

MUDr. Daniel Václavík

Neurologické oddělení, Vítkovická nemocnice Ostrava

Primární a sekundární prevence ischemických mozkových příhod

Souhrn: Ischemické cévní mozkové příhody se svou incidencí v ČR 30 000 ročně představují významný ekonomický a zdravotní problém. Jedním z hlavních kroků k jeho řešení je primární a sekundární prevence. Jejich základním článkem je léčba obecných rizikových vaskulárních faktorů (diabetes mellitus, hypertenze, hypercholesterolémie), režimová opatření (zanechání kouření, zdravá výživa, dostatek pohybu) a specifická terapie, za kterou považujeme rozhodnutí o typu antiagregační či antikoagulační léčby a indikaci k operačnímu či intervenčnímu řešení stenóz mozkových tepen.



MUDr. Daniel Václavík

cévní rizikové faktory ICMP:

- arteriální hypertenze
- fibrilace síní
- diabetes mellitus
- zvýšená hladina cholesterolu
- onemocnění karotických artérií
- kouření
- konzumace alkoholu

kouření riziko CMP zdvojnásobuje

nadměrné pití alkoholu nad 60 g/den riziko CMP zvyšuje

mírné pití alkoholu do 24 g/den riziko CMP snižuje

Úvod

Ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) mají v ČR incidenci 300/100 000, to znamená 30 000 nových příhod ročně. ICMP jsou nejčastější příčinou invalidity a druhou nejčastější příčinou mortality. Představují tedy v naší zemi obrovský zdravotní ekonomický i sociální problém. Základní cestou k jeho řešení je jeho předejití pomocí účinné preventivní léčby. Stručný přehled základů současných doporučení je náplní tohoto sdělení, které vychází z recentních evropských doporučení (1). Doporučení byla vytvořena na podkladě medicíny založené na důkazu (Evidence Based Medicine – EBM).

PRIMÁRNÍ PREVENCE

Cílem primární prevence je změna nevhodného životního stylu s předpokládaným snížením incidence CMP. Zde je nezastupitelná role praktického lékaře – vedení pacientů ke zdravému životnímu stylu – udržování váhy, nekouření, dostatek pohybu, zdravá strava. Dále pak diagnostika a léčba cévních rizikových faktorů. Patří mezi ně arteriální hypertenze, fibrilace síní (FS), diabetes mellitus (DM), zvýšená hladina cholesterolu, onemocnění karotických artérií, kouření a konzumace alkoholu. Důležitá je spolupráce s obory preventivní medicíny a specialisty (internista, kardiolog, lipidolog, diabetolog, neurolog).

Hypertenze

Měření TK by mělo být součástí pravidelných kontrol u praktického lékaře. Úpravou životního stylu a/nebo pomocí farmakologické léčby by měl být krevní tlak udržován na hodnotách pod 140/85 mm Hg u diabetiků pod 130/80. Snížení TK významně redukuje riziko CMP i koronárních příhod. Zatím nebyla jednoznačně prokázána větší účinnost některé ze skupin antihypertenziv. I když byla publikována řada studií s dílčím srovnáním antihypertenziv. Například ve studii LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in

hypertension) byl u hypertoniků s hypertrofií levé komory losartan účinnější než atenolol (2). U starších pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí je doporučován betablokátor.

Diabetes mellitus

Zatím nejsou důkazy, že udržování normoglykémie snižuje riziko výskytu CMP. Tento trend by se však měl prosazovat vzhledem k prospěšnému vlivu léčby na další vaskulární choroby.

Hypercholesterolémie

V primárně preventivních studiích se statiny došlo k redukci vzniku CMP z 3,4 na 2,7 %. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční se léčbou celkového cholesterolu pomocí statinů snižuje i riziko výskytu cévní mozkové příhody.

Kouření

Pacienti by měli být informováni o rizikovitosti kouření, které zdvojnásobuje riziko CMP, naopak zanechání kouření riziko CMP o 50 % snižuje.

Alkohol

Nadměrné pití alkoholu nad 60g/den (např. 0,5l vína s 12 % alkoholu) zvyšuje riziko jak ischemických (1,69 x) tak hemoragických CMP (2,18 x). Konzumace alkoholu pod 12 g/den snižuje riziko CMP o 17 % a spotřeba mezi 12 - 24 g/den snižuje riziko o 28 %. S nejnižšími riziky konzumace je spojeno červené víno. Příčinou CMP u nadměrné konzumace alkoholu je zvýšení krevního tlaku.

Tělesná aktivita

Aktivní tělesná zátěž ve volném čase snižuje riziko CMP o 20 - 30 %. Doporučuje se pravidelná tělesná aktivita (2 - 5 hodin/týden).

Stravování a dietní opatření

V observačních studiích byl pozorován pokles rizika CMP u konzumace zvýšeného množství zele-

snížený příjem vitamínu D ve stravě zvyšuje riziko CMP, ale jeho farmakologická suplementace riziko nesníží

Užívání kyseliny listové snižuje hladinu homocysteinu a může redukovat vznik CMP až o 18 %

Dlouhodobá (nad 5 let) hormonální substituční terapie u žen po menopauze byla spojena s 32 % zvýšením rizika CMP

V primární prevenci se doporučuje užívání ASA u pacientů s aterosklerotickým postižením krkavic

karotická desobliterace je v primární prevenci indikována u mužů se zúžením krkavic nad 80 %

niny a ovoce (5 ks/den) a zařazení ryb do stravy (minimálně 1 x měsíčně) (3). Zvýšený příjem celozrnných potravin je spojen s poklesem kardiovaskulárních onemocnění. Snížený příjem vitamínu D ve stravě zvyšuje riziko CMP, jeho farmakologická suplementace však riziko nesníží. Užívání vitamínu E riziko CMP nesnižuje, naopak ve vyšších dávkách (nad 400 IU/d) jej může zvyšovat. Užívání kyseliny listové snižuje hladinu homocysteinu a může redukovat vznik CMP až o 18%. Dlouhodobá (nad 5 let) hormonální substituční terapie u žen po menopauze byla spojena s 32% zvýšením rizika CMP.

Tělesná váha

Body mass index nad 25 zvyšuje riziko CMP, především se na něm podílí současně přítomná hypertenze a diabetes mellitus.

Antiagregační terapie

Proběhla řada studií bez prokázání účinku acetylosalicylové kyseliny (ASA - acetylosalicylic acid) na redukcii CMP, došlo ale k redukcii celkové kardiovaskulární a koronární mortality. V roce 2005 byla publikována studie 39 876 žen starších 45 let, u kterých došlo k 17% redukcii rizika CMP (4). U pacientů s prokázáním aterosklerotickým cévním postižením ASA snižuje kardiovaskulární mortalitu. V primární prevenci tedy doporučujeme užívání ASA u pacientů s aterosklerotickým postižením krkavic. Můžeme jeho užívání doporučit ženám nad 45 let, které mají dobrou toleranci ASA, efekt na redukcii CMP je však malý. U mužů ASA snižuje výskyt IM. Efekt jiných antitrombotik prokázán nebyl.

Antikoagulační léčba u pacientů s fibrilací síní (FS)

U pacientů s FS je základním úkolem rozhodnout o indikaci antikoagulační léčby.

Za pacienty s **vyšším rizikem CMP** považujeme nemocné alespoň s jedním z těchto rizikových faktorů: věk nad 75 let, hypertenze, DM. U nich by měla být nasazena dlouhodobá antikoagulační léčba warfarinem (cílová hodnota INR: 2,5; rozmezí 2,0 - 3,0).

Za pacienty se **středně vysokým rizikem** považujeme nemocné nad 65 letu věku, bez výše uvedených rizikových faktorů. Tyto pacienty léčíme warfarinem nebo ASK. Skupinu s **nízkým rizikem** tvoří pacienti pod 65 let bez rizikových faktorů. Zde můžeme doporučit užívání ASK nebo zůstat bez léčby. Pacienti, kteří nemohou dostávat warfarin, by měli užívat ASK. Antikoagulace s INR 2-3 je indikována také u nemocných s umělou chlopní.

Ateroskleróza karotických tepen

Zúžení krkavic nad 50%, které diagnostikujeme především ultrazvukovým vyšetřením, přináší 2% roční riziko CMP. Karotická endarterektomie (CEA) snižuje toto riziko o 1%, což znamená 5% snížení rizika po 5 letech. Nejvýznamnější riziko je u mužů se zúžením nad 80%. U nich je indikována karotická desobliterace na pracovišti s 3% pe-

rioperačním rizikem při předpokládané délce života více jak 5 let. Za perioperační riziko považujeme vaskulární morbiditu a mortalitu ze všech příčin do 30 dnů po výkonu. U ostatních pacientů nasazujeme ASK a léčíme rizikové faktory. Pro indikaci karotického stentingu zatím jednoznačná data nejsou.

SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

Cílem sekundární prevence je co největší snížení rizika recidivy ischemické cévní mozkové příhody. Vedení sekundární prevence by mělo být v rukou neurologa specializovaného na léčbu iCMP, který spolupracuje s praktickým lékařem a specialisty - především s kardiologem, lipologem, diabetologem, rehabilitačním lékařem, logopedem, psychiatrem a psychologem. Dispenzarizace pacientů po iCMP obsahuje: pravidelné kontroly klinického stavu pacientů, sledování, kontrola a terapie obecných rizikových faktorů iCMP (hypertenze, DM, hyperlipoproteinémie, dietní opatření a kouření), neinvazivní monitorování postižení přírodních mozkových tepen (ultrazvuk, CT, MR angiografie), specifická prevence recidivy iCMP (indikace k antiagregační, antikoagulační terapii, chirurgická či intervenční terapie onemocnění přírodních mozkových tepen).

Hypertenze

Antihypertenzivní léčba snižuje riziko recidivy iCMP o 24%, nezávisle na typu CMP a výši krevního tlaku. Cílové hodnoty krevního tlaku by měly směřovat k normálním hodnotám TK - 120/80. Přesná hodnota není známa, u pacientů se má postupovat individuálně. U nemocných s uzávěry nebo významnými zúženími krkavic bychom pro riziko vzniku CMP při náhlém snížení měli postupovat se zvýšenou opatrností.

Diabetes mellitus

Terapie se řídí obecnými zásadami, tedy režimovým opatřením a kompenzací diabetu dietou a farmakologicky. U DM 2. typu byla publikována studie s pioglitazonem, který redukoval výskyt CMP o 47% (5).

Cholesterol

Statiny ve studiích SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) a Heart Protection Study snížily riziko recidivy CMP o 16 - 24%. Proto je tato terapie po CMP indikována (6,1).

Kouření, alkohol, nadváha, fyzická aktivita a dietní opatření

Doporučení se v zásadě shodují s primární prevencí.

SPECIFICKÁ TERAPIE

Kardioembolizační iCMP

V sekundární prevenci je po kardioembolické

iCMP indikovaná terapie warfarinem s INR 2 - 3. Příčiny embolizace jsou: fibrilace či flutter síní, náhrada mitrální nebo aortální chlopně, průkaz srdečního trombu, revmatická chlopenní vada, srdeční selhání s ejekční frakcí pod 20 %, myxom levé síně, stav po infarktu myokardu s akinetickou zónou.

Jelikož tato terapie může mít závažné nežádoucí účinky, především intrakraniální a systémové krvácení, musí pacienti zároveň splňovat podmínky pro nasazení antikoagulační léčby (spolupráce pacienta, rodiny, nepřítomnost těžké angiopatie drobných mozkových tepen, krvácivé stavy, trombocytopenie, apod.). U pacientů, kteří nesplňují kritéria pro nasazení antikoagulace, je nutné zahájit antiagregační terapii. Lékem první volby je zde ASA (Anopyrin 100-400mg/den).

Nekardiogenní iCMP

Všichni pacienti, u kterých není indikovaná antikoagulace, by měli užívat antiagregační léčbu. V současné době je u nás k dispozici ASA, klopidogrel, kombinace ASA s dipyridamolem (Aggrenox) a tiklopidin. ASA redukuje recidivu CMP o 13 %. Doporučená denní dávka je 50 - 400 mg, přičemž u dávky nad 150 mg roste riziko vedlejších účinků, ale užitek zůstává stejný. Klopidogrel redukuje riziko CMP o 23 %, je tedy účinnější než ASK. Dávkování je 75 mg/den. Kombinace 25 mg ASK a 200 mg dipyridamolu (Aggrenox) snižuje výskyt CMP o 23 %. Dávkujeme 1 tbl 2x denně. Tiklopidin je srovnatelně účinný jako klopidogrel, ale pro výskyt vedlejších účinků (neutropenie) je nahrazen jinými antiagregancii (1).

