

Protidoštičková liečba cievnych mozgových príhod

MUDr. František Cibulčík, PhD.

Neurologická klinika SZU FNŠP 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 morbidít a mortality v celosvetovom meradle. V súčasnosti sa sústreďuje veľká pozornosť na preventívne opatrenia v rámci primárnej a sekundárnej prevencie CMP. Medikamentózne sa v liečbe často používajú protidoštičkové látky (kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, dipyridamol). Indikácie liečby vychádzajú z odporúčení Európskej organizácie pre mozgové cievne príhody ESO (European Stroke Organisation).

Kľúčové slová: cievna mozgová príhoda, primárna prevencia, sekundárna prevencia, protidoštičkové látky.

Antiplatelet therapy of stroke

Stroke is clinical diagnosis, in which focal (or global) disorder in the cerebral circulation is observed. Acute stroke is one of the common causes of morbidity and mortality worldwide. Primary and secondary prevention is very important in the therapy of stroke. Antiplatelet drugs (acetylsalicylic acid, clopidogrel and dipyridamol) are often used according to guidelines of the European Stroke Organisation.

Keywords: stroke, primary prevention, secondary prevention, antiplatelet drugs.

Via pract., 2009, 6 (5): 201–204

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 morbidít a mortality v celosvetovom meradle. V priemyselných krajinách je druhou až treťou najčastejšou príčinou úmrtia. Mortalita v Európe sa pohybuje v rozmedzí od 63,5/100 000 po 273/100 000. CMP je súčasne najvýznamnejšou príčinou morbidít a dlhodobej invalidizácie v Európe a jej liečba je spojená s enormnými ekonomickými nákladmi (1). Uvedené epidemiologické údaje ukazujú, že CMP znamenajú veľmi závažný medicínsky a sociálny problém. V súčasnosti sa sústreďuje veľká pozornosť najmä na preventívne opatrenia v rámci primárnej a sekundárnej prevencie CMP.

Liečba CMP

V snahe o **liečbu CMP** používame **komplexný prístup**, zahŕňajúci **socio-ekonomické opatrenia a liečbu medikamentózne, chirurgickú a rehabilitačnú**.

V rámci **medikamentózne liečby** sa používajú lieky so snahou ovplyvniť rizikové faktory – napríklad **antihypertenzíva, hypoli-**

Tabuľka 1. Odporúčenia ESO na použitie protidoštičkových látok v primárnej prevencii CMP.

| | |
|------------------|--|
| Úroveň I | U žien nad 45 rokov, ktoré nemajú zvýšené riziko intrakraniálneho krvácania a majú dobrú gastrointestinálnu toleranciu, sa odporúča podávanie nízkej dávky ASA, efekt je však veľmi malý |
| | Nízka dávka ASA u mužov je indikovaná v primárnej prevencii infarktu myokardu, neznižuje však riziko ischemickej CMP |
| | ASA sa môže podávať u pacientov s non-valvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí sú mladší ako 65 rokov a nemajú rizikové faktory cievnych ochorení |
| | Ak nie je kontraindikácia, je ASA alebo orálna antikoagulácia indikovaná u pacientov s non-valvulárnou fibriláciou predsiení vo veku 65 – 75 rokov, ak nemajú rizikové faktory cievnych ochorení |
| Úroveň II | ASA v nízkej dávke sa odporúča u pacientov s asymptomatickou stenózou a. carotis interna nad 50 % s cieľom znížiť výskyt vaskulárnych príhod |
| Úroveň IV | Iné protidoštičkové látky ako ASA nie sú v primárnej prevencii CMP indikované |

pidemiká, ale aj lieky s priamym účinkom na zrážanlivosť krvi – **antiagreganciá, antikoagulanciá a trombolýtiká**. Najdlhšie skúsenosti, ako aj najväčšie množstvo znalostí o účinku a indikáciách máme so skupinou antiagregancií – protidoštičkových látok.

Protidoštičkové látky

Pod pojmom **protidoštičkové látky** rozumieme všetky látky, **ovplyvňujúce adhéziu a agregáciu krvných doštičiek**. V klinickej praxi sa používa **niekoľko skupín** týchto látok:

- inhibítory cyklooxygenázy – napríklad kyselina acetylsalicylová (ASA);
- tienopyridíny – napríklad tiklopidín, klopidogrel;
- inhibítory fosfodiesterázy – napríklad dipyridamol;

- antagonisty tromboxánu A₂;
- látky priamo účinkujúce na receptory krvných doštičiek ako je GP IIb/IIIa receptor a antagonisty fibrinogénu – napríklad defibrotid.

