

# PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ PREVENCE ISCHEMICKÝCH CÉVNÍCH MOZKOVÝCH PŘÍHOD

D. Václavík

## Souhrn

V primární i sekundární prevenci je nutná pravidelná kontrola a léčba obecných vaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, diabetes mellitus, hypercholesterolemie). Nezbytná jsou režimová opatření jako zanechání kouření, omezení abúzu alkoholu, dieta s nízkým obsahem nasycených tuků bohatá na ovoce, zeleninu a vlákninu, pravidelná fyzická aktivita a boj s nadváhou. U pacientů s fibrilací síní a vysokým rizikem embolizace je indikována antikoagulace warfarinem s INR 2–3 nebo přímými inhibitory trombinu či faktoru X. V primární prevenci jsou muži se stenotickým postižením karotických tepen nad 70 % indikováni ke karotické endarterektomii na pracovišti s operačním rizikem pod 3 %. Ostatní pacienti se stenózami krkavic jsou indikováni k antiagregační léčbě. V sekundární prevenci indikujeme pacienty s prokázanou kardiogenní embolizací k léčbě warfarinem, nekardiogenní i k antiagregační léčbě. Pacienti se symptomatickou stenózou krkavice nad 70 % jsou indikováni ke karotické endarterektomii nebo stentu na pracovišti s operačním rizikem pod 6 %.

## Klíčová slova

prevence – vaskulární rizikové faktory – antikoagulace – endarterektomie a stenting

## Abstract

**Prevention of ischemic stroke.** Treatment of general vascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia) is necessary in primary and secondary prevention of stroke. The most important non-pharmacological approaches are quitting smoking, limited consumption of alcohol, diet containing unsaturated fat, rich in fruits and vegetables, weight reduction and physical exercise. Patients with atrial fibrillation with high risk of embolisation are recommended for anticoagulation treatment with warfarin or direct inhibitors of thrombin or factor X. The men with severe 70% stenosis are recommended for carotid endarterectomy in primary prevention if the perioperative morbidity and mortality risk is estimated to be < 3%. The other patients with carotid artery stenosis are recommended to antiaggregation therapy. Patients with cardiogenic stroke are recommended for anticoagulation therapy and those with non cardiogenic stroke for antiaggregation therapy. For patients with ischemic stroke and ipsilateral carotid artery stenosis above 70%, carotid endarterectomy is recommended if the perioperative morbidity and mortality risk is estimated to be < 6%.

## Keywords

prevention – vascular risk factors – anticoagulation – endarterectomy and stenting

## Úvod

Ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) mají v ČR incidenci 300/100 000, to znamená 30 000 nových příhod ročně. 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 doporučení evrop-

ských a amerických [1–3]. 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 iCMP. 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 riziko-

vých faktorů. Patří mezi ně arteriální hypertenze, fibrilace síní (FS), diabetes mellitus (DM), zvýšená hladina cholesterolu, onemocnění karotických artérií, kouření a konzumace alkoholu. Nezbytná 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 mmHg, u diabetiků pod 130/80 mmHg. Snížení TK významně redukuje riziko CMP i koronárních příhod. Zatím nebyla jednoznačně prokázána větší účinnost některé ze skupin anti-hypertenziv, i když byla publikována řada studií s dílčím srovnáním antihypertenziv. Například ve studii LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) byl Losartan účinnější než atenolol u hypertoniků s hypertrofií levé komory [4]. U starších pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí je doporučován betablokátor.

## Diabetes mellitus

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

## Hypercholesterolemie

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 sta-

tinů snižuje i riziko výskytu cévní mozkové příhody. Statiny by měly být předepisovány pacientům s ischemickou chorobou srdce a vysokou nebo střední hladinou cholesterolu.

### Kouření

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

### Alkohol

Nadměrné pití alkoholu nad 60 g/den (např. 0,5 l vína s 12 % alkoholu) zvyšuje riziko jak ischemických (1,69krát), tak hemoragických CMP (2,18krát). Konzumace alkoholu pod 12 g/den snižuje riziko CMP o 17 % a jeho 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 hod/týden).

### Stravování a dietní opatření

V observačních studiích byl pozorován pokles rizika CMP při konzumaci zvýšeného množství zeleniny a ovoce (5 ks/den) a zařazení ryb do stravy (minimálně jedenkrát měsíčně) [5]. Zvýšený příjem celozrnných potravin je spojen s poklesem kardiovaskulárních onemocnění. Snižovaný příjem vitamínu D ve stravě zvyšuje riziko CMP, jeho farmakologická suplementace však riziko nesníží. Užívání vitamínu E riziko CMP nesnižuje, naopak jej ve vyšších dávkách (nad 400 IU/den) může zvyšovat. Užívání kyseliny listové sni-

žuje hladinu homocysteinu a může redukovat vznik CMP až o 18 %. Dlouhodobá (nad pět 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 přítomné hypertenze a diabetes mellitus.

