

PREVENCE CÉVNÍCH MOZKOVÝCH PŘÍHOD Z HLEDISKA INTERNISTY

MUDr. Pavel Sedloň, MUDr. Ilja Kotík

I. interní odd. s JIP, Ústřední vojenská nemocnice Praha

Cévní onemocnění mozku (COM) tvoří významnou příčinu morbidit i mortality obyvatel České republiky. Léčba proběhlých příhod je nákladná a málo efektivní, proto považujeme za rozhodující prevenci těchto onemocnění. V článku jsme se pokusili shrnout nejnovější poznatky o nejčastějších příčinách cévních mozkových příhod a podat přehled účinných a velkými klinickými studiemi ověřených preventivních postupů.

Klíčová slova: cévní onemocnění mozku, prevence, léčba, rizikové faktory.

Cévní onemocnění mozku (COM) tvoří v České republice třetí nejčastější příčinu úmrtí ve věkových skupinách nad 60 let (1), jsou velmi častou příčinou nemocnosti. Důsledkem COM bývá invalidita nemocných, zaviňují jejich zhoršenou míru soběstačnosti, podstatně snižují kvalitu dalšího života postižených nemocných. Náklady na léčbu akutních cévních mozkových příhod a náklady na léčení jejich následků vedou ke značnému zatížení již tak omezených zdrojů financování zdravotní péče v České republice.

Tabulka 1. Odhad incidence COM v České republice (2)

Věk (roky)	50–59	60–69	70–79
Incidence CMP na 1000000 obyvatel	580–783	1531–1948	3167–3562

Cerebrovaskulárním onemocněním bývá v praxi věnována poněkud menší pozornost než například onemocněním kardiovaskulárním, možnosti prevence COM byly obecnou lékařskou i laickou veřejností často podceňovány. Přitom neprávem, protože již byla identifikována, podobně jako u ICHS, celá řada rizikových faktorů, jejichž znalost nemá význam jen teoretický. U řady stavů byla ve velkých studiích prokázána efektivita jejich léčebného ovlivňování a jsou známé účinné, bezpečné a nákladově efektivní terapeutické postupy. Pojem cévní mozková příhoda máme v našem článku na mysli jak ischemické, tak hemoragické příhody. Podíl hemoragických CMP na celkovém počtu COM tvoří odhadem asi 20 %. Krvácivé příhody tvoří heterogenní skupinu s různými příčinami, různým průběhem a prognózou a odlišnými rizikovými faktory. U primárních mozkových krvácení považujeme za nejčastější etiologický podklad hypertenzní chorobu, u subarachneoidálních krvácení jsou převažující příčinou vrozená aneurysmata mozkových tepen. (3) Zcela samostatnou problematiku, spadající do péče neurochirurga, tvoří vrozené mozkové tepnožilné malformace.

Nejvýznamnější v internistické praxi a relativně snadno diagnostikovatelné a terapeuticky ovlivnitelné rizikové faktory COM, s prokázaným preventivním účinkem jejich léčby, jsou hypertenze a fibrilace síní. Dále do této skupiny chorob, jejichž léčení má prokázaný ochranný efekt před vznikem COM, zahrnujeme také hyperlipoproteinemie a do jisté míry i diabetes mellitus (4). Do neurologické dispenzarizace patří nemocní s asymptomatickými stenózami karotických tepen a nemocní s proběhlou tranzitorní ischemickou atakou (TIA), kde není příčinou interní onemocnění. Zvláštní skupinou nemocných, kde je ke stano-

vení správného postupu nutná interdisciplinární spolupráce, jsou pacienti s asymptomatickými, hemodynamicky významnými stenózami extrakraniálních úseků karotických tepen.

Hypertenze

Dle WHO je definována jako opakované zvýšení systolického krevního tlaku nad 139 mmHg a/nebo diastolického tlaku nad 89 mmHg. Jak vyplývá z velkých populačních studií, onemocnění hypertenzí významně zvyšuje riziko cévní

Tabulka 2. Rizikové faktory vzniku CMP

Jednoznačně prokázané:

Ovlivnitelné:

Hypertenze

Srdeční onemocnění

Fibrilace síní

Infekční endokarditida

Mitrální stenóza

Čerstvý velký infarkt myokardu

Kouření

Srpkovitá anémie

Anamnéza TIA

Asymptomatická karotická stenóza nad 70 %

Hypercholesterolémie

Potenciálně ovlivnitelné:

