

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Lokální intraarteriální fibrinolýza u akutního hemisferálního iktu: vliv typu okluze a typu fibrinolytika na úspěch rekanalizace a neurologický výsledný stav

U nemocných s akutní CMP umožňují moderní neuroradiologické metody (MR Angiografie – MRA, perfuzní MR – PWI, difuzní MR – DWI) již v průběhu 15–20 minut zhotovit anatomické poměry cév, místo okluze, kolaterální cirkulaci a stav perfuze mozku. Představují výrazný pokrok v indikaci fibrinolýzy. Katetizační angiografie již není nutná pro stanovení diagnózy a selekci nemocných. Obecně se předpokládá, že intraarteriální fibrinolýza je účinnější než intravenózní fibrinolýza. Avšak i přes dobrou organizaci je tato endovaskulární procedura náročná na čas. Z tohoto hlediska není dosud provedeno srovnání efektivity fibrinolýzy intraarteriální a intravenózní.

Prezentovaná studie se zabývá účinností intraarteriální fibrinolýzy s hlediska typu okluze a druhu použitého fibrinolytika u nemocných s akutním hemisferálním ischemickým iktem. Intraarteriální fibrinolýza byla provedena u 137 nemocných s angiograficky prokázanou okluzí cirkulace v karotickém řečišti v průběhu 6 hodin od vzniku CMP. Jedná se o retrospektivní analýzu výsledků u nemocných za dobu 11 let (1989–1999, Hamburg-Eppendorf). Byl zhodnocen úspěch rekanalizace, čas rekanalizace, typ okluze a druh fibrinolytika. Okluze byly rozděleny do 5 kategorií: intrakraniální bifurkace karotidy (n=35), proximální segment a. cerebri media (n=66), distální segment a. cerebri media (n=20), extrakraniální změny karotidy s embolizací do a. cerebri media (n=8), mnohočetné okluze periferních větví a. cer. anterior a a. cer. media (n=8). Konečný neurologický deficit byl zhodnocen dle indexu Barthelové (BI) – dobrý (>90), střední (50–90), špatný (<50) a úmrtí. Rekanalizace byla úspěšná u 74 nemocných (54%). Průměrný čas rekanalizace byl 91 minut. Neurologický výsledný stav byl dobrý u 48 nemocných (35%), střední u 34 (25%), špatný u 30 (22%) a zemřelo 25 (18%). Výsledný stav byl významně lepší u rekanalizovaných než u nerekanalizovaných (p<001). Výsledek léčby byl významně lepší u nemocných s uzávěrem proximálního či distálního úseku a. cer. media než u nemocných s okluzí bifurkace karotidy. Výsledky se prakticky nelišily při použití urokinázy či rt-PA. Parenchymová

hemoragie se objevila u 13 nemocných (9%). Pro šestihodinové terapeutické okno je pro intravenózní fibrinolýzu počet léčených nemocných touto metodou na jednu úspěšnou léčbu (NNT) 11, pro intraarteriální trombolýzu (PROACT II) je 7 a pro nově diferencovanou skupinu nemocných, u nichž byla indikace k intraarteriální trombolýze stanoveno pomocí MRI, je NNT pouze 5. Autoři uzavírají, že dobrý výsledek je závislý především na typu uzávěru v karotickém řečišti.

Eckert B, Kucinski T, Neumaier-Probst E, Fiehler J, Röther J, Zeumer H. Cerebrovasc Dis 2003; 15: 258–263. doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Angioplastika pro intrakraniální aterosklerózu. Je tato léčba horší než vlastní onemocnění?

Arterioskleróza intrakraniálních tepen je jednou z hlavních příčin ischemického iktu. V závislosti na studovaném vzorku populace je příčinou ischemické příhody v 10–29%. Neexistuje shoda v názorech na optimální medikamentózní léčbu, i když většina nemocných je dlouhodobě léčena antiagregačními léky nebo warfarinem. Zatím neexistuje ani shoda v názorech na prognózu těchto nemocných. V retrospektivní a nerandomizované studii zahrnující 151 nemocných se stenózou 50–99% léčených v několika akademických centrech byla roční incidence dalších ischemické CMP u léčených aspirinem 10,4 na 100 nemocných a pouze 3,6 u léčených warfarinem. V jiné retrospektivní studii zahrnující 102 nemocných se symptomatickou intrakraniální stenózou ve vertebrobazilárním povodí došlo k výskytu další ischemické příhody u 14% nemocných v období 15 měsíců. Avšak pouze 57% iktů se vyskytovalo v teritoriu původně symptomatické tepny. U těch nemocných, u kterých došlo k selhání preventivní medikace, byla incidence CMP dokonce ještě vyšší.