Pri liečbe CMP sa skúšali látky z viacerých skupín a je k dispozícii veľké množstvo údajov a odporúčení na ich používanie. Kvôli prehľadnosti bude vhodné rozobrať **prístup k liečbe CMP protidoštičkovými látkami** podľa jednotlivých postupných krokov, ktorými sú:

- postup pri primárnej prevencii CMP,
- postup pri akútnej liečbe CMP,
- postup pri sekundárnej prevencii CMP.

Protidoštičkové látky a primárna prevencia CMP

Primárna prevencia CMP je azda najdôležitejšou časťou prístupu k ovplyvneniu tohto

ochorenia, ktoré je **v rukách praktického lekára**.

Nespochybniteľná je jeho úloha v **ovplyvnení životných návykov pacienta** vedúcich k zvýšenému riziku vzniku cievnych komplikácií – z nich azda najvýraznejšie **je fajčenie, zlá skladba stravy a nevhodný pohybový režim** v populácii.

Podobne významné je **včasné odhalenie a správna liečba rizikových ochorení** – najmä **artériovej hypertenzie, diabetes mellitus a zvýšenej hladiny tukov v krvi**. V prevencii cievnych ochorení postihujúcich srdce sa na základe výsledkov rozsiahlych populačných štúdií v primárnej prevencii v širokej miere používajú i protidoštičkové látky. Situácia v prevencii cerebrovaskulárnych ochorení je trochu iná.

Sú známe výsledky šiestich veľkých randomizovaných štúdií sledujúcich podávanie kyseliny acetylsalicylovej (ASA) v primárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení u mužov a žien. Metaanalýza ich výsledkov (2) ukázala, že požitie ASA bolo spojené so znížením výskytu koronárnych príhod a kardiovaskulárnych príhod ako celku, nie však príhod cerebrovaskulárnych a mortality. U žien nad 45 rokov podávanie ASA znížilo výskyt CMP celkovo aj výskyt ischemickej CMP, čo bolo spojené len s nesignifikantným zvýšením hemoragických CMP. Okrem ASA dnes nemáme žiadne údaje zo štúdií o využití iných protidoštičkových látok v primárnej prevencii CMP u osôb s nízkym rizikom cievnych komplikácií. U osôb s prítomnosťou rôznych rizikových faktorov (fibrilácia predsiení, artériová hypertenzia, aterosklerotické plaky a podobne) bolo získaných viacero zaujímavých údajov. Kvôli prehľadnosti uvádzame **odporúčenia Európskej organizácie pre mozgové cievne príhody (European Stroke Organisation – ESO) týkajúce sa primárnej prevencie CMP a protidoštičkových látok** vo forme tabuľky 1. Údaje sú usporiadané podľa úrovne kvality dôkazov potvrdzujúcich tvrdenia – čím je vyššie číslo úrovne, tým je menšia výpovedná hodnota tvrdenia.

Protidoštičkové látky v akútnej fáze CMP

Použitie protidoštičkových látok v akútnej fáze CMP bolo v štúdiách sledované u dvoch typov týchto látok – ASA a abcximabu (inhibitor GP IIb/IIIa glykoproteínu). Dve štúdie s ASA preukázali, že jej použitie je bezpečné a efektívne v intervale do 48 hodín po vzniku ischemickej CMP a bolo spojené s väčším podielom prežívajúcich a na starost-

Tabuľka 2. Odporúčenia ESO na použitie protidoštičkových látok v sekundárnej prevencii CMP.

| | |
|------------------|---|
| Úroveň I | V sekundárnej prevencii CMP je indikovaná u pacientov, ktorí nepotrebujú antikoaguláciu, zodpovedajúca protidoštičková liečba |
| | Kde je to možné, má sa podávať kombinovaná ASA a dipyridamol, alebo klopidogrel. Ako alternatíva pripadá do úvahy ASA samotná alebo triflusal |
| | Kombinácia ASA a klopidogrel nie je indikovaná u pacientov s čerstvou ischemickou CMP s výnimkou špecifických indikácií (ako sú nestabilná angina pectoris, non-Q infarkt myokardu alebo stentovanie) |
| Úroveň IV | Odporúča sa použiť ASA v nízkych dávkach s dipyridamolom v prípadoch, keď je orálna antikoagulácia kontraindikovaná |

livost neodkázanych pacientov. Štúdie s abcximabom ukázali len nesignifikantné zlepšenie v sledovaných parametroch, druhá z nich bola dokonca predčasne ukončená pre zvýšený výskyt symptomatického alebo fatálneho intrakraniálneho krvácania (3). V ESO odporúčaniach pre liečbu akútnej fázy CMP sa preto stretáme len s odporúčením začatia užívania ASA už v intervale do 48 hodín po CMP, abcximab ani iné protidoštičkové látky v akútnej fáze nie sú indikované. Ak pacient spĺňa kritériá pre trombotickú liečbu, počas prvých 24 hodín od vzniku CMP ASA nepodávame.

Protidoštičkové látky a sekundárna prevencia CMP

Metaanalýza 287 publikovaných štúdií urobená Antiplatelet Trialists Collaboration (4) vypovedala **o 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 1000 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 sa overovala vo veľkom množstve klinických štúdií rôznej kvality. Podľa výsledkov troch 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 prekonalí TIA a CMP.

Tiklopidín a klopidogrel

Obe látky patria medzi **tienopyridíny**, ktoré blokujú agregáciu trombocytov sprostredkovanú adenosíndifosfátom. **Tiklopidín** 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 rašu (25 %) najmä závažná neutropénia (1 – 2 %) a trombocytopenická trombotická purpura (0,025 – 0,05 %). V súčasnosti sa tiklopidín používa iba **ako doplnkový liek** v prípade neúčinnosti alebo intolerancie iných látok – ASA, klopidogrel, dipyridamol.

Účinnosť klopidogrelu v dlhodobej prevencii recidívy aterotrombotických cievnych komplikácií u pacientov s akútnym cievny 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 ESO (1) odporúča ako **liek prvej voľby u pacientov netolerujúcich aspirín a dipyridamol** a možno ho podávať **u vysoko rizikových pacientov**. Pacienti s TIA alebo ischemickou CMP a nestabilnou angínou 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 neurologickým pacientom po chirurgických výkonoch na karotidách po dobu časovo obmedzenú (obvykle jeden mesiac po výkone) pri kontraindikácii podávania ASA, a pri sekundárnej prevencii cievnych mozgových príhod pri zlyhaní inej antiagregačnej liečby manifestujúcim sa opakovanou ischemickou CMP.

Dipyridamol a jeho kombinácia s ASA

Dipyridamol je derivát pyrido-pyrimidínu, ktorý dilatuje koronárne mikrocievky a inhibuje aktiváciu doštičiek zvýšením koncentrácie cyklického adenosínmonofosfátu a cyklického guanozínmonofosfátu. **Samotný dipyridamol sa v štúdiách neukázal byť jednoznačne účinnnejší ako ASA.** Štúdia ESPS II (7) hodnotila účinnosť dipyridamolu s pomalým uvoľňovaním a jeho kombinácie s ASA (2-krát 200 mg respektíve 2-krát 25 mg denne) v prevencii CMP u pacientov s TIA a CMP v predchádzajúcich troch mesiacoch. Najlepší výsledok – redukcia relatívneho rizika o 37 % – bol dosiahnutý pri kombinácii ASA plus dipyridamol s predĺženým uvoľňovaním. Podľa platných indikačných obmedzení možno na Slovensku indikovať liečbu 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.

Triflusal

Triflusal je protidoštičková látka odvodená chemickou štruktúrou od salicylátov. Jej protidoštičková aktivita spočíva v inhibícii metabolismu kyseliny arachidónovej v doštičkách. Preukázalo sa, že **redukuje riziko rekurentnej ischemickej CMP podobne ako ASA, len s menším množstvom nežiaducich účinkov** (8). Podľa platných indikačných obmedzení možno na Slovensku indikovať liečbu triflusalom pri prevencii a liečbe trombotických náhlych cievnych mozgových príhod u pacientov, kde je kontraindikovaná liečba kyselinou acetylsalicylovou.

V tabuľke 2 uvádzame **sumarizované odporúčenia podľa ESO týkajúce sa sekundárnej prevencie CMP protidoštičkovými látkami** opäť zoradené podľa úrovne kvality dôkazov tvrdení (úroveň 1 znamená najvyšší

stupeň kvality dôkazov, úroveň 4 naopak stupeň najnižší).

Aktuality v protidoštičkovej liečbe CMP

Od poslednej revízie odporúčení ESO v roku 2008 sa objavilo niekoľko zaujímavých výsledkov sledovania pacientov s CMP liečených protidoštičkovými látkami. Predovšetkým boli publikované dlho očakávané **výsledky štúdie PROFESS**, ktorá ako prvá priamo porovnávala dve skupiny pacientov liečených protidoštičkovou liečbou – klopidogrelom alebo kombináciou ASA s dipyridamolom (9). Štúdia nepreukázala signifikantné rozdiely v použití týchto látok v zmysle ovplyvnenia opakovania CMP a jej výsledky nepodstatňujú žiadne zmeny v odporúčaníach v podobe, ako ich publikovala ESO.

Zaujímavé skutočnosti boli publikované **ohľadom účinnosti klopidogrelu** v prevencii CMP. Klopidogrel sa na svoj účinný metabolit mení v organizme aktivitou enzýmu cytochrómu P-450 (CYP). Ukázalo sa, že osoby nesúce vo svojej genetickej výbave aspoň jednu alelu CYP2C19 s redukovanou funkciou (čo bolo asi 30 % študovanej populácie), majú dokázateľne menší efekt klopidogrelu na prevenciu kardiovaskulárnych príhod všeobecne (10). Podobne zvýšený počet opakovaní kardiovaskulárnych príhod mali pacienti užívajúci klopidogrel v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy (11). Tieto fakty po overení v skupine pacientov s CMP by mohli **v blízkej budúcnosti viesť k úprave indikačných kritérií užívania klopidogrelu.**

Záver

Terapia protidoštičkovými látkami patrí ku účinným spôsobom ovplyvnenia nemalých medicínskych a spoločenských dôsledkov cievnych mozgových príhod. Prax v Slovenskej republike i iných rozvinutých krajinách ukazuje, že praktické presadenie aj jednoduchých a finančne

nenáročných zásad protidoštičkovej liečby, ako je napríklad užívanie kyseliny acetylsalicylovej, nebyva jednoduché. Dúfame, že poznatky uvedené v súhrnnom článku poslúžia k zlepšeniu kvality rutínnej medicínskej praxe v tejto problematike.

Literatúra

1. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008.
2. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306–313.
3. Sandercock PAG, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC: Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (Review). *The Cochrane Library* 2009, 1.
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. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004296.
9. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, et al. Aspirin and extended release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 3 59 (12):1238–1251.
10. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome P 450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354–362.
11. Ho PM, Maddox TM, Wang L et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2009; 301 (9): 937–944.

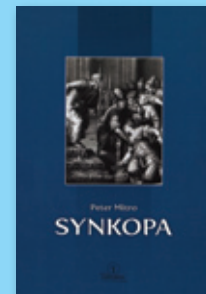
MUDr. František Cibulčík, PhD.
Neurologická klinika SZU FNŠP
Bratislava Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
cibulcik@hotmail.com



Peter Mitro: SYNKOPA

Synkopa je symptóm definovaný ako prechodná spontánna strata vedomia s náhlym vznikom a úplnou, zvyčajne rýchlou úpravou, bez nutnosti medicínskeho zásahu, ktorá vzniká v dôsledku zníženej perfúzie mozgu. Zvyčajne je spojená so stratou posturálneho tonusu. U časti pacientov ide o prognosticky závažný až alarmujúci príznak, inokedy je prognóza benígna. Odlišenie týchto prípadov má zásadný klinický význam a nemusí byť vždy jednoduché. Synkopa postihuje všetky vekové kategórie a rôzne skupiny pacientov. Stretávajú sa s ňou zástupcovia mnohých medicínskych odborov. Publikácia prináša informácie týkajúce sa etiológie, patogenézy a prognózy synkopálnych stavov, ako aj ich diferenciálnej diagnostiky a terapie, použiteľné v každodennej klinickej praxi.

Equilibria 2008, ISBN 978-80-80984-12-2, 172 str.



Objednávajte u: Equilibria, s.r.o, Poštová 13, 040 01 Košice, tel./fax: 055/6233775, e-mail: equilibria@equilibria.sk

www.equilibria.sk