Diabetes mellitus

Hyperhomocysteinémie

Hypertrofie levé komory srdeční

Neovlivnitelné:

Věk

Pohlaví

Hereditární faktory

Rasa

Suspektní, jednoznačně neprokázané

Ovlivnitelné

Hyperlipidémie

Srdeční onemocnění

segmentární poruchy kinetiky levé komory srdeční (LKS)

abakteriální endokarditis

kalcifikace mitrálního anulu

spontánní echokонтast levé síně (LS)

aortální stenóza

foramen ovale patens

aneuryzma síňové přepážky

Tělesná inaktivita

Obezita

Hyperinzulinémie a inzulinová rezistence

Migréna

Hyperkoagulabilita, zánět

Neovlivnitelné

Roční období, klimatické podmínky

mozkové příhody. Ve Framinghamské studii činilo relativní riziko (RR) vzniku cévní mozkové příhody u hypertoniků 2–4, v Rochesterse studii bylo RR 6. Z velké metaanalýzy souboru 420 000 nemocných publikované v roce 1990 vyplývá, že na každých 7,5 mmHg zvýšení diastolického tlaku připadá vzestup incidence COM o 46 %. (5) Riziko stoupá jak pro krvácivé, tak pro ischemické příhody, nezávisle na pohlaví, zvyšuje se s věkem nemocných.

V metaanalýze 14 randomizovaných, dvojité slepých, placebo kontrolovaných studií s celkem 37 000 hypertoniků byla nalezena 42 procentní redukce incidence cévních mozkových příhod (CMP) při průměrném poklesu diastolického tlaku o 5,8 mmHg. (5)

Preventivní účinek snižování krevního tlaku u hypertoniků je možno považovat za prokázaný, podle provedených studií je stejný u mužů i žen. Účinnost léčby byla dosud ověřena pro diuretika, beta blokátory i blokátory kalciového kanálu (STONE studie, SHEP, Syst-Eur, Syst-China studie), jednoznačně upřednostňované antihypertenzivum nalezeno nebylo. V roce 1999 byla publikována studie CAPPP, porovnávající efekt léčby hypertenze captoprilem ev. spolu s diuretikem versus betablokátořem a diuretikem, při dosažení srovnatelných cílových hodnot krevního tlaku (TK) v obou skupinách. (6) V obou skupinách byly dosaženy podobné výsledky v hlavních konečných bodech studie (kombinace fatálních a nefatálních infarktů myokardu, fatálních a nefatálních cerebrovaskulárních příhod, ostatní kardiovaskulární úmrtnosti), výskyt nefatálních mozkových příhod byl nesignifikantně vyšší ve skupině léčené captoprilem. Na konci roku 1999 byla předčasně ukončena studie HOPE, sledující prospěch nemocných s vysokým rizikem výskytu kardiovaskulárních onemocnění z terapie inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) (ramipril) srovnávané s placebem. Studie byla zastavena pro výrazně lepší výsledky nemocných ve skupině léčené ramiprilem, kdy například počet CMP poklesl o 32 %. Zdá se tedy, že u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem (a tedy i vysokým rizikem vzniku COM) je možno považovat terapii ACEI za léčbu první volby. Otázkou dlouho zůstávala vhodná míra agresivní terapie, tedy jak velké snížení krevního tlaku lze považovat za optimální. Ve velké nedávno publikované studii HOT byla řešena cílová hodnota krevního tlaku (18 790 hypertoniků, s diastolickým krevním tlakem mezi 100 a 115 mmHg, nemocní byli rozděleni do tří léčebných skupin s cílovým a TK pod 90, 85 a 80 mmHg, pacienti byli léčeni felodipinem, ke kterému byla dle potřeby v 5ti stupních přidávána další antihypertenziva) Podle výsledků studie lze za optimální považovat cílový krevní tlak okolo 140/80 mmHg, u diabetiků je vhodná agresivnější terapie s cílovým TK okolo 120/70 mmHg. Studie prokázala pozitivní efekt přidání kyseliny acetylosalicylové (ASA) (75 mg) k antihypertenzivní léčbě, nejvýznamnější efekt byl pozorován u redukce incidence infarktů myokardu. (7)

