

# Doporučený postup sekundární prevence recidivy po akutní cévní mozkové příhodě: mozkovém infarktu/transzitorní ischemické atace a hemoragické cévní mozkové příhodě

## Guidelines for Secondary Prevention of Recurrence after an Acute Cerebral Stroke: Cerebral Infarction/Transitory Ischaemic Attack and Haemorrhagic Stroke

### 1. Definice problematiky

Recidivující ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) tvoří 1/4 všech iktů za rok a jsou často důsledkem selhání sekundární prevence. Vedle zdravotně-sociálních aspektů se v zemích, kde se hodnotily i ekonomické náklady na péči o CMP (zdravotní a sociální výdaje), prokázalo, že medikamentózní sekundární prevence, ev. doplněná v indikovaných případech karotickou endarterektomií (nebo jiným cévním intervenčním výkonem) přináší významné finanční úspory [1]. Riziko recidivy mozkového infarktu po tranzitorní ischemické atace (TIA) nebo iCMP se uvádí okolo 10 % v 1. týdnu a 18 % v prvních 3 měsících. Opakovaná (recidivující) iCMP je nejčastěji shodná s typem první cévní mozkové příhody [1].

ČR, jako signatář Helsingborské deklarace z r. 1995, se zavázala poskytovat odpovídající sekundární prevenci všem osobám postiženým mozkovým infarktem/TIA s perspektivou přiměřené kvality života.

Dalším specifickým problémem je postup v prevenci recidivy iCMP po hemoragickém infarktu, kdy nemocný vyžaduje pokračování v indikované warfarinizaci.

### 2. Charakteristika a cíl standardu

Standardní doporučený postup v prevenci opakování mozkového infarktu nebo TIA

definuje možnosti farmakologické sekundární prevence doplněné o cévně-chirurgické nebo intervenční vaskulární radiologické výkony na hlavních tepnách extrakraniálního povodí podle subtypů ischemických iktů a dalších přidružených rizikových faktorů u konkrétního nemocného. Součástí standardu je také doporučení postupu pokračování indikované warfarinizace po intracerebrální hemoragii nebo subarachnoidální hemoragii.

### 3. Hodnocení současného stavu

#### 3.1. Incidence

iCMP tvoří okolo 80 % všech akutních cévních mozkových příhod a podle klinického průběhu se dělí na mozkový infarkt a TIA, jejich etiopatogeneze je shodná. Zbývajících zhruba 20 % jsou intracerebrální hemoragie (15 %) a subarachnoidální hemoragie (5 %), část z nich je komplikací indikované warfarinizace. V České republice je roční incidence prvních ischemických cévních mozkových příhod 300/100 000 obyvatel [1] a roční incidence TIA se odhaduje okolo 30 až 40/100 000 obyvatel [2]. Každoročně v České republice nově vyžaduje po prodělaném mozkovém infarktu/TIA farmakologickou sekundární prevenci okolo 20 000 obyvatel.

Z. Kalita, O. Keller, M. Bar,  
R. Mikulík, O. Škoda, J. Neumann  
Gesce: výbor Cerebrovaskulární sekce ČNS  
Oponent: doc. MUDr. E. Ehler, CSc.

### 3.2. Patofyziologie

Zásadní význam nejen pro vývoj mozkového infarktu/TIA, ale i pro možnost jejich recidivy, mají krevní destičky, jejich aktivace a agregabilita. Dalším patofyziologickým okruhem jsou progredující aterosenní změny na magistralních i intrakraniálních tepnách a aktivní úloha endotelií. Významnou příčinou mozkového infarktu/TIA je také embolizace ze srdce do mozkového řečiště [1].

### 3.3. Příčiny ischemického iktu/TIA

Podle etiopatogeneze se dělí iCMP na subtypy uvedené v tab. 1.

### 4. Kvalifikační předpoklady a věcné podmínky

#### 4.1. InSTITUTE

##### 4.1.1. Dispenzární péče

4.1.1.1. Ve specializovaných cerebrovaskulárních poradnách (CVP), které se

mají zřizovat při iktových centrech (optimálně pro 150 až 200 tisíc obyvatel), které jsou součástí neurologických klinik/oddělení, probíhá následné hodnocení stavu po hospitalizaci, změna léčby a léčba dalších komplikací a stavů následných (spasticita, epilepsie, demence aj).

4.1.1.2. Stabilizované nemocné dispenzarizuje také praktický lékař, neurologické nebo interní ambulance a cévní specialisté.

4.1.1.3. Doplňková péče je podle potřeby poskytována na pracovišti cévně-chirurgickém nebo neurochirurgickém, případně na radiologickém pracovišti.

