

ANTIAGREGAČNÍ LÉČBA PO ISCHEMICKÉ CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODĚ

MUDr. Ondřej Škoda

Neurologické oddělení, Nemocnice Pelhřimov

Antiagregační léčba je bezpečná a prokazatelně účinná již v akutní fázi ischemické cévní mozkové příhody (CMP). Těžiště jejího využití je však především v oblasti sekundární prevence u pacientů po překonané CMP či tranzitorní ischemické atace (TIA), kde je indikována pro všechny pacienty, kromě skupiny určené k dlouhodobé perorální antikoagulaci. Antiagregačními léky, u nichž byla prokázána bezpečnost a účinnost, jsou acetylsalicylová kyselina (ASA), thienopyridinové deriváty a dipyridamol. ASA je základním antiagregačním lékem. Její efekt není přímo závislý na dávce, doporučené dávkování je 50–325 mg/den. Je-li klinicky evidováno selhání léčby ASA, projevující se vznikem nové příhody, mělo by být důvodem pro výměnu léku za kombinaci ASA s dipyridamolem nebo thienopyridinový derivát. Kombinace ASA (25 mg) a dipyridamol (200 mg) 2× denně je v sekundární prevenci CMP účinnější než ASA samotná. Může být proto také podávána jako léčba první volby, především u pacientů se zvýšeným rizikem opakování CMP. Pacienti s projevy intolerance či alergie na ASA mají být léčeni thienopyridinovým derivátem, lékem volby je clopidogrel v dávce 75 mg/den. Antiagregační léčba je součástí komplexní prevence CMP, založené na využití vhodných režimových, farmakologických i intervenčních postupů.

Klíčová slova: cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, sekundární prevence, antiagregace.

ANTIAGGREGATION TREATMENT FOR ISCHAEMIC STROKE

Antiaggregation treatment is safe and evidently efficient already during the acute phase of ischaemic stroke. Nevertheless, it is dominantly used in patients after stroke or transitory ischaemic event, for the secondary prevention of stroke recurrence. Antiaggregation is indicated in all stroke patients, except the subgroup, selected for long-term anticoagulation. Antiaggregation drugs with proved safety and efficacy are following: Acetylsalicylic acid (ASA), thienopyridines and dipyridamole. ASA is a basic antiaggregation drug. Its efficacy is not directly dose-dependent, with recommended dosage of 50–325 mg daily. In case of the clinical treatment failure, resulting in a new ischaemic event, it should be replaced for the combination of ASA with dipyridamole or for a thienopyridine. Combination of ASA (25 mg) and dipyridamole (200 mg), twice daily, is more efficient in the secondary stroke prevention than ASA alone. That's why it can be also used as the first selection treatment, especially for patients with the increased risk of stroke recurrence. Patients, who presented ASA intolerance or allergy, should be treated with thienopyridines – clopidogrel 75 mg daily is the preferred drug. Antiaggregation treatment is a part of the complex secondary stroke prevention, based on all adequate lifestyle, pharmacological and interventional methods.

Key words: ischaemic stroke, transitory ischaemic event, secondary prevention, antiaggregation.

Interní Med. 2006; 12: 534–538

Úvod

Abychom stanovili okruh pacientů, jimiž se budeme z léčebného hlediska zabývat, je vhodné uvést krátce charakteristiku CMP a TIA. CMP je vymezena následujícími podmínkami (12, 13):