V minulých letech došlo k výraznému rozvoji endovaskulární léčby intrakraniálních stenóz. I když retrospektivní studie poskytly slibné výsledky, prospektivní multicentrická studie zjistila vysoký počet CMP u nemocných po iktu s následným intrakraniálně zavedeným stentem, a to v prvních 30 dnech (6,6%) a v jednom roce (13,2%). Je tedy otázkou, zda zavedení stentu do intrakraniální tepny zlepší cirkulační poměry v této oblasti.

Existují čtyři typické situace, ve kterých se provádí intrakraniální angioplastika se zavedením stentu:

1. Asymptomatictí nemocní, u kterých byla stenóza intrakraniální tepny prokázána konvenční CT či MR angiografií.
2. Asymptomatictí nemocní (či po TIA nebo po lehkém iktu) s průkazem tandemové stenózy intrakraniální při současné stenóze cévy na krku – obě stenózy jsou řešeny v průběhu jednoho zákroku.
3. Nemocní po TIA či lehkém iktu, u kterých selhala medikamentózní léčba.
4. Nemocní s akutním iktem, a to zejména ti, kteří jsou léčeni intraarteriální trombolýzou. U těchto nemocných se provádí angioplastika (± stent) po zprůchodnění tepny, aby se dále zachovala její průchodnost.

Na podkladě současných multicentrických studií však lze angioplastiku intrakraniálních tepen (+ stent) zvažovat pouze u symptomatických nemocných s vysokým rizikem recidivy. Jedná se zejména o nemocné se selháním maximální medikamentózní léčby, a u kterých očekáváme vysoký roční výskyt ischemických příhod přesahující 10–15%. Je také nutno dále tyto nemocné sledovat neurologem a lokální etickou komisí, aby nemocní byli přiměřeně informováni o riziku tohoto zákroku. Asymptomatictí nemocní (skupiny 1 a 2) nemají být léčeni angioplastikou, a to s výjimkou klinických studií. Nemocní ve skupinách 3 a 4 jsou velmi rozdílní, a proto účelnost angioplastiky (± stentu) si ještě vyžadá uspořádání oddělených klinických studií.

Existující způsoby jak perspektivně snížit tak vysoký výskyt komplikací. Jedná se o vysazení antikoagulační léčby či inhibitorů IIb/IIIa receptorů před zákrokem. Také nově vyvinuté stenty snižují iatrogenní komplikace plynoucí z technického provedení zákroku.

Chaturvedi S, Caplan LR. Neurology 2003; 61: 1647–1648. doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Prevence cévní mozkové příhody, hladina cholesterolu v krvi a statiny

Již před zavedením statinů do běžné praxe byla provedena celá řada klinických studií, ve kterých se pomocí dietních opatření či léčby fibráty snížila hladina celkového cholesterolu. U takto léčených nemocných však nedošlo k redukcí CMP. I když je výskyt aterosklerotických změn karotidy, které jsou častým podkladem pro vznik ischemických CMP, těsně svázán s hladinou cholesterolu v krvi, přesto nebyla nikdy plně prokázána vazba mezi koncentrací cholesterolu a vý-

skytem všech CMP. To bylo důvodem, proč se mnozí lékaři domnívali, že snížení cholesterolu po prodělané CMP je racionálním postupem. V posledním desetiletí se uskutečnilo devět velkých klinických studií, ve kterých bylo prokázáno, že snížení cholesterolu léčbou statiny vede k redukci vaskulárních příhod jak v primární, tak v sekundární prevenci infarktu myokardu. V šesti z prezentovaných devíti studií došlo také k redukci rizika CMP - a to mozkových infarktů, TIA a rovněž mozkových krvácení – které byly sekundárními endpointy v těchto studiích.

V těchto „statinových klinických studiích“ bylo léčeno 70 020 nemocných, u kterých sumárně došlo k redukci relativního rizika CMP o 21 % a absolutního rizika CMP o 0,9 %. Ve srovnání s mohutností jiných léků v prevenci CMP, došlo k zábraně CMP u devíti osob na 1 000 nemocných s ischemickou chorobou srdeční léčených statiny po dobu pěti let. Pro antiagregační léčbu je toto číslo 17,3 a pro antihypertenzivní léčbu 17. Ve studii Heart Protection Study se prokázalo, že statiny snižují výskyt koronárních příhod u nemocných s předchozí CMP, ale u těchto nemocných nesnižují výskyt recidiv CMP. Autoři se zabývají možnými mechanismy působení statinů v prevenci CMP a porovnávají je s prevencí koronární příhod.

Amarenco P, Lavallée P, Touboul P-J. Lancet Neurol 2004; 3: 271–178. doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Triflusal versus aspirin v prevenci mozkového infarktu. Randomizovaná studie zaměřená na cévní mozkovou příhodu

V sekundární prevenci ischemické CMP (iCMP) se užívají různé protidestičkové léky. Aspirin představuje „zlatý standard“, s nímž je pak účinnost dalších antiagregačních léků porovnávána. Nízké dávky aspirinu (50–325 mg denně) se doporučují k redukci rizika úmrtí z vaskulárních příčin a nefatální iCMP u nemocných, kteří prodělali iCMP či TIA na podkladě embolizace destičkových fibrinových embolů. Avšak ve 21 % tyto nemoc-

ní přestanou aspirin užívat či se u nich objeví nežádoucí účinky (zejména krvácivé projevy). Problémy spojené se snášenlivostí, účinností, toxicitou a cenou pak negativně ovlivňují klinické použití dostupných antiagregačních léků, což je podnětem k vývoji nového a účinnějšího antiagregačního léku.