Dlouhou dobu byla sporná otázka vhodnosti léčby izolované systolické hypertenze u starších nemocných. Na ni podávají odpověď studie Syst-Eur v Evropě a SHEP studie ve Spojených státech amerických. Ve studii Syst-Eur

(3433 nemocných, sledovaných po dobu jednoho až dvou let) u nemocných s izolovanou systolickou hypertenzí byla porovnávána léčba nitrendipinem, ev. dle potřeby v kombinaci s enalaprilem a hydrochlorothiazidem versus placebem. V léčené skupině došlo k redukci výskytu fatálních i nefatálních CMP o 36 %. (8) Podobných výsledků bylo dosaženo v americké studii SHEP (4736 pacientů, průměrná doba sledování 4,5 roku), kde jako antihypertenzivum byl užit betablokátoř (metoprolol) a diuretikum (chlortalidon). (9) Ani v jedné studii nedošlo k významnějšímu výskytu závažných vedlejších účinků. Lze tedy doporučit podávat antihypertenzivní léčbu i u nemocných se systolickým tlakem nad 160 mmHg a diastolickým tlakem pod 90 mmHg, s cílem snížit systolický TK pod 140 mmHg, samozřejmě je opatrnost při zahajování léčby u nemocných ve vyšších věkových skupinách.

Tabulka 2. Efekt snižování krevního tlaku na pokles incidence cévních mozkových příhod a chronického srdečního selhávání. (10)

Snížení systolického aTK (mmHg)	9	14	19
Snížení diastolického aTK (mmHg)	5	7,5	10
Pokles incidence CMP	35 %	46 %	56 %
Pokles incidence srdečního selhání	21 %	37 %	37 %

Fibrilace síní

Fibrilace síní je velmi častým onemocněním, jehož incidence vzrůstá významně s věkem nemocných. Ve skupině osob ve věkovém rozmezí od 60 do 75 let je nalézána až u 4–5 % pacientů, ve vyšších věkových skupinách je výskyt fibrilace síní vyšší, dosahuje až 10 %. Fibrilace síní je významně spojena s vyšším rizikem vzniku cévní mozkové příhody, kdy podkladem je obvykle embolizace trombů pocházejících z levé síně. Ve Framinghamské studii fibrilace síní zvyšovala riziko iktu 5,6 krát oproti srovnatelné populaci se sinusovým rytmem. U podskupiny mladších nemocných bez přidružených onemocnění je absolutní riziko iktu ale relativně nízké, incidence činí cca 0,5–1 %. (13) Z metaanalýz provedených studií byly identifikovány některé faktory, které podstatně zvyšují riziko vzniku CMP u těchto nemocných. Z analýzy nemocných z pěti velkých studií sledujících vliv antikoagulační léčby v primární prevenci vyplývá zvyšující se riziko CMP u nemocných ve vyšších věkových skupinách nad 65 let, dále u nemocných s hypertenzí, diabetem mellitem, s anamnézou předchozí CMP a TIA. Výrazně vysoké riziko existuje u pacientů s revmatickou stenózou mitrální chlopně a u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory srdeční.

Léčba warfarinem korigovaná dle INR (cílové hodnoty 2,0–3,5) snižovala podle kumulativní analýzy provedených studií riziko iktu o 68 %, bez významného zvýšení krvácivých příhod. (11) Ve studii SPAF II byla porovnávána účinnost léčby warfarinem podle INR oproti léčbě kyselinou acetylosalicylovou (ASA) v dávce 375 mg denně. Warfarin byl v prevenci iktu signifikantně účinnější než ASA, ta byla ovšem statisticky účinnější než placebo. Ve studii AFA-SAK byla dávka ASA 75 mg denně, účinek nebyl lepší než placebo. Ve studii SPAF III byla porovnávána konvenční

lčba warfarinem podle INR a lčba kombinací fixní dávky warfarinu + ASA, studie byla předčasně ukončena pro malou účinnost lčby a vyšší incidenci krvácivých příhod v druhé skupině (12).

Jak ve studii SPAF III, tak i v kumulativní analýze dalších provedených studií, nebyl v podskupině nemocných s fibrilací síní, ale jinak s celkově nízkým rizikem vzniku CMP zaznamenán přínos preventivní lčby warfarinem oproti podávání samotné ASA. U těchto nemocných tedy postačuje podávání kyseliny acetylosalicylové v dávce 300 mg denně (13).

