

## Cievne mozgové príhody

Spoločnou témou článkov v tejto rubrike sú tentoraz cievne mozgové príhody. Kým prvé dva články hovoria predovšetkým o terapii (antiagregačnej a antikoagulačnej) a jej možných komplikáciách, tretí článok sa sústreďuje na cievnu mozgovú príhodu v jej akútnej fáze. Až u 50 % pacientov s CMP sa v prvých hodinách až dňoch vyskytuje významné zvýšenie krvného tlaku, správny manažment antihypertenzívnej liečby v tejto fáze však nie je jednoduchý. Ako k nej pristupovať, vzhľadom na povahu cievnej mozgovovej príhody, je práve predmetom tretieho článku.

# Antiagregační terapie v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody

MUDr. Adel Shudeiwa<sup>1</sup>, doc. MUDr. Ivanka Vlachová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologické oddělení, Nemocnice Třebíč

<sup>2</sup>Neurologická klinika LF Univerzity Palackého a FN Olomouc

Role antiagregační terapie v sekundární prevenci (SP) ischemických cévních mozkových příhod (iCMP), při nichž není indikována antikoagulační léčba, má spolu s optimálním managementem vaskulárních rizikových faktorů zásadní význam. Antiagregační terapie je indikována již v akutní fázi, kdy iniciujeme SP. Tato terapie snižuje incidenci iCMP u pacientů s rizikem aterosklerózy a jejich známým symptomatickým cerebrovaskulárním onemocněním. Kombinací antiagregačních léků zesilujeme jejich účinky, u pacientů s další medicací je nutno myslet na kumulativní účinek jednotlivých léků. Proto je na místě individuální přístup v indikaci antiagregační terapie, a to z hlediska SP vzniku iCMP, a neméně také jejich nežádoucích účinků. Naše práce je přehledem poznatků v užívání současné antiagregační léčby, jejich účinků, dávkování a vedlejších účinků v rámci SP, které jsou podpořeny velkými klinickými studiemi.

**Klíčová slova:** antiagregační terapie, cévní mozková příhoda, kyselina acetylsalicylová, sekundární prevence.

### Antiplatelet therapy for secondary prevention of ischemic stroke

The role of antiplatelet therapy for secondary prevention of ischemic stroke, where anticoagulant therapy is not indicated, together with the optimal management of vascular risk factors is essential. Antiplatelet therapy is indicated already in the acute phase, when the secondary prevention is initiated. This therapy reduces the incidence of ischemic stroke in patients at risk of atherosclerosis and its known symptomatic cerebrovascular disease. The combination of antiplatelet drugs intensifies their effects. In patients with other medication it is necessary to think about the cumulative effect of individual drugs. It is therefore appropriate individual approach for the indication of antiplatelet therapy in terms of secondary prevention of ischemic stroke and equally as well as their side effects. Our article is to present an overview of knowledge in the use of antiplatelet therapy, their effects, dosage and side effects within the secondary prevention, which are supported by large clinical studies.

**Key words:** antiplatelet therapy, stroke, acetylsalicylic acid, secondary prevention.

Vask. med., 2014, 6(2): 57–59

### Seznam zkratk

CMP – cévní mozková příhoda  
iCMP – ischemická cévní mozková příhoda  
TIA – tranzitorní ischemická ataka  
SP – sekundární prevence  
RR – relativní riziko  
CI – konfidenční interval  
ESO – European Stroke Organisation  
AHA/ASA – American Heart Association/  
American Stroke Association

### Úvod

Cévní mozkové příhody (CMP) zaujímají ze všech onemocnění třetí místo v mortalitě a první místo v invaliditě. V České republice roste úmrtnost na CMP rychleji než úmrtnost

na ischemickou chorobu srdeční. Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) jsou tak jedním z hlavních prediktorů recidivy CMP. Incidence mozkových příhod v České republice se pohybuje mezi 250 – 300/100 000 obyvatel. Recidivující iCMP tvoří 25 % všech iktů za rok a jsou často důsledkem selhání sekundární prevence (SP). Medikamentózní SP, eventuálně doplněná v indikovaných případech karotickou endarterektomií (nebo jiným cévním intervenčním výkonem), přináší významné finanční úspory. Riziko recidivy TIA nebo iCMP se uvádí okolo 10 % v prvním týdnu a 18 % v prvních 3 měsících a je nejčastěji shodná s typem první CMP. Každoročně v České republice nově vyžaduje po prodělaném moz-

kovém infarktu/TIA farmakologickou sekundární prevenci okolo 20 000 obyvatel (1, 2).