## 4.2. Odborný personál

V následné dispenzární péči má vedoucí úlohu neurolog, který pracuje v cerebrovaskulární poradně a spolupracuje s dalšími odbornostmi (fyzioterapeut, logoped, kardiolog, internista, neurochirurg, angiolog, intervenční radiolog) a s praktickým lékařem.

## 4.3. Technické předpoklady

Je výhodné, aby součástí CVP byla neurosonologická laboratoř. Dostačující je zajištěná spolupráce s jinou cévní ultrazvukovou laboratoří.

## 5. Vlastní péče – vstupní podmínky procesu péče

### 5.1. Diagnostika subtypů ischemického infarktu/TIA

Diagnostiku řeší Doporučený postup pro diagnózu a léčbu pacientů s mozkovým infarktem [3] a Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu pacientů po tranzitní ischemické atace [2].

### 5.2. Léčebné možnosti

#### 5.2.1. Sekundární medikamentózní prevence

5.2.1.1. *Léky působící na krevní destičky*  
Protidestičkové léky jsou hlavní skupinou medikamentózní sekundární prevence pro všechny subtypy s výjimkou kardioembolického. Podle mechanismu účinku se dělí na:

#### *blokátoři cyklooxygenázy (COX) [1]*

##### • Acetylsalicylová kyselina (ASA)

V současnosti je doporučeno dávkování 50–150 mg ASA/d [12], u nás

**Tab. 1. Subtypy ischemických iktů [1].**

- onemocnění velkých tepen (aterotrombogenní, tromboembolický iktus)
- kardioembolické iktusy
- onemocnění malých tepen (lakunární iktusy)
- iktusy se známou etiologií (málo obvyklá, vzácná onemocnění)
- hemodynamický iktus
- neznámá příčina

zpravidla 100 mg/d a průměrná relativní redukce rizika recidivy (RRR) iCMP je 13 až 25 %.

#### *blokátor absorpce adenosinu*

##### • Dipyridamol

Podle Cochrane Review samostatně podávaný dipyridamol není účinnější než ASA. Léková forma s řízeným uvolňováním, která zajišťuje kardiální bezpečnost, je součástí kombinované léčby. Podávání dipyridamolu je nevhodné u nestabilní anginy pectoris [1].

##### • Kombinovaná léčba

Fixní kombinace 25 mg ASA a 200 mg dipyridamolu s řízeným uvolňováním (ASA + ER-DP) podávaná 2krát denně prokázala shodně ve 2 velkých randomizovaných studiích významné snížení RRR iCMP, a to až o 37 %. Doporučujeme ASA + ER-DP jako lék první volby v souladu s posledním evropským [4] a americkým doporučením [5], zejména u všech nemocných po mozkovém infarktu/TIA s vysokým rizikem vzniku iCMP ( $\geq 4$  %/rok) [6], dále u všech nemocných s prodělanou TIA nebo po mozkovém infarktu doposud užívajících ASA (u recidiv iCMP), nebo jako lék první volby u pacientů užívajících ASA z různých indikací před první iCMP, nebo při projevech nesnášenlivosti vyšších dávek ASA.

#### *inhibitory ADP*

• Tiklopidin-hydrochlorid je thienopyridinový derivát. Doporučená denní dávka je 2krát 250 mg. RRR iCMP snižuje proti placebo o 30,2 % a ve srovnání s ASA o 10,2 %. Tiklopidin je účinnější u nemocných bez významnější karotické stenózy, u nemocných po TIA a u žen. Pro bezpečnost této léčby jsou potřebné během prvních 3 měsíců léčby pravidelné 14denní kontroly

krevního obrazu. Pro hematologickou rizikovost je užívání zcela nevhodné u seniorů [1].

• Klopidoogrel je rovněž derivát thienopyridinu, jeho chemická struktura je velmi podobná tiklopidinu. Protidestičkový účinek, který trvá po celou dobu života destičky, je dosažen 1 denní dávkou 75 mg. Je srovnatelně účinný s tiklopidinem, ale je bezpečnější [1]. Je indikován v sekundární prevenci aterosklerotických příhod (IM, mozkového infarktu a vaskulární smrti) i jako lék první volby, zejména při nesnášenlivosti ASA nebo dipyridamolu a u vysoce rizikových nemocných (zejména s vysokým kardiovaskulárním rizikem: hypertenze, DM, dyslipidemie, věk a pohlaví). Rovněž se doporučuje u nemocných s kardiální komorbiditou (nestabilní angina pectoris, IM), anebo u nemocných s periferním arteriálním okluzivním onemocněním (zejména u ischemické nemoci dolních končetin) [1,4–6]. Pokud je zahajována léčba thienopyridinovými deriváty, je pro větší bezpečnost doporučován místo tiklopidinu klopidoogrel [4].