Hyperlipoproteinémie

Vztah mezi zvýšenou hladinou lipidů, především cholesterolu, v séru a incidencí cévních mozkových příhod zůstává sporný, na rozdíl například od ischemické choroby srdeční (ICHS) nebo aterosklerotického postižení cév dolních končetin. Ve velké metaanalýze provedené ze 14ti studií s více jak 400 000 nemocnými nebyla nalezena jednoznačná souvislost mezi incidencí ischemických CMP a hladinou celkového cholesterolu (14).

Naopak další metaanalýzou studií provedených v asijské populaci (70 000 nemocných) tato souvislost již potvrzena byla, stejně jako již dříve ve studii MRFIT. (15) Již dříve byl znám inverzní vztah mezi incidencí krvácivých mozkových příhod a hladinou lipidů (16). Z těchto poznatků pak vyplývaly obavy ze vzestupu výskytu krvácivých CMP u nemocných léčených hypolipidemiky. Tyto předpoklady se ale ve studiích s podáváním statinů nepotvrdily. Ve velkých sekundárně preventivních studiích u nemocných s ICHS byl opakovaně prokázán podstatný pokles incidence ischemických CMP ve statiny léčených skupinách, aniž by došlo k vyššímu výskytu krvácivých příhod (studie LIPID, CARE s pravastatinem, 4S se simvastatinem). Ve studii CARE publikované v roce 1996 u nemocných po infarktu myokardu, s celkovým cholesterolem pod 6,2 mmol/l došlo při lčbě statiny k 31 % snížení incidence CMP. (17) Ve studii 4S publikované v roce 1994 u nemocných se stabilní ICHS, s mírnou a střední hypercholesterolémií, došlo při lčbě simvastatinem k redukci rizika vzniku cévní mozkové příhody o 30 %. (18) Výsledky obou studií byly statisticky významné. V žádné z těchto studií nedošlo ke statisticky významnému vzestupu rizika krvácivých mozkových příhod. Lčba statiny se tedy jeví jako významně účinná prevence iktu u nemocných s již manifestními projevy aterosklerózy.

Další možnosti prevence COM

U nemocných po proběhlé TIA je kromě vyloučení a lčby již výše zmíněných onemocnění také nutné vyšetření extrakraniálních úseků mozkových tepen. V případě nálezu hemodynamicky významné stenózy je indikované intervenční řešení, většinou endarterektomie postižené tepny, nověji též perkutánní transluminální angioplastika (PTA) postižených tepen. Poněkud méně jednoznačný je přístup k nemocným s asymptomatickými stenózami karotických tepen, volba ev. invazivního přístupu závisí na řadě dalších

faktorů (ověření významnosti stenóz, stav ostatního řečiště, aj.). Stejně tak je nutno zvažovat přístup k nemocným s jednostrannými uzávěry karotického řečiště, kdy je nutná spolupráce internisty, neurologa a operátora (neurochirurga nebo cévního chirurga).

V sekundární prevenci ischemických projevů u nemocných s manifestní aterosklerózou je indikována antiagregační terapie. Z medikamentů je na výběr samotná ASA, alternativní volbou je dipyridamol s ASA, poněkud účinnější, ale dražší a zatížen vyšším rizikem nežádoucích účinků, je ticlopidin. Účinný, bezpečný, ale drahý je clopidogrel. Hlavní známá fakta jsou: (a) nejnižší účinnost v prevenci iktu oproti placebu byla zjištěna při podávání samotného dipyridamolu 400 mg (16 %), a samotné ASA 50 mg (18 %) (ESPS2); (b) kombinace ASA -dipyridamol byla o 19 % lepší než aspirin 50 mg, (c) ticlopidin 500 mg byl o 20 % účinnější než ASA 1300 mg (TASS); a (d) clopidogrel 75 mg byl o 8 % lepší než ASA 325 mg v prevenci infarktu myokardu, iktu a úmrtí z vaskulárních příčin. Sekundární prevence by měla být zahajována co nejdříve, ASA podaná dříve jak za 24 hodin od vzniku CMP významně snižuje riziko rekurence příhody (IST-CAST) (19).

Souhrn doporučení

Závěrem možno shrnout základní doporučení k prevenci cévních mozkových příhod.