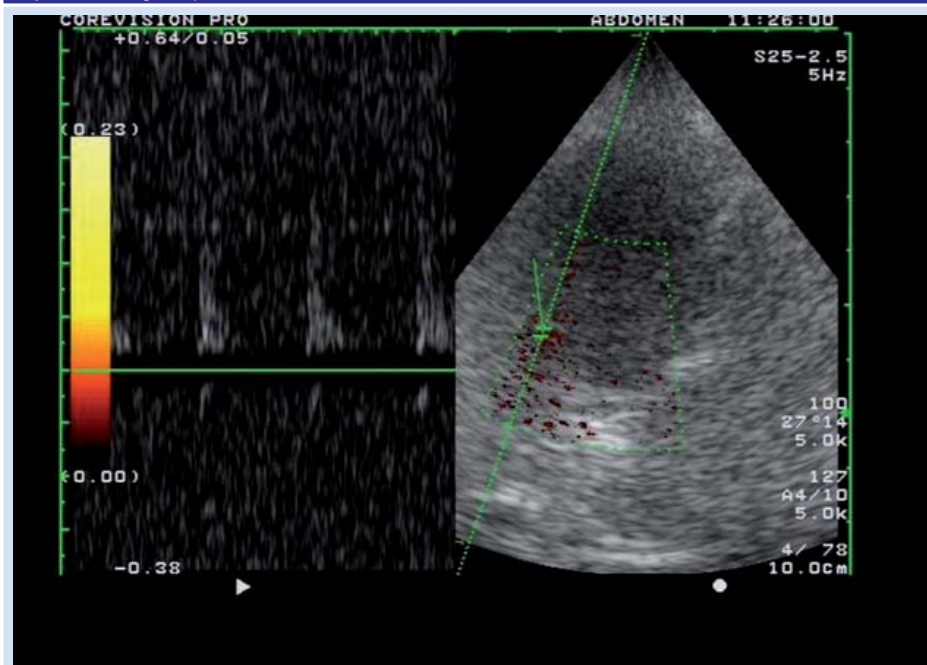
- rychle se rozvíjející ložiskové a/nebo globální klinické příznaky poškození mozku
- symptomy trvající déle než 24 hodin, nebo vedoucí ke smrti
- absence jiných zřejmých příčin než cerebrovasikulární onemocnění

CMP (iktus, anglicky „stroke“) je ve skutečnosti heterogenní skupina onemocnění, jejímž společným jmenovatelem je dominující cévní etiologie. Ischemická CMP, včetně tranzitorní ischemické ataky (TIA), tvoří převážnou část mozkových příhod (80–85%). Ischemická CMP (mozkový infarkt) je akutní ischemická nekróza neuronů vzniklá na podkladě poklesu nebo zástavy průtoku krve mozkovou tepnou. Příčiny vzniku tohoto onemocnění jsou tromboembolické (až v 90%) nebo hemodynamické. Ve více než 80% případů lze detekovat uzávěr mozkové tepny v akutním stadiu (obrázek 1). TIA má stejné etiologické příčiny. Může jít o mozkovou nebo retinální ischemii, klinické symptomy přitom typicky trvají méně než 1 hodinu,

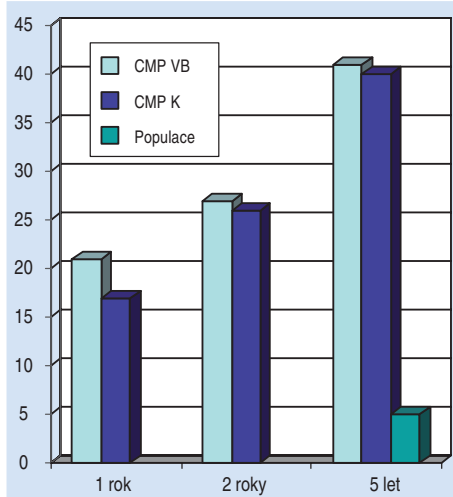
maximálně však do 24 hodin – patogeneticky se může jednat o přechodnou dysfunkci neuronů, nebo mozkový infarkt s přechodnými příznaky. Proto je třeba

k pacientům s TIA přistupovat zejména z hlediska sekundární prevence úplně shodně jako k pacientům, kteří prodělali dokončenou CMP (3, 10).

Obrázek 1. Čerstvá trombóza segmentu M1 a cerebri media u pacienta s CMP (transkraniální duplexní sonografie)



Graf 1. Riziko recidivy CMP v karotickém a vertebrobasilárním povodí (v %) (5)



Diagnostika ischemických CMP, včetně stanovení pravděpodobné základní etiologie, je založena na anamnéze, klinickém neurologickém vyšetření a moderních zobrazovacích metodