někteří nemocní indikováni k této formě prevence jsou aspirin rezistentní, nebo se tato rezistence vyvíjí v průběhu léčby (tabulka 4) (9).

Doporučení: ASK je opodstatněná a nejčastěji užívaná protidestičková léčba v medikamentózní sekundární prevenci ischemických iktů (a jiných vaskulárních příhod).

Ve snaze zvýšit účinnost a snížit výskyt nežádoucích účinků byla ASK kombinována s léky s odlišným protidestičkovým účinkem. Až její kombinace s retardovanou formou dipyridamolu (která není nahraditelná klasickou formou) v 2. evropské studii sekundární prevence iktů (ESPS 2) při dávkování 2× 25 mg ASK a 2× 200 mg retardovaného dipyridamolu prokázala významné snížení možnosti opakování iktu, a to až o 37 %. Jde v současnosti o nejúčinnější sekundární prevenci ischemických iktů a tento kombinovaný preparát (Aggrenox) je u nás k dispozici od ledna r. 2001 (9). Účinek tohoto kombinovaného preparátu je aditivní a je vysvětlen mechanismem účinku ASK (viz výše) a mechanismem působení dipyridamolu (tabulka 5). Dipyridamol působí jak v iniciální fázi adheze destiček, tak na jejich agregaci. Efekt nízkých dávek ASK byl spolu s dipyridamolem zkoušen vyšetřováním interakce destičky-cévní stěna. ASK redukuje tvorbu trombů efektivněji, ale růst velkých trombů ovlivňuje jen z poloviny. Dipyridamol tlumí růst všech trombů shodně a tento efekt byl aditivní s ASK (11).

Doporučení: Kombinovaný lék – 25 mg ASK a 200 mg retardované formy dipyridamolu podávaný 2× denně je doporučen pro recidivy ischemických iktů (event. TLA) u pacientů doposud léčených ASK, nebo při projevech nesnášenlivosti vyšších dávek ASK.

Dalším lékem této skupiny je indobufen (Ibustrin), který inhibuje agregaci krevních destiček reverzibilní inhibicí cyklooxygenázy (COX-1) a tím ovlivňuje metabolismus kyseliny arachidonové a syntézu tromboxanu obdobně jako aspirin. Inhibuje generování prostacyklinů zřetelně méně než ASK. Zvyšuje deformabilitu erytrocytů a tak zlepšuje reologické vlastnosti krve a má širší protiagregační působení, protože tlumí i tvorbu proagregačních prostaglandinů z endotelií a monocytů. Doporučovaná denní dávka 200–400 mg se podává dvakrát denně. Jde o lék bezpečný,

Tabulka 3. Účinky kyseliny acetylsalicylové

inhibice formování tromboxanu A ₂
dávky 1,0 g a vyšší snižují tvorbu trombinu a destičkových trombů (fibrinolytická aktivita acetylací fibrinogenu)
zvyšuje tvorbu leukotrienů a snižuje proliferaci hladkých svalů cév

Tabulka 4. Problémy léčby preparáty s kyselinou acetylsalicylovou

výše dávky (50–325 mg ?)
dobu podávání (nejlépe podávat ráno)
při chronické léčbě není účinná dávka konstantní
primární a získaná aspirinová rezistence
nesnášenlivost
kontraindikace

Tabulka 5. Mechanismus působení dipyridamolu (podle 5)

1. blokuje reabsorpci adenosinu, zvyšuje se tak koncentrace adenosinu s následnou inhibicí agregace destiček
2. inhibuje cGMP-fosfodiesterázu, tím se zvyšuje intracelulární obsah cGMP (cyklického guanosinmonofosfátu) s potenciací uvolňování oxidu dusnatého, který inhibuje destičkovou agregaci
3. tlumí lipidovou peroxidaci, působí tak protektivně v místě možného poškození peroxidovými radikály

dobře snášený. Ve výjimečných případech se vyskytují gastrointestinální potíže, krvácení z dásní a nosu, petechie a bolest hlavy (9).

Doporučení: Indobufen je vhodným lékem pro dlouhodobou antiagregační léčbu u nemocných vyžadujících reverzibilitu inhibice cyklooxygenázy (např. před plánovanou operací) a je indikován v sekundární prevenci iktů u nemocných s intolerancí ASK.

1.2. Inhibitory ADP (adenosindifosfátu)

Ticlopidin-hydrochlorid (Ticlid, Tagren) je thienopyridinový preparát, který inhibuje ADP, potřebný k aktivaci a agregaci krevních destiček a blokuje ADP zprostředkovanou vazbu fibrinogenu na membránový receptor destiček – GP (glukoprotein) IIb/IIIa. Doporučená denní dávka je 2× 250 mg. Výskyt nežádoucích účinků je častější než po ASK. Jsou to zejména průjem (u 1/5 nemocných), vyrážky (rash) a i středně závažné gastrointestinální komplikace (gastritida, žaludeční vředy a gastrointestinální krvácení). Závažná může být trombocytopenie, která je pozorována až ve 2,4 %, převážně v průběhu 2. měsíce užívání (9). S frekvencí až 20/100 tisíc případů je jeho užívání asociováno se závažnou trombotickou trombocytopenickou purpurou (3). Ticlopidin podle dvou rozsáhlých randomizovaných, dvojité slepých studií snižuje riziko recidivy ischemického iktu proti placebo o 30,2 %. Ve srovnání s ASK je účinnější o 10–20 % v prvních letech léčby.

Doporučení: Ticlopidin je indikován v sekundární prevenci ischemického iktu u nemocných s nesnášenlivostí ASK nebo s primární či získanou aspirinovou rezistencí. V prvních 3 měsících léčby jsou nezbytné pravidelné (co 14 dnů) kontroly krevního obrazu. V současné době je preferován spíše clopidogrel (viz níže).

Clopidogrel (Plavix) je nový preparát, odvozený od ticlopidinu a jeho mechanismus účinku je obdobný s ticlo-

pidinem. Doporučená dávka je 1× denně 75 mg. Je srovnatelně účinný s ticlopidinem (účinnost vyšší o 7,8 % proti ASK) (9). Byl pokládán za bezpečný, ale rovněž u tohoto preparátu se nyní popisuje vznik trombotické trombocytopenické purpury s frekvencí 0,4 / 100 tisíc léčených pacientů s manifestací v prvních 2 týdnech (3). Nové možnosti představuje jeho kombinace s ASK, kdy ve studii CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events) dlouhodobé užívání této kombinace snižuje o 20 % riziko infarktu myokardu, iktu a vaskulární smrti u pacientů s akutním koronárním syndromem. Riziko velkého krvácení bylo ale signifikantně větší (4).

2. Antikoagulancia

Asi 20–30 % ischemických mozkových příhod je způsobeno embolizací ze srdečního zdroje (zejména u neregulované fibrilace síní). U pacientů s vysokým rizikem embolie je antikoagulační léčba nezbytná. U nemocných se středním rizikem iktu je možné zvažovat antikoagulační či antiagregační léčbu.

Ethylis biscoumacetas (Pelentan, Pelentanetiae) je nahrazován výhodnějším warfarinem (Warfarin) pro jeho delší biologický poločas (36 hodin) a tím menší oscilace při udržování optimální terapeutické hladiny. Účinek nastupuje podobně jako u Pelentanu až po 2–3 dnech, po vysazení přetrvává 4–5 dnů. Léčba se zahajuje obvykle po počáteční heparinizaci a dávkování se upravuje podle dosažených hodnot INR (International Normalized Ratio – poměrné číslo protrombinového času plazmy ku času kontrolní poolované plazmy umocněné ISI – mezinárodním indexem senzitivity). Denní dávka by měla být podávána ve stejnou dobu, lépe odpoledne nebo večer, a optimální hodnota INR má být v rozmezí 2,0–3,0, nejlépe okolo 2,5. Warfarin snižuje riziko ischemického iktu asi o 2/3 při přijatelném riziku krvácení. V sekundární prevenci atherotrombotického iktu je warfarin nevhodný (9).

Doporučení: Warfarin je indikován v prevenci opakování kardioembolických iktů, tj. zejména u fibrilace síní se středním a vyšším rizikem embolizace. Účinná dávka je určována hodnotou INR kolem 2,5.

Jaké jsou nové perspektivy?

Vedle existujících a zkoušených kombinací antiagregačních léků s různými mechanismy působení probíhají v současné době rozsáhlé multicentrické mezinárodní studie s inhibitory HMG-CoA reductázy (inhibitory reductázy 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A) – statiny pro indikaci i v sekundární prevenci ischemických iktů. Jsou to léky, které výrazně redukuje až blokují syntézu cholesterolu na začátku metabolického řetězce. V základních klinických studiích se statiny se prokázalo významné snížení incidence kardiovaskulárních příhod, které bylo jen částečně vysvětlitelné snížením LDL-cholesterolu (lipoproteiny o nízké hustotě). Pozitivní účinek statinů je vysvětlován i nelipidovými mechanismy, které podporují stabilitu pláta a příznivě ovlivňují endoteliální funkce, zánětlivou reak-

ci a formaci trombu. Metaanalýza klinických studií u ischemické choroby srdeční prokázala, že statiny snižují rovněž incidenci ischemických iktů u těchto nemocných o 28 %. Statiny vedou také k regresi aterosklerotických plátů v srdečních a karotických arteriích (9). Význam uvedených faktů nesnižuje „cerivastatinová aféra“, která jen prokázala, že skupina statinů není homogenní a znovu potvrdila význam dlouhodobých klinických studií. Přitom se zjistilo, že smrtelná rhabdomyolýza se vyskytla zvláště u nemocných, kteří byli současně léčeni gemfibrozilem (který není u nás dostupný), nebo byla překročena doporučená dávka cerivastatinu.

Chirurgická sekundární prevence

Angiochirurgické výkony (karotická endarterektomie, angioplastika s nebo bez stentu) doplňují sekundární medikamentózní prevenci u indikovaných nemocných, a to s centním ischemickým iktem (do 6 měsíců), nebo TIA v povodí arteria carotis interna, u kterých se prokázala symptomatická stenóza (tj. klinice odpovídající) arteria carotis interna na 70 % a více a kde není operační výkon kontra-indikován. Tato chirurgická sekundární prevence je nyní indikovaná u nemocných již při stenóze na a nad 50 % (měřeno podle angiografie). Tyto výkony se provádějí na specializovaných pracovištích. Multicentrické studie potvrdily užitečnost těchto indikovaných výkonů, které vedly k poklesu výskytu iktů v následujících 3 letech o 12 % (8).

Zatímco indikace medikamentózní a chirurgické sekundární prevence je jasná, je mnoho nejasností okolo podávání tzv. vazoaktivních preparátů.

Tradičně se v našich zemích podávají preparáty pentoxifylinu (např. Agapurin retard, Trental) v obvyklé dávce 2× 400 mg /den a to pro jejich hlavní mechanismus – zvyšují hladinu adenosinu (pentoxifylin je kompetitivním antagonistou na adenosinových receptorech) a inhibují fosfodiesterázu se zvyšováním hladiny cAMP (cyklického adenylnofosfátu). Adenosin a adenylykláza významně stabilizují aktivovanou destičku. Zvyšují také srdeční kontrakci, působí dilataci koronárních arterií a pokles periferní rezistence. Účinkují hemoreologicky zlepšením deformability červených krvinek a leukocytů, snížením agregability destiček, redukcí fibrinogénu a dalšími antitrombotickými vlastnostmi. Pentoxifylin inhibuje chemotaktické a adhezivní vlastnosti stimulovaných granulocytů. Protože jde o pochody, které jsou významné v patofyziologii ischemického iktu i v jeho chronické fázi, je jejich podávání vhodné (viz např. závěry EPMD – European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study) nejméně v prvních týdnech po prodělaném ischemickém mozkovém infarktu (12).

V patofyziologii ischemického iktu hraje významnou roli i endotel poškozený hypoxií. Dochází k aktivaci endotelu s vaskulární dysfunkcí, která vede ke změně koagulačního stavu, změně permeability cév, změně cévního tonu ve prospěch vazokonstrikce, následně k proliferaci buněk hladkého svalstva a remodelaci cévní stěny (10).