Antiagregační léky jsou hlavní skupinou medikamentózní SP pro všechny subtypy s výjimkou kardioembolického iktu. Antiagregační terapie snižuje vaskulární příhody včetně nefatálního IM, nefatálního iktu a cévní smrti u pacientů s předcházejícím iktem nebo TIA (RR 0,78; 95 % CI 0,76 – 0,80) (3). European Stroke Organisation (ESO) z roku 2008 doporučuje, aby pacientům, kteří nevyžadují antikoagulační terapii v rámci SP, byla podána antiagregační terapie (4).

### Kyselina acetylsalicylová

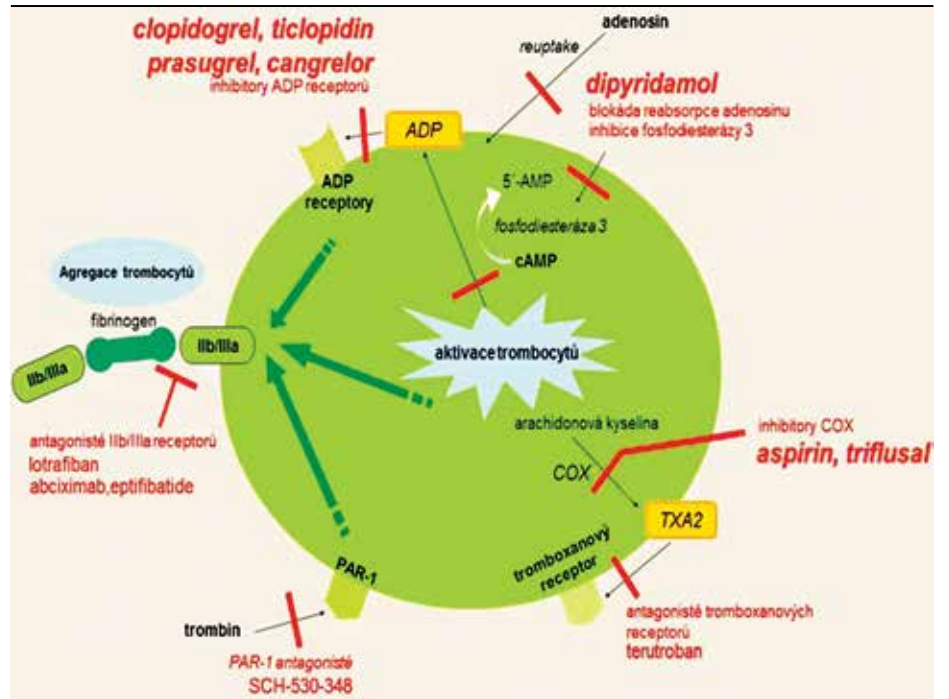
Kyselina acetylsalicylová (ASA) snižuje agregabilitu trombocytů ireverzibilní acetylací cyk-

looxygenázy (COX1) s následnou redukcí syntézy a uvolňování destičkového tromboxanu A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), který je silným vazokonstriktorem a aktivátorem trombocytů. Její účinnost v prevenci iCMP je podpořena meta-analýzou Antithrombotic Trialists Collaboration (5). Tato analýza 195 randomizovaných studií ukázala, že pacienti léčení aspirinem měli 25 % snížení RR vzniku nefatálního iCMP oproti podání placebo. Shodné výsledky byly publikovány v meta-analýze 16 kontrolovaných studií zaměřené na SP, jenž udávala snížení vzniku iCMP o 22 % (6). Řada studií s ASA uvádí širokou variabilitu v rozmezí dávkování. Jednou z nich je studie zaměřena na SP při CMP, při které se prokázalo, že dávka ASA v rozmezí 50 – 325 mg denně je neefektivnější a s nízkým rizikem nežádoucích účinků (7). S dávkou 30 mg denně byla prokázána efektivita ve studii holandských skupiny pro TIA (8). Dle American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (ACCP) se doporučuje dávka 50 – 100 mg/den (9). ESO ve svém doporučení uvádí, že ASA snižuje recidivu bez ohledu na dávku (50 – 1 300 mg/den), i když vysoké dávky (> 150 mg/den) zvyšují vedlejší účinky (4). Doporučení American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) uvádí rozmezí 50 – 1 500 mg/den (10). Účinek ASA není u všech pacientů stejný, zprostředkovaná inhibice agregace destiček je ovlivněna inter- a intraindividuelní variabilitou. Až v 40 % se u nemocných vyvíjí rezistence v průběhu léčby nebo jsou iniciálně ASA-rezistentní. Vysoké dávky aspirinu vedou k vyššímu riziku krvácení. V České republice je nejčastěji indikována v rámci SP iniciální dávka 100 mg/den (11).