Triflusal je antiagregační lék chemické struktury podobné aspirinu. Podobně jako aspirin působí ireverzibilní inhibicí enzymu cyklo-oxygenázy, a tím blokuje tvorbu tromboxanu, ale na rozdíl od aspirinu inhibuje jen minimálně endoteliální cyklo-oxygenázu, a tím šetří syntézu prostacyklinu. Na rozdíl od aspirinu neprodlužuje u člověka čas krvácení. Současné randomizované studie s triflusalem (600 mg denně) proti aspirinu (300 mg denně) v sekundární prevenci infarktu myokardu prokázaly stejnou antiagregační mohutnost působení jako aspirin, a přitom měl triflusal nízký výskyt hemoragických cerebrovaskulárních komplikací, pokud byl podán v souvislosti s trombolytickou léčbou.

Studie TAPIRSS (Triflusal versus Aspirin for Prevention of Infarction: a Randomized Stroke Study) testuje účinnost a bezpečnost triflusalu v sekundární prevenci iCMP. Tato dvojité slepá, multicentrická, randomizovaná a pilotní studie zahrnovala 431 nemocných, kteří byli léčeni aspirinem (325 mg) nebo triflusalem (600 mg). Nemocní byli zařazeni do studie na podkladě prodělané iCMP či TIA v průběhu šesti měsíců před počátkem léčby. Nebyly nalezeny rozdíly v primárních konečných příhodách (smrt z cévních příčin, iCMP, nefatální infarkt myokardu či větší hemoragie) – aspirin (13,9%) a triflusal (12,7%). V následné analýze byl výskyt větších i menších hemoragií signifikantně nižší u nemocných léčených triflusalem (2,8% proti 8,3% při léčbě aspirinem). Výsledky studie jsou slibné. Nutné je však statistické porovnání dat v rámci větší prospektivní klinická studie.

Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J et al. Neurology 2004; 62: 1073–1080. doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Klinické obrazy, etiologie a prognóza iktů u nemocných s cukrovkou

Diabetes mellitus (DM) je modifikovatelný rizikový faktor pro první ischemickou CMP (iCMP). Ve Framinghamské studii byla incidence iCMP u mužů 2,5x a u žen 3,6x vyšší. Ve velkých klinických studiích s přihlédnutím k mnoha rizikovým faktorům bývá úroveň rizika iCMP zvýšena u diabetiků zvýšena 2,3x. Nelze však celé zvýšení rizika dávat u diabetiků pouze do souvislosti s cukrovkou, protože i samotný DM má dvojnásobný výskyt jak hypertenze, tak ischemické choroby srdeční, a dále nález asymptomatické arteriosklerózy karotidy i hyperlipémie. A tyto nemoci samy o sobě jsou nezávislými rizikovými faktory pro iCMP. Avšak dosud nebyly předloženy statisticky podložené informace o typu iCMP, topice léze i výsledného nálezu (outcome) u diabetiků s iCMP.

Autoři (z Lausanne) předkládají vlastní soubor 611 diabetiků vybraných z registru (Lausanne Stroke Registry), který obsahuje 4064 následně přijatých nemocných s CMP. Diagnóza diabetu byla stanovena již u nemocných, kterým byla nalačno 2x zjištěna glykémie nad 7,0 mmol/l. Diabetici s iCMP byli o 5,3 let starší než průměrný věk nemocných při vzniku iCMP (dle registru). Po multivariační analýze bylo zjištěno, že DM byl sdružen s relativně nižší incidencí intracerebrálních hemoragií (ICH), vyšší prevalencí subkortikálních infarktů a vyšší frekvencí postižení malých cév (small-vessel disease) i velkých cév (large-artery disease). U diabetiků nebyl nalezen vztah k hypertenzi a věku pro výsledný stav u nemocných s ICH. Střední až těžký nález při přijetí a špatný výsledný stav v 1 měsíci se nelišily u nemocných s DM od nemocných bez DM. Při multivariační analýze DM nebyl nijak svázán se špatným výsledkem (ale ani hypertenze). U diabetiků s iCMP se vyskytuje typický klinický vzorec, typ iCMP, etiologie i topografie léze. DM však není spojen se špatným výsledným iktu. Rovněž není vztah mezi DM a hypertenzí či věkem, a to platí u nemocných s iCMP.

Karapanayiotides Th, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, et al. Neurology 2004; 62: 1558–1562. doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.