1. Důsledné léčení všech forem hypertenze, včetně izolované systolické hypertenze osob staršího věku. Při výběru medikamentů není v prevenci COM žádné anti-hypertenzivum významněji preferováno. U nemocných s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění je vhodné podávání ACE inhibitorů (u nemocných s prokázanou ICHS, po prodělané CMP, u prokázané ischemické choroby dolních končetin u nemocných léčených pro diabetes mellitus a s přítomným, minimálně ještě jedním, dalším rizikovým faktorem).
2. Podávání antikoagulační terapie u všech nemocných s chronickou fibrilací síní, dávkování dle Quickova času, s cílovým INR 2,0–3,0. Výjimkou jsou nemocní mladší 65 let s absencí přidružených rizikových faktorů iktu, u nich při nízkém riziku vzniku cévní mozkové příhody je srovnatelně účinná lčba antiagregační. Pro paroxysmální formu fibrilace síní pravděpodobně platí doporučení podobné, není ale doloženo většími studiemi.
3. U všech nemocných v sekundární prevenci aterosklerotických vaskulárních postižení je indikováno léčení statiny (tedy i u nemocných s jen mírně zvýšenými hodnotami cholesterolu v séru (celkový cholesterol nad 5,2 mmol/l) (20), v reálné praxi jsme bohužel stále významně limitováni ekonomickými možnostmi a metodickými pokyny zdravotních pojišťoven.
4. V sekundární prevenci iktu podmíněného aterosklerotickým cévním postižením je indikována antiagregační lčba, v našich podmínkách je to podávání ASA v dávce 50–300 mg denně, její podávání by mělo být zahájeno co nejdříve, nejlépe při přijetí do nemocnice již v akutní fázi onemocnění.

Literatura

1. Zdraví pro všechny do roku 2000. Monitoring 1993–1994. Česká republika. ÚZIS ČR 1994, s. 259.
2. Skřivánek O, Hošek M, et col.: Hospitalizační úmrtnost na cévní mozkovou příhodu. *Kardio* 88, 8, 1988, 6–18.
3. Giroud M., Creisson E et col.: Risk factors for primary cerebral hemorrhage: a population based study -- The Stroke registry in Dijon. *Neuroepidemiology*, 1995, 14:1, 20–6.
4. Lukovits TG, Mazzone TM.: Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology* 1999, 18(1): 1–14
5. Wolf AP.: Prevention of stroke. *Lancet* 1998, 352 (suppl III) 15–18.
6. Hansson L., Lindholm LH, et col.: Effekt of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999 Feb, 353(9153): 611–6
7. Hansson L.: The Hypertension Optimal Treatment study nad the importance of lowering blood presure. *J Hypertens Suppl*, 1999 Feb, 17:1, S9–13.
8. Antikainen R. et. col.: Therapy in old patients with isolated systolic hypertension, fourth progress report on the Syst-Eur trial. *J Hum Hypertens*, 1997 May, 11:5, 263–9.
9. SHEP cooperative research group.: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991 Jun, 265:24, 3255–64.
10. Collins R, Peto R. et.col.: Blood presure, stroke and coronary heart disease. Part II, efekt of short term reductions in blood presure - An overview of the uncounfounded randomised drug trials in an epidemiological context. *Lancet* 1990, 335: 827–839
11. Ezekowitz, Levine.: Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 1999 May, 281(19): 1830–5.
12. The SPAF III investigators.: Adjusted-dose warfarin vers. low-intensity, fixed dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996 Sep, 348: 9028, 633–8.
13. The SPAF III writing committee for The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.: Patient with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment of aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III study. *JAMA* 1998 Apr, 279(16): 1273–7.
14. Prospective Studies Collaboration.: Cholesterol, diastolic blood presure, and stroke. *Lancet* 1995, 346, 1647–58.
15. Iso H, Jacobs DR, et col.: Serum cholesterol levels and six year mortality from stroke in 350977 men screened for The Multiple Risk Faktor Intervention Trial. *NEJM*. 1989, 320: 904–910.
16. Yano K, Reed DM.: Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1989, 20: 1460–65.
17. The CARE investigators: Reduction of stroke incidence after myokardial infarction with pravastatin: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 1999 Jan 19, 99(2): 216–23.
18. Scandinavian Simvastatin Survival Study group.: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease, The Simvastatin Scandinavian Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 344: 351–74.
19. Bousser MG.: Antiplatelet agent and anticoagulant in stroke prevention, neuv.
20. Crouse jr 3rd, Byington R.: HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction, an analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis* 1998 May, 138 (1):11–24.