Kombinovaná léčba klopidoogrelu s ASA je méně bezpečná a není průkazně účinnější, proto se v indikaci sekundární prevence iCMP/TIA nedoporučuje [1], jinak viz 5.3.2.

#### 5.2.1.2. *Antikoagulancia v prevenci iCMP*

Současně užívaným kumarinovým antikoagulanciem je warfarin. Antikoagulancia jsou indikována u nereumatické fibrilace síní a u nemocných s porematickou chlopenní vadou (zde je indikace absolutní). Indikace u dalších typů srdečního onemocnění s kardioembolickým rizikem jsou uvedeny v oddíle 5.3.1. Do-

poručená hodnota INR v sekundární prevenci kardioembolických mozkových infarktů je 2,5 (2,0–3,0) a účinná hladina warfarinu snižuje relativní riziko jejich opakování téměř o 70 % [1].

**5.2.1.3. Léčba primárních rizikových faktorů a její význam v sekundární prevenci**  
Význam jednotlivých postupů, léčebných a režimových opatření je ohodnocen hodnotícím systémem podle úrovně důkazů a úrovně znalostí – tab. 2, 3 [1,6].

#### 5.2.1.3.1. Účinná farmakologická léčba hypertenze

Je prospěšná jak v primární, tak i v sekundární prevenci mozkového infarktu/TIA a její přínos byl prokázán jak u seniorů, tak u mladších osob a platí pro všechny stupně hypertenze (třída I, A). Prospěch této léčby platí až po odeznění akutní fáze iCMP u nemocných s anamnézou hypertenze, nebo bez hypertenze (třída IIa, B).

Doporučujeme krevní tlak (TK) snižovat pomalu a je nutné se vyvarovat léků, které vedou k ortostatické hypotenzi. Absolutní cílová hladina TK není známa a bude individuální, ale prospěch je již zjištěn u průměrné redukce systolického a diastolického TK asi o 10/5 mm Hg a normální TK je definován hodnotou 120/80 mm Hg (třída IIa, B). Výběr léků a cílová hodnota TK po CMP má být stanovena individuálně pro konkrétního pacienta podle přítomnosti a závažnosti extrakraniálních aterosklerotických změn, přítomnosti DM, poškození ledvin, onemocnění srdce (tř. IIb, C) [6].

Léčba hypertenze po mozkovém infarktu snižuje RRR iCMP až o 29 % a také snižuje výskyt koronárních příhod [1].

Nezbytnou součástí farmakologické léčby je úprava životního stylu, která také sama o sobě snižuje vysoký TK (tř. IIb, C).

Optimální léčiva nejsou známa, podle současných údajů se prokázala užitečnost diuretik a kombinace diuretika/ACE I, ev. diuretika/sartan (ARB) (tř. I, A) [5].

#### 5.2.1.3.2. Diabetes mellitus (DM)

Pacienti s DM vyžadují přísnější kontrolu TK a hladiny lipidů (tř. IIa, B). Většina nemocných musí užívat více než 1 anti-

**Tab. 2. Hodnocení úrovně důkazů.**

|                      |  |
|----------------------|--|
| Třída doporučení I   | nejvyšší úroveň důkazů: existují důkazy nebo všeobecný souhlas prospěšnosti a účinnosti postupů/léčby  |
| Třída doporučení II  | střední úroveň důkazů: rozporuplné důkazy nebo nejednotný názor o prospěšnosti a účinnosti. Zdroje: malé randomizované studie, nebo předem určené druhotné cíle (secondary end points) ve velkých randomizovaných studiích |
| Třída doporučení IIa | většina důkazů a poznatků svědčí o tom, že dané postupy/léčba jsou prospěšné a účinné  |
| Třída doporučení IIb | prospěšnost a účinnost daného postupu je méně přesvědčivě podložena důkazy a poznatky  |
| Třída doporučení III | úroveň důkazů/nebo všeobecný souhlas o prospěšnosti/účinnosti postupu/léčby je natolik malý, že by se daný postup/léčba neměla užívat. V některých případech může být postup škodlivý                                      |

**Tab. 3. Úroveň znalostí.**

|          |   |
|----------|---|
| Stupeň A | závěry z velkých randomizovaných klinických studií (nejméně 2), nebo z metaanalýzy                              |
| Stupeň B | data jsou odvozena z 1 velké randomizované klinické studie, nebo dalších menších, nebo nerandomizovaných studií |
| Stupeň C | všeobecný souhlas odborníků, nebo založený na retrospektivních studiích případů nebo registrech                 |

hypertenzivum. ACEI a ARB jsou účinnější v redukci progresu renálního poškození a jsou hlavními doporučenými lékovými skupinami u diabetiků (tř. I, A) [5]. Optimální kontrola glykemie u diabetiků po mozkovém infarktu/TIA snižuje výskyt mikrovaskulárních komplikací (tř. I, A) a pravděpodobně i makrovaskulárních komplikací (tř. IIb, B). Cílovou hladinou glykosylovaného hemoglobinu (HbA1c) je 7 % (tř. IIa, B) [5].