### Antiagregační terapie

Proběhla řada studií bez prokázání účinku acetylosalicylové kyseliny (ASK) na redukci CMP, došlo ale k redukci celkové kardiovaskulární a koronární mortality. V roce 2005 byla publikována studie 39 876 žen starších 45 let, u kterých došlo k 17% redukci rizika CMP [6]. U pacientů s prokázáním aterosklerotickým cévním postižením kyselina acetylosalicylová snižuje kardiovaskulární mortalitu. V primární prevenci tedy doporučujeme užívání ASK u pacientů s aterosklerotickým postižením krkavic. Jeho užívání můžeme doporučit ženám nad 45 let, které mají dobrou toleranci na aspirin, efekt na redukci CMP je však malý. U mužů ASK snižuje výskyt IM. Efekt jiných antitrombotik prokázán nebyl.

### Antikoagulační léčba u pacientů s fibrilací síní

U pacientů s FS je základním úkolem rozhodnout o indikaci antikoagulační léčby. Pro stratifikaci pacientů s nízkým, středním a vysokým rizikem CMP je doporučeno použití  $CHA_2DS_2Vasc$  skóre [2] (tab. 1).

U pacientů s vysokým rizikem by měla být nasazena dlouhodobá antikoagulační léčba warfarinem (cílová hodnota INR: 2,5; rozmezí 2,0–3,0).

Pacienty se středně vysokým rizikem 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. Léčba warfarinem má řadu úskalí – nutnost monitorace léčby, řadu lékových a potravinových interakcí, genetické polymorfismy způsobující hypersenzitivitu nebo rezistenci. Řada těchto nedostatků, především nutnost monitorace a potravinové interakce, je částečně překonána novými antikoagulancii. V současné době máme k dispozici přímý inhibitor trombinu dabigatran (dávka dvakrát denně 110 nebo 150 mg) a přímé inhibitory faktoru X rivaroxaban (20 mg jedenkrát denně) a apixaban [4].

### Ateroskleróza karotických tepen

Zúžení krkavic nad 50 %, které diagnostikujeme především ultrazvukovým vyšetřením, přináší 2% roční riziko CMP. Karotická endarterektomie snižuje toto riziko o 1 %, což znamená 5% snížení rizika po pěti letech. Nejvýznamnější riziko je u mužů se zúžením nad 80 %. U nich je indikována karotická desobliterace na pracovišti s 3% operačním rizikem při předpokládané délce života více než pět let. U ostatních pacientů nasazujeme ASK a léčíme rizikové faktory. Pro indikaci karotického stentingu zatím jednoznačná data nejsou k dispozici.

### Sekundární prevence

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

Tab. 1.  $CHA_2DS_2Vasc$ .

Rizikový faktor	$CHA_2DS_2Vasc$
CMP/TIA/tromboembolie	2
věk $\geq$ 75 let	2
hypertenze	1
diabetes mellitus	1
srdeční selhání	1
cévní onemocnění*	1
věk 65–74 let	1
ženské pohlaví	1
maximální skóre	9

nízké riziko 0, střední riziko 1, vysoké riziko 2 a více  
 CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka  
 \*prodělaný infarkt myokardu, periferní arteriální onemocnění, aortální sklerotický plát

## Hypertenze

Antihypertenzivní léčba snižuje riziko recidivy CMP o 24 %, nezávisle na typu CMP a výši krevního tlaku. Cílové hodnoty krevního tlaku by měly směřovat k normálním hodnotám TK – 120/80 mmHg. Přesná hodnota a výběr antihypertenziva nejsou známy, u pacientů se má postupovat individuálně. Za vhodnou kombinaci se považují diuretika s ACE inhibitory [3]. U nemocných s uzávěry nebo významnými zúženými 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 % [8].

## 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 indikovaná s cílovou hladinou LDL cholesterolu pod 2,0 mmol/l [1,3,9].

## 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 antikoagulační terapie warfarinem. Příčiny embolizace jsou: fibrilace či flutter síní, náhrada mitrální nebo aortální chlopně, průkaz srdečního trombu, revmatická mitrální chlopně vada, srdeční selhání s ejekční frakcí pod 20 %, myxom levé síně, stav po infarktu myokardu s akinetickou zónou. Cílová hladina INR je 2–3, kromě pacientů s mechanickými náhradami chlopní, kde požadujeme INR 2,5–3,5. U pacientů s fibrilací síní lze užít nová antikoagulantia uvedená v primární prevenci CMP.