Symptomatické stenózy mozkových tepen

V sekundární prevenci je **karotická endarterektomie (CEA)** indikovaná u symptomatických stenóz karotid 70 - 99 % na pracovištích s perioperačními komplikacemi do 6 %. Včasně provedena CEA (nejlépe do 2 týdnů), redukuje recidivu CMP o 48 % (7). U pacientů s lehkým neurologickým deficitem lze k CEA indikovat i stenózy 50 - 69 % a to na pracovištích s perioperačními komplikacemi pod 3 %. **Perkutánní transluminární angioplastiku (PTA)** se zavedením stentu u stenóz karotických artérií je indikována u pacientů, kteří splňují kritéria pro CEA, ale z určitého důvodu ji nelze provést (chirurgicky nepřístupné umístění stenózy, vysoké riziko operace) a restenóz. PTA s eventuálním zavedením stentu lze také indikovat u pacientů se symptomatickou stenózou a. subclavia, oboustrannými stenózami vertebrálních artérií nebo symptomatickou stenózou vertebrální artérie a u intrakraniálních stenóz nad 50 %. Na jasná data z randomizovaných studií zde zatím čekáme.

Shrnutí pro praxi

V primární i sekundární prevenci je nutná pravidelná kontrola a léčba obecných vaskulárních rizik).

Nezbytná jsou režimová opatření jako zanechání kouření, omezení abúzu alkoholu, dieta s nízkým obsahem nasycených tuků, bohatá na ovoce, zeleninu a vlákninu, pravidelná fyzická aktivity a boj s nadváhou.

V primární prevenci u pacientů s FS a alespoň s 1 z uvedených rizikových faktorů (věk nad 75 let, hypertenze, DM, městnavé srdeční selhání) je indikovaná antikoagulace warfarinem s INR 2-3. V sekundární prevenci u FS indikujeme antikoagulační léčbu.

V primární prevenci jsou muži se stenotickým postižením karotických tepen nad 80 % indikováni ke karotické endarterektomii na pracovišti s perioperačními komplikacemi pod 3 %. Ostatní pacienti se stenózami krkavic jsou indikováni k antiagregační léčbě ASK.

V sekundární prevenci pacienty s prokázanou kardiogenní embolizací indikujeme k léčbě warfarinem, nekardiogenní ikty k antiagregační léčbě.

Pacienti se symptomatickou stenózou krkavice nad 70 % jsou indikováni k CEA nebo stentu na pracovišti s perioperačními komplikacemi pod 6 %.

Seznam použité literatury:

1. Management ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky - doporučení European Stroke Organisation (ESO) 2008, aktualizace leden 2009. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. 19-31.
2. Kizer JR, Dahlof B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman JM, Snapinn SM, Harris KE, Devereux RB: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:46-52
3. He K, Song Y, Davioglus M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-15
4. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304
5. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-873
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, Sillese H, Simunovic L, Szarek M, Welch K, Zivin J: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559
7. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924

MUDr. Daniel Václavík - pracuje jako primář neurologického oddělení Vítkovické nemocnice v Ostravě. Zabývá se především léčbou cévních mozkových příhod a neurosonologií. Je členem výboru cerebrovaskulární sekce neurologické společnosti JEP a evropského výboru pro trombolytickou léčbu CMP: SITS – EAST.

Redukce rizika CMP:
 - ASA o 13 %
 - klopidogrel o 23 %
 - kombinace 25 mg ASA a 200 mg dipyridamolu (Aggrenox) o 23 %
 - tiklopidin je srovnatelně účinný jako klopidogrel (ale nežádoucí účinky - neutropenie)

v sekundární prevenci je CEA indikovaná u symptomatických stenóz karotid od 70 % výše, v případě lehkého neurologického deficitu již u 50 - 69 % stenóz

při výběru pracoviště pro CEA rozhoduje jeho % operačního rizika (třicetidenní mortality a morbidity

včasně provedená CEA (nejlépe do 2 týdnů po CMP) redukuje recidivu CMP o 48 %