#### 5.2.1.3.3. Dyslipidemie

I když hypercholesterolemie a hyperlipidemie nejsou jednoznačně rizikové pro první nebo opakovaný mozkový infarkt (na rozdíl od kardiovaskulárních nemocí), doporučujeme jejich léčbu:

a) u pacientů s mozkovým infarktem/TIA se zvýšeným cholesterolem a přítomností ICHS (nebo prokázaným nebo pravděpodobným aterotrombotickým subtypem) doporučujeme vedle úpravy životního stylu, dietních opatření, pohybové aktivity a kompenzace stresu

[4,5] také farmakoterapii dyslipidemií (tř. I, A). U těchto nemocných jsou doporučeny statiny k dosažení cílové hodnoty LDL-Ch 2,59 mmol/l a pro velmi rizikové nemocné s četnými rizikovými faktory je cílem hodnota LDL-Ch 1,8 mmol/l (tř. I, A) [5], ev. pod 2,0 mmol/l [7].

b) u pacientů s mozkovým infarktem/TIA aterotrombotického subtypu a s nízkou hladinou HDL-Ch můžeme zvážovat vedle statinů i léčbu fibráty (tř. IIb, B) [5,8].

Současné české doporučení léčby dyslipidemií shrnuje Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti [7].

Hlavními hypolipidemiky, u kterých byl prokázán přínos i v sekundární prevenci mozkového infarktu/TIA, jsou inhibitory HMG-CoA reductázy – statiny.

Přínos statinů pro sekundární prevenci ischemických iktů byl prokázán zvláště u nemocných s manifestní ischemickou chorobou srdeční.

#### 2.1.3.4. Kouření

Je prokázán jednoznačný vztah kouření s výskytem mozkového infarktu/TIA (tř. I, C). Je doporučeno zanechání kouření (tř. IIa, C). V odvykání mohou pomoci nikotinové produkty a náhrady (tř. IIa, B) [1,5].

#### 5.2.1.3.5. Alkohol

Nemocní po prodělaném mozkovém infarktu/TIA mají snížit spotřebu alkoholu (tř. I, A) do 2 alkoholových nápojů/d u mužů a 1 alkoholového nápoje/d u netěhotných žen (tř. IIb, C) [5]. Za alkoholový nápoj se považuje 0,5 l piva nebo 2 dcl vína nebo 5 cl lihoviny, tj. přibližně 20 g čistého alkoholu [7].

#### 5.2.1.3.6. Obezita

Po mozkovém infarktu/TIA je potřebná redukce váhy u všech obézních s cílem BMI mezi 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Významnější je snížení objemu pasu pod 90 cm u žen [6], ev. pod 88 cm [7], a pod 101,5 cm u mužů (tř. IIb, C) [5].

Prostředky: nízkokalorická strava bohatá na zeleninu a ovoce, zvýšení každodenního pohybu a kompenzace každodenního stresu (nefarmakologická léčba metabolického syndromu) [5,7].

#### 5.2.1.3.7. Fyzická aktivita

Po iCMP je prospěšná nejlépe každodenní (nejméně 4–5 dnů v týdnu) nejméně 30 min trvající středně intenzivní fyzická aktivita (tř. IIb, C). Platí to i pro po iCMP hendikepované nemocné [5].

### 5.2.2. Chirurgická sekundární prevence

#### 5.2.2.1. Okluze a. carotis interna (ACI)

Farmakologická sekundární prevence (protidestičková léčba) je zde málo účinná a nemá dlouhodobě příznivý ochranný účinek. Blíže viz 5.3.2.

#### 5.2.2.2. Karotická endarterektomie (CEA)

Pro průkaz a určení stupně stenózy karotické tepny a kvality plátu doporučujeme 1 nebo lépe více z následujících vyšetření: digitální subtrakční angiografii (DSA), ultrasonografii, MRA, nebo CTA. Doporučujeme, aby se indikovaná operace uskutečnila co nejdříve, nejlépe do 14 dnů od vzniku mozkového infarktu/TIA [1]. Blíže viz 5.3.2.

#### 5.2.2.3. Karotická angioplastika se zavedením stentu (CAS)

V současnosti je CAS indikována u selektovaných nemocných s karotickou stenózou > 70 % nedostupnou chirurgicky (anatomické podmínky), u nemocných s interními kontraindikacemi a vysokým rizikem anestezie a operačního výkonu, nebo u nemocných s dalšími specifickými okolnostmi (restenóza po předchozí CEA, poradiační stenóza karotidy – tř. IIb, B) [1,4,5]. Dále se indikuje u nemocných s imobilitou nebo deformitou páteře, přítomností tracheostomie, kontralaterální parézy XI. a XII. hlavového nervu, přítomností extra-intrakraniálního bypassu nebo kontralaterální okluze karotidy [1].

### 5.2.3. Režimová opatření

Riziko recidivy CMP není u všech pacientů stejné. Je závislé na věku, přítomnosti rizikových aterogenních faktorů, stupni stenózy magistrálních tepen a dalších

konkomitujících onemocnění, jakými jsou zejména choroby srdce, hypertenze a DM. Velký význam mají režimová a dietní opatření, jakými jsou zákaz kouření, vyloučení nadměrné konzumace etanolu, úprava životního stylu, pohybová aktivita, skladba stravy apod. Viz 5.2.1.4.3 až 5.2.1.4.7.

### 5.3. Indikace sekundární prevence

Sekundární prevence má být cílena na hlavní etiologii mozkového infarktu/TIA a je v indikovaných případech (u aterotrombotického subtypu) doplněna o cévně-chirurgické, ev. o angiointervenční výkony.

#### 5.3.1. Indikace farmakologické sekundární prevence podle subtypů

**U aterotrombotického subtypu** mozkového infarktu/TIA doporučujeme ASA 100 mg/d (50–150 mg/d), nebo ASA + ER-DP podávaná 2krát 1 tbl. denně podle indikačních doporučení (viz 5.2.1.1.). Lékem

**Tab. 4. Doporučení farmakologické sekundární prevence u nekardioembolických iCMP [1,4-6].**

| Doporučení   | Třída důkazů/úroveň znalostí |
|--|------------------------------|
| Protidestičková léčiva jsou u nekardioembolických iCMP základní doporučenou prevencí recidivy iCMP a dalších kardiovaskulárních příhod.  | I, A                         |
| U nemocných s nízkým rizikem recidivy (pod 4 %/r) je základní sekundární prevencí ASA 100 mg/d, vyšší dávky než 150 mg/d nezvyšují účinnost, ale zvyšují výskyt hemoragických komplikací.                    | IIa, A                       |
| U nemocných s vysokým rizikem recidivy (nad 4 %/r) se doporučuje ASA + ER-DP podávaná 2krát denně.   | IIa, A                       |
| Vhodnými variantami pro zahájení farmakologické prevence jsou ASA + ER-DP a klopidogrel, alternativou je také ASA (50–150 mg/d) [12]. Výběr se má řídit přítomností a závažností dalších rizikových faktorů. | IIa, A                       |
| ASA, ASA + ER-DP i klopidogrel jsou léčiva bezpečná. ASA + ER-DP podávaná 2krát denně je účinnější než samotná ASA.  | IIa, A                       |
| Klopidogrel je u nemocných s vysokým rizikem recidivy účinnější než samotná ASA a doporučuje se u nemocných s akutním koronárním syndromem.  | IIb, B                       |
| Kombinace ASA a klopidogrelu není účinnější než samotná ASA a zvyšuje riziko hemoragie.  | III, A                       |
| Pro nemocné s alergií na ASA je jedinou současnou alternativou klopidogrel.  | IIa, B                       |



první volby je také klopidogrel (tab. 4), zejména při nesnášenlivosti ASA/ASA + ER-DP v dávce 75 mg 1krát denně a podle uvedených doporučení v 5.2.1.2. U nemocných ve věkové kategorii do 75 let je možné podávat tiklopidin 2krát 250 mg za přísných hematologických kontrol (viz 5.2.1.2.). V indikovaných případech doporučujeme doplnění farmakologické prevence o cévně-chirurgické výkony. Souhrnná doporučení pro protidestičková léčiva jsou uvedena v tab. 4.

**U kardioembolického subtypu** je sekundární prevence recidivy mozkového infarktu/TIA stratifikována podle stupně rizika embolizace na základě zjištěné kardiální patologie [1,5,9]:

**Onemocnění srdce s vysokým rizikem embolizace (doporučujeme warfarin s dávkováním podle INR 2,0–3,0, u nemocných, kde je podání warfarinu kontraindikováno, doporučujeme ASA + ER-DP [12]):**

- perzistující/paroxysmální fibrilace síní (AF – tř. I, A)
- akutní IM s prokázaným trombem levé komory – doporučujeme podávat warfarin 3 měsíce až 1 rok (tř. IIa, B)
- dilatační kardiomyopatie (tř. IIb, C)
- onemocnění chlopní:
  - porevmatické postižení mitrální chlopně (tř. IIa, C)
  - náhrada chlopní: biologická náhrada chlopně (tř. IIb, C) mechanická náhrada s cílovou hodnotou INR 3,0 (2,5–3,5 – tř. I, B).

**Při onemocnění srdce s malým nebo nejistým rizikem embolizace doporučujeme protidestičkové léky (ASA, ASA + ER-DP):**

- prolaps mitrální chlopně (tř. IIa, C)
- mitrální anulární kalcifikace (MAC – tř. IIb, C)
- postižení aortální chlopně bez AF (tř. IIb, C)
- mitrální regurgitace ve spojení s MAC bez AF, ev. i warfarin (tř. IIb, C).

**U lakunárního subtypu** mozkového infarktu/TIA a mozkového infarktu/TIA z nezjištěných příčin (kryptogenní iCMP) a hemodynamické iCMP doporučujeme obdobnou farmakologickou

sekundární prevenci, jako u aterosklerotického subtypu (tab. 4).

**Preventivní léčba po mozkovém infarktu/TIA se známou etiologií (málo obvyklá, vzácná onemocnění) [5,6]:**

#### Arteriální disekce

U nemocných s mozkovým infarktem/TIA a prokázanou tepennou disekcí doporučujeme podávání warfarinu po dobu 3 až 6 měsíců, případně protidestičkových léků (tř. IIa, B). U většiny nemocných doporučujeme po ukončení antikoagulační léčby pokračovat v dlouhodobé protidestičkové prevenci (tř. IIb, C).

#### Otevřené foramen ovale (FPO)

U nemocných po mozkovém infarktu/TIA s nálezem FPO v prevenci iCMP doporučujeme protidestičkové léky (tř. IIa, B). U vysoce rizikových nemocných (např. s projevy hyperkoagulačního stavu) doporučujeme warfarin (tř. IIa, C). Údaje o prospěšnosti chirurgického uzávěru FPO (katetrizační uzávěr okluderem) jsou nedostatečné a v současné době se tato metoda doporučuje jen u nemocných s FPO s další recidivou kryptogenních iCMP, kteří jsou léčeni optimální farmakologickou prevencí (tř. IIb, C).

#### Hyperhomocysteinemie

I když nejsou důkazy o tom, že redukce hladiny homocysteinu snižuje výskyt recidivy iCMP, podávají se u nemocných s hyperhomocysteinemií (nad 10  $\mu\text{mol/l}$ ) vitaminové směsi s vitamínem B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> a foláty (IIa, B).

#### Hyperkoagulační stavy

- Vrozená trombofilie: Pokud jsou přítomny projevy hluboké žilní trombózy, doporučujeme krátkodobou, nebo dlouhodobou antikoagulační léčbu podle klinických a hematologických okolností (tř. I, A). Pokud není přítomna hluboká žilní trombóza, je racionální jak dlouhodobá antikoagulace, tak protidestičková léčba (tř. IIa, C). Pokud jsou u nemocného v anamnéze opakované trombotické příhody, pak je na místě dlouhodobá antikoagulační léčba (tř. IIb, C).

- Antifosfolipidové (APL) protilátky: Pokud se prokáží u kryptogenní iCMP pozitivní APL protilátky, doporučujeme v sekundární prevenci iCMP protidestičková léčiva (tř. IIa, B). Pokud je u těchto nemocných přítomen syndrom antifosfolipidových protilátek (žilní a tepenné okluzivní postižení řady orgánů, livido reticulans aj), doporučujeme antikoagulancia s cílovým INR mezi 2 a 3 (tř. IIa, B).
- Srpkovitá anémie: U dospělých se srpkovitou anémií a mozkovým infarktem/TIA doporučujeme v sekundární prevenci protidestičková léčiva (tř. IIa, B).
- Mozková venózní trombóza: I při přítomnosti hemoragického infarktu je indikováno podávání nefrakcionovaného heparinu (UFH) nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH) (tř. IIa, B), v perorální antikoagulační léčbě doporučujeme pokračovat 3 až 6 měsíců, po které následuje protidestičková terapie (tř. IIa, C).

#### 5.3.2. Indikace angiochirurgických/endovaskulárních výkonů [1,4–6]

CEA je indikována po aterosklerotickém subtypu iktu/TIA u pacientů se stenózou nad 50 % bez těžkého neurologického deficitu nejpozději do 180 dnů (nejlépe do 14 dnů od vzniku příhody – tř. IIa, B). Operace má být provedena pouze v centrech s výskytem perioperačních komplikací (všechny ikty a smrt do 30 dnů po výkonu) pod 6 %. Pacient musí pokračovat v antitrombotické léčbě před, během a po operaci [1,4–6].

##### Stenóza a. carotis interna (ACI)

CEA u symptomatické stenózy ACI 70–99 % je nejprospěšnější (pracoviště s perioperační morbiditou a mortalitou 6 % – tř. I, A).

CEA u symptomatické střední stenózy ACI (50–69 %) je indikována jen individuálně podle specifických podmínek pacienta (věk, pohlaví, komorbidita a závažnost iniciačních příznaků – tř. I, A), obecně CEA nedoporučujeme u tohoto stupně stenózy u žen, kdy preferujeme farmakologickou léčbu [12].

CEA není indikována u symptomatické stenózy ACI pod 50 % (tř. III, A).

Pokud jsou technické problémy s provedením CEA (viz 5.2.2.3.) u symptomatické stenózy > 70 %, může být provedena CAS (tř. II b, B), a to na endovaskulárním pracovišti s perioperační morbiditou/ /mortalitou mezi 4–6 % (tř. IIa, B).

U symptomatické okluze ACI EC/IC bypass rutinně nedoporučujeme (tř. III, A).

#### *Extrakraniální stenózy vertebrobasilárního povodi*

U pacientů se symptomatickou extrakraniální vertebrální stenózou lze doporučit endovaskulární léčbu: perkutánní transluminální angioplastiku (PTA), ev. se zavedením stentu (PTAS), pokud přes komplexní medikamentózní léčbu (antitrombotika, statiny, léčba dalších rizikových faktorů) přetrvávají, ev. recidivují závažné klinické potíže (tř. II b, C).

#### *Intrakraniální stenóza*

Užitek endovaskulární léčby (PTA/PTAS) u intrakraniální stenózy nebyl zatím prokázán, jsou nezbytné studie. U hemodynamicky významné symptomatické intrakraniální stenózy s přetrvávajícími závažnými klinickými symptomy při komplexní konzervativní léčbě (antitrombotika, statiny, léčba rizikových faktorů) je tato léčba možná jako experimentální (tř. IIb, C).

U endovaskulárních intervencí se doporučuje podávat kombinaci klopidogrel a ASA bezprostředně před operací (lépe 5 dnů předem), během operace a nejméně 1 až 3 měsíce po výkonu [6].

#### **5.3.3. Zvláštnosti sekundární prevence u žen**

Postmenopauzální hormonální substituci (s estrogenem a s nebo bez progestinu) u žen, které prodělaly mozkový infarkt/TIA, nedoporučujeme (tř. III, A) [1,5,6].

Pokud se vyskytne mozkový infarkt/TIA v těhotenství, pak u žen s vysokým tromboembolickým rizikem (koagulopatie nebo mechanická náhrada chlopní) doporučujeme postupovat následovně: podávat UFH každých 12 h za příslušných kontrol, nebo LMWH do 13. týdne těhotenství. Následně doporučujeme podávat warfarin do poloviny 3. trimestru

a pak až do porodu podávat UFH nebo LMWH (tř. IIb, C). Pokud se příhoda vyskytne u těhotné ženy s nízkým tromboembolickým rizikem, doporučujeme v prevenci iCMP UFH nebo LMWH do 3. trimestru a zbývající část těhotenství užívat protidestičková léčiva (tř. IIb, C) [5].

#### **5.3.4. Antikoagulancia po hemoragické mozkové příhodě [5]**

- U nemocných s intracerebrální hemoragií (ICH), subarachnoidální hemoragií (SAH) nebo subdurálním hematodem, kteří předtím užívali antikoagulancia nebo protidestičkové léky, musí být tato prevence přerušena nejméně na 1–2 týdny (tř. III, B).
- U nemocných s ICH, u kterých je nadále indikována antikoagulační prevence, následně doporučujeme podávání intravenózního heparinu, který je bezpečnější než perorální antikoagulancia. Pokračování v podávání warfarinu je možné po 3 až 4 týdnech s přísným monitorováním INR s cílovou hodnotou na dolní hranici terapeutického rozmezí (tř. IIb, C).
- Speciální situace: Indikované podávání warfarinu po SAH je možné až po definitivním vyřešení zdroje krvácení (tř. III, C). Pacienti s lobální ICH nebo mikrokrvácením, u kterých je podezření na amyloidní angiopatii (MRI nález), jsou velmi rizikováni pro recidivu ICH, pokud se pokračuje v potřebné warfarinizaci (tř. IIb, C). U pacientů po ICH doporučujeme pokračovat ve warfarinizaci podle základní indikace této léčby a specifických klinických požadavků (tř. IIb, C).

#### **5.3.5. Léčba primárních rizikových faktorů a přidružených onemocnění** Viz 5.2.1.4. a 5.2.1.5.

**5.3.6.** Pro zajištění co nejvyšší účinnosti sekundární prevence je nutné přiměřeně informovat nemocného a jeho rodinné příslušníky o významu této prevence. Je nezbytné nemocného a jeho rodinné příslušníky informovat o příznacích, které by mohly svědčit o recidivě mozkového infarktu/TIA a o urgentním následném postupu [10,11].