Stěžejní roli ve vazokonstrikci, aktivaci a agregaci destiček a zvýšené kapilární permeabilitě hraje serotonin, 5-HT

(5- hydroxytryptamin)(14). Proto je nasnadě, že velmi úspěšným preparátem v oblasti cévních onemocnění mozku může být naftidrofuryl, atagonista receptorů 5-HT buněk hladké svaloviny cév a membrán destiček, který byl zkoušen a našel si své významné postavení v léčbě cévní patologie. Inhibuje kontrakce cév navozené 5-HT, zvyšuje účinnost aerobního metabolismu v hypoxické tkáni, má příznivé reologické vlastnosti, protože inhibuje agregaci destiček navozenou serotoninem, snižuje agregabilitu erytrocytů a zvyšuje jejich deformabilitu (tabulka 6) (2). Naftidrofuryl (např. Enelbin) byl s příznivým efektem testován u vaskulární a smíšené demence (6) a zlepšil výsledný stav po prodělaném iktu (14), event. byl prospěch neprůkazný (7). Přesto je zřejmé, že může mít své místo v doléčovací fázi ischemického iktu, zejména pro převažující stabilizační účinek na přetrvávající postischemickou endotelovou dysfunkci

Literatura

1. Acetylsalicyl acid in secondary prevention of stroke. Symposium in 10th European Stroke Conference 2001, Lisbon, 16–19. 5. 2001.
2. Barradell, L. B., Brogden, R. N. (1996): Oral Naftidrofuryl. A review of its pharmacology and therapeutic use in the management of peripheral occlusive arterial disease. *Drug and Aging* 8 (4): 299–322.
3. Doležal, M. (2001): Trombotická tromocytopenická purpura spojená s ticlopidinem a clopidogrelem. *Remedia* 2: 16–161.
4. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-segment Elevation. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001, 345: 495–502.
5. Eisert, W. G. (2001): Near-field amplification of antithrombotic effect of dipyridamole through vessel wall cells. *Neurology* 57 (Suppl 2): S20–S23.
6. Emeriau, J.P., Leher, P., Mosnier, M. (2000): Efficacy of Naftidrofuryl in Patients with Vascular or Mixed Dementia: Result of a multicentre double-blind trial. *Clin Ther* 22: 834–844.
7. Gray, C. S., French, J. M., Venables, G. S. et al. (1990): A randomized double-blind controlled trial of naftidrofuryl in acute stroke. *Age and Ageing* 19: 356–363.
8. Guidelines for Carotid Endarterectomy. A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998, 29: 554–562.
9. Kalita, Z. (1999): Sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod. *Čes slov neurol neurochir* 62/95 (Suppl 1): 3–13.
10. Karimová, A. (2000): Reakce endotelu na hypoxii. *Čas. Lék. čes.* 139: 295–298.
11. Müller, T. H. (2001): Inhibition of thrombus formation by low-dose acetylsalicylic acid, dipyridamole, and their combination in a model of platelet-vessel wall interaction. *Neurology* 57(Suppl 2): S8–S11.
12. Nosálová, G. (2000): Nové názory na mechanismus účinku xantinových derivátů. *Slovakofarma revue* 3: 52–55.
13. PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study). 10th European Stroke Conference, Lison, 16.–19. 5. 2001.
14. Steiner, T. J.: Naftidrofuryl after acute stroke: A review and hypothesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990, 16 (Suppl 3): S58–S61.
15. Walter, M. R., Bolster, A., Dyker, A. G. et al. (2001): Effect of perindopril on cerebral and retinal perfusion in stroke patients with carotid disease. *Stroke* 32: 473–478.
16. Zdravotnická ročenka České republiky 1999. ÚZIS ČR 2000, 212.

Tabulka 6. Hlavní účinky pentoxifylinu a naftidrofurylu

	naftidrofuryl	pentoxifylin
Klasifikace	antagonista 5-HT ₂ receptorů	xantinový derivát
Hlavní mechanismus účinku	inhibice serotoninem navozené vazokonstrikce, podpora tkáňového kyslíkového metabolismu	redukce krevní viskozity, redukce agregability destiček

mozkového cévního řečiště s vazokonstrikcí a remodelací cévní stěny. Doporučené dávkování je 200 až 300 mg per os/den rozdělených na 2 až 3 dávky (2).

Své definitivní místo ve farmakoterapii doléčovací fáze iktu podle zásad správné medicinské praxe může získat pentoxifylin i naftidrofuryl na základě adekvátních klinických studií. Teoretické předpoklady a klinické zkušenosti je k této indikaci doporučují.