Protože 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 acetylosalicylová kyselina (Anopyrin 100–400 mg/den).

### Nekardiogenní iCMP

Všichni pacienti, u kterých není indikována antikoagulace, by měli užívat antiagregační léčbu.

V současné době je u nás k dispozici acetylosalicylová kyselina (ASK), clopidogrel, kombinace ASK s dipyridamolem (Aggrenox) a ticlopidin. Acetylosalicylová kyselina redukuje recidivu CMP o 13 %. Doporučená denní dávka je 50–400 mg, přičemž u dávek nad 150 mg roste riziko vedlejších účinků, ale užitek zůstává stejný. Clopidogrel redukuje riziko CMP o 23 %, je tedy účinnější než ASK. Dávkování je 75 mg/den. Kombinace 25 mg ASK a 200 mg dipiridamolu (Aggrenox) snižuje výskyt CMP o 23 %. Dávujeme 1 tbl dvakrát denně. Ticlopidin je srovnatelně účinný jako clopidogrel, ale pro výskyt vedlejších účinků (neutropenie) je nahrazován jinými antiagregancii [1]. Kombinace ASK s clopidogrelem se nedoporučuje pro zvýšené riziko krvácivých komplikací, kromě speciálních situací, jako jsou pacienti po stentingu [3].

### Symptomatické stenózy mozkových tepen

V sekundární prevenci je karotická endarterektomie (carotid endarterectomy – CEA) indikována u symptomatických stenóz karotid 70–99 % na pracovištích s 30denní mortalitou a morbiditou (veškeré typy mozkových příhod a úmrtí) do 6 %. Včasně provedená CAE (nejlépe do dvou týdnů) redukuje recidivu CMP o 48 % [10]. U pacientů s lehkým neurologickým deficitem lze k CEA indikovat i stenózy 50–69 %, opět na pracovištích s 30denní mortalitou, morbiditou pod 3 %. Perkutánní transluminární angioplastika (PTA) se zavedením stentu u stenóz karotických arterií 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 nebo sym-

ptomatickou stenózou vertebrální arterie v případě recidivy CMP při optimální sekundárně preventivní léčbě. U intrakraniálních stenóz nad 50 % by měla být nasazena antiagregační a maximální hypolipidemická léčba, krevní tlak by měl být do 140/90 mmHg. Na jasná data z randomizovaných studií pro indikaci angioplastiky/stentu zatím čekáme.

## Závěr

Vzhledem k medicínské a sociální závažnosti CMP a výrazně vyšší incidenci v České republice ve srovnání s populací v rozvinutých evropských zemích, je prevence tohoto onemocnění nejvýznamnějším opatřením, které nás v současnosti i nejbližší budoucnosti čeká. Nezbytný je multidisciplinární přístup, který v primární prevenci koordinuje praktický lékař a v sekundární prevenci neurolog. Primární prevence se v zásadě neliší od opatření nutných k prevenci kardiovaskulárních onemocnění se zdůrazněním zachytu pacientů s fibrilací síní. V sekundární prevenci je kromě pokračování v prevenci primární nutné především správně a včas indikovat pacienty s kardiogenním iktem k antikoagulační léčbě a pacienty se symptomatickou stenózou karotidy k endarterektomii či stentu, zbytek pacientů je indikován k antiagregační terapii.

## Literatura

1. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Ringleb PA, Bousser MG, Ford G et al. Management ischemic cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky – doporučení European Stroke Organisation (ESO) 2008, aktualizace leden 2009; 19–31.
2. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eurpace 2010; 12: 1360–1420.
3. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. 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.
4. Ahmad Y, Lip GY. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Where are We Now? Clin Med Insights Cardiol 2012; 6: 65–78.

**5.** Kizer JR, Dahlöf B, Kjeldsen Seet al. 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.

**6.** He K, Song Y, Daviglius M et al. Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004; 35: 1538–1515.

**7.** Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293–1304.

**8.** Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al. PROactive Investigators. 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.

**9.** Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559.

**10.** Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915–924.

*Doručeno do redakce 11. 1. 2013*

*Přijato po recenzi 4. 2. 2013*

**MUDr. Daniel Václavík**

Neurologické oddělení a Iktové centrum

Vítkovická nemocnice a. s.

[daniel.vaclavik@nemvitkovice.cz](mailto:daniel.vaclavik@nemvitkovice.cz)