## Clopidogrel

Inhibice destičkových thienopyridinových receptorů pro adenosindifosfatázu (ADP) typu P2Y<sub>12</sub> patří k základním strategiím v profylaxii trombotických příhod v tepenném řečišti. Clopidogrel je zodpovědný za tuto ireverzibilní inhibici. K signifikantní inhibici ADP-dependentní destičkové agregace dochází 2 hodiny po podání, plného účinku je při doporučené dávce 75 mg dosaženo během několika dní. Účinek clopidogrelu v rámci SP byl prokázán ve dvou studiích. První studie pod názvem CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) porovnávala účinnost clopidogrelu (75 mg/denně) a ASA (325 mg/denně). Výsledky ukázaly, že míra výskytu CMP, infarktu myokardu a vaskulární smrti během jednoho roku je při užívání clopidogrelu 5,32 % oproti ASA (5,83 %). Druhá studie PROFESS byla zaměřena na

**Obrázek 1.** Mechanismus působení antiagregačních preparátů



(Zdroj: <http://cmp-manual.wbs.cz/820-Antiagregacni-terapie.html>)

**Tabulka 1.** Randomizované studie o účinku kombinované terapie ASA + dipyridamol

Studie	Design studie	Výsledek
ESPS-1 (11) (n = 2 500)	placebo vs. kombinace ASA 325 mg + 75 mg DP 3 x denně	Výskyt CMP nebo smrti placebo vs. kombinovaná terapie 25 vs. 16 %.
ESPS-2 (12) (n = 6 602)	1. sk.: ASA 25 mg 2 x denně + DP 200 mg 2 x denně 2. sk.: ASA 25 mg 2 x denně 3. sk.: DP 200 mg 2 x denně 4. sk.: placebo	Relativní snížení rizika CMP při srovnání placebo s ASA (18 %), DP (16 %), při kombinaci ASA + DP (37 %). Srovnání ASA a ASA + DP potvrdilo vyšší snížení rizika vzniku CMP při kombinované terapii (23 %).
ESPRIT (13)	1. sk.: ASA (30 – 325 mg) 2. sk.: ASA + DP (83 % pacientů s postupným uvolněním)	Výskyt CMP v 13 % při kombinované terapii a 16% při ASA.
PROFESS (17)	srovnání terapie clopidogrelu vs. ASA + DP	Vyšší výskyt krvácení, nízká tolerance ke kombinované terapii ASA + DP vs. ASA.

Legenda k tabulce: ESPS – European Stroke Prevention Study; ESPRIT – European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial; vs. – versus, sk. – skupina; ASA – kyselina acetylsalicylová; DP – dipyridamol

porovnání účinnosti clopidogrelu a kombinace ASA a dipyridamolu s pozvolným uvolňováním. Výsledkem studie bylo prokázání menšího výskytu recidivy iCMP při užívání clopidogrelu (8,8 %) oproti výše zmíněné kombinované terapii (9 %) (10).

V současnosti je clopidogrel lékem první volby, zejména při nesnášenlivosti ASA nebo dipyridamolu, a u vysoce rizikových nemocných (zejména s vysokým kardiovaskulárním rizikem: hypertenze, DM, dyslipidémie, věk a pohlaví). Rovněž se doporučuje u nemocných s kardiální komorbiditou (nestabilní angina pectoris, IM) anebo u nemocných s periferním arteriálním okluzivním onemocněním (4). K vedlejším účinkům clopidogrelu oproti ASA patří vyšší četnost kožních vyrážek a průjmů, nižší výskyt nevolnosti a krvácení z gastrointestinálního traktu.

## Kombinovaná antiagregační terapie

### Kyselina acetylsalicylová a dipyridamol

Dipyridamol (DP) narušuje funkci trombocytů ve smyslu inhibice aktivity adenosindeaminázy a fosfodiesterázy, která způsobuje akumulaci adenosinu, nukleotidů adeninu a cyklické AMP. Může zapříčinit také vazodilataci, pozitivně ovlivňuje antitrombotické vlastnosti endotelu a inhibuje proliferaci buněk hladkého svalstva.

Dle doporučení ESO kombinace ASA (38 – 300 mg/den) a dipyridamolu (200 mg s prodlouženým uvolňováním 2 x denně) snižuje riziko cévní smrti, iktu nebo IM ve srovnání se samotnou ASA. K nejvíce známým vedlejším účinkům terapie DP patří bolesti hlavy, které byly potvrzeny ve dvou velkých klinických studiích ESPS-2 a ESPRIT s větší četností u žen oproti mužům

(49,6 % versus 28,6 %). Pokud se bolest hlavy vyskytne, lze zkusit postupnou titrací – nasadit 1 – 2 týdny Aggrenox 1 x denně + ASA 100 mg, po dvou týdnech indikovat 2 x denně pouze Aggrenox a ASA se vysazuje (11, 13).