## **6. Podmínky ukončení péče**

Farmakologická sekundární prevence s režimovými opatřeními a optimální léčbou primárních rizikových faktorů iktu a přidružených onemocnění je dlouhodobá, nejméně 4letá, většinou celoživotní [6].

## **7. Postup při selhání sekundární prevence (další recidivě iCMP) – terciární prevence**

Pokud se při medikamentózní sekundární prevenci vyskytne další iCMP (mozkový infarkt, TIA), je u nekardioembolických iktů potřebné zvážit změnu léčiva. Pokud nemocný užíval ASA, doporučujeme změnu na ASA + ER-DP 2krát 1 tbl./d, ev. z kardiologické indikace změnit nebo přidat k ASA klopidogrel 75 mg/d [6].

#### **Použité zkratky:**

|        |   |
|--------|---|
| ADP    | adenozindifosfát                          |
| CT     | výpočetní tomografie                      |
| MRI    | zobrazení magnetickou rezonancí           |
| MRA    | magneticko-rezonanční angiografie         |
| CTA    | výpočetně-tomografická angiografie        |
| cAMP   | cyklický adenosinmonofosfát               |
| COX    | cyklooxygenáza                            |
| INR    | International Normalised Ratio            |
| IM     | infarkt myokardu                          |
| LDL    | lipoprotein s nízkou hustotou             |
| SAH    | subarachnoidální hemoragie                |
| HDL-Ch | HDL-cholesterol                           |
| ICH    | intracerebrální hemoragie                 |
| LDL-Ch | LDL-cholesterol                           |
| iCMP   | ischemická cévní mozková příhoda          |
| ARR    | absolutní riziko recidivy                 |
| RRR    | relativní riziko recidivy                 |
| DM     | diabetes mellitus                         |
| PET    | pozitronová emisní tomografie             |
| SPECT  | jednoduchá fotonová emisní tomografie     |
| TCD    | transkraniální Dopplerova ultrasonografie |

|             |   |  |   |
|-------------|---|--|---|
| EUSI        | European Stroke Initiative  | pacientů s mozkovým infarktem. <i>Cesk Slov Neurol N</i> 2006; 69/102: 320–325.  | nosti pro aterosklerózu. <i>Čas Lék čes</i> 2007; 146: 1–15.  |
| ACEI        | inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu                           | 3. Neumann J, Mikulík R, Václavík D, Školoudík D. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů po tranzitorní ischemické atace. <i>Cesk Slov Neurol N</i> 2006; 69/102: 326–330.  | 8. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). <i>Am J Cardiol</i> 2005; 95(4): 462–468.               |
| ARB         | antagonista receptoru angiotenzinu II (AT1 – blokátor)                | 4. Hack W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – update 2003. <i>Cerebrovasc Dis</i> 2003; 16(4): 311–337.   | 9. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. AHA/ACCF guide to warfarin therapy. <i>Circulation</i> 2003; 107(12): 1692–1711.                                      |
| ASA + ER-DP | fixní kombinace 25 mg ASA a 200 mg dipyridamolu s řízeným uvolňováním | 5. AHA/ASAC. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. <i>Stroke</i> 2006; 37(2): 577–617.  | 10. Alberts GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. <i>CHEST</i> 2004; 126(Suppl 3): 483S–512S. |
| UFH         | nefrakcionovaný heparin   | 6. Leitlinie Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Herausgegeben von der Kommission Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG). Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2005. | 11. Diener H-C. Secondary stroke prevention with antiplatelet drugs: have we reached the ceiling? <i>Internat J Stroke</i> 2006; 1: 4–8.  |
| LMWH        | nízkomolekulární hepariny   | 7. Vaverková H, Soška V, Rosolová H, Češka R, Cífková R, Freiburger T et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. <i>Čas Lék čes</i> 2007; 146: 1–15.                | 12. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. <i>Cerebrovasc Dis</i> 2008; 25(5): 457–507.             |
| CEA         | karotická endarterektomie   |  |   |
| CAS         | karotická angioplastika se zavedením stentu                           |  |   |
| PTA         | perkutánní transluminální angioplastika                               |  |   |
| PTAS        | perkutánní transluminální angioplastika se zavedením stentu           |  |   |

### Literatura

1. Kalita Z et al. Akutní cévní mozkové příhody. Diagnostika, patofyziologie, management. Praha: Maxdorf 2006.
2. Mikulík R, Neumann J, Školoudík D, Václavík D. Standard pro diagnostiku a léčbu