### Clopidogrel plus ASA

Účinek této kombinované terapie byl prokázán ve velkých randomizovaných studiích. Studie MATCH (*Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke*) sledovala efektivitu podání kombinace 75 mg clopidogrelu a 75 mg ASA oproti 75 mg clopidogrelu v monoterapii. Nebyl prokázán žádný rozdíl mezi kombinovanou terapií a monoterapií clopidogrelu. Studie prokázala, že při kombinované terapii došlo k vyššímu výskytu život ohrožujícího krvácení (14). Kombinovaná léčba clopidogrelu s ASA je méně bezpečná a není průkazně účinnější, proto se v indikaci sekundární prevence iCMP/TIA nedoporučuje (1). Další studie CHARISMA (*The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*). Výsledky ukázaly, že u 6,8 % pacientů s kombinovanou terapií byl výskyt infarktu myokardu, CMP a kardiovaskulární smrti ve srovnání s ASA v monoterapii (7,3 %) (15).

### Recidiva cévní mozkové příhody na podávání antiagregační terapie

Léčba pacientů s recidivou cévní příhody na antiagregační terapii zůstává nejasná. Měly by být hledány alternativní příčiny iktu a zvláště u těchto pacientů je mandatorní konsistentní management rizikových faktorů. Mohou být zváženy alternativní terapeutické strategie: ponechat beze změny, změna na jiné antiagregancium, přidat další antiagregancium nebo použít perorální antikoagulační.

### Závěr – doporučení pro praxi

Optimální výběr antiagregační terapie závisí na mezinárodních doporučení ESO z roku 2008

a AHA/ASA z roku 2011. Tato doporučení jsou podpořena velkými randomizovanými studiemi. U pacientů s nekardioembolickou iCMP/TIA se doporučuje antiagregační terapie oproti antikoagulační terapii. Pro iniciální terapii se doporučuje ASA (50 – 325 mg/denně), kombinace ASA (25 mg) a DP (200 mg) s pozvolným uvolňováním v dávce 2 x denně, nicméně tato kombinovaná terapie je méně tolerovatelná z důvodu bolestí hlavy anebo clopidogrel 75 mg v monoterapii (12). U pacientů, kteří prodělali iCMP/TIA za současného užívání ASA nebylo prokázáno, že vyšší dávky ASA budou účinnější. Výběr terapie je individuální na podkladě pacientova profilu rizikových faktorů, tolerance, míry nežádoucích účinků. Kombinace ASA a clopidogrelu se nedoporučuje v sekundární prevenci z důvodu vyššího rizika krvácení, nedoporučuje se u pacientů po nedávné iCMP/TIA, s výjimkou pacientů se specifickými indikacemi (například nestabilní angina pectoris nebo non-Q IM nebo nedávný stenting); léčba má být podávána po dobu až 9 měsíců po příhodě. Nejmenší riziko krvácení je prokázáno u clopidogrelu v monoterapii. U pacientů, kteří netolerují ASA z důvodu alergie a gastrointestinálních nežádoucích účinků je vhodná indikace clopidogrelu. U nemocných při intoleranci DP se doporučuje nasadit ASA nebo clopidogrel. Kombinovaná terapie ASA a clopidogrel se doporučuje u pacientů s akutním koronárním syndromem (4, 18).

### Literatura

1. Kalita Z, et al. *Akutní cévní mozkové příhody*. Praha: Maxdorf; 2006: 623.
2. Kalita Z, et al. *Doporučený postup sekundární prevence recidivy po akutní cévní mozkové příhodě (iCMP) – mozkovém infarktu/TIA a hemoragické CMP* [online]. Available from: <<http://www.cmp.cz>>.
3. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:197–199.
4. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for Management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for pre-

vention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71.

6. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2003;373(9678):1849–60.
7. Diener HC, Cunha L, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1.
8. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1991;325:1261.
9. Albers GW, Amarencu P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:630S.
10. Furie KL, et al. AHA/ASA Guideline. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2011;42:227–276.
11. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS): principal end-points. *Lancet*. 1987;2:1351–1354.
12. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1–13.
13. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665–1673.
14. Diener H-C, et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331–337.
15. Bhatt DL, et al. CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706–1717.
16. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–1339.
17. Sacco RL, et al. PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238–1251.
18. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502
19. Lansberg MG, et al. *Chest*. 2012.

### MUDr. Adel Shudeiwa

Neurologické oddělení,  
Nemocnice Třebíč  
Purkyňovo nám. 2, 674 01 Třebíč  
[shudeiwa@email.cz](mailto:shudeiwa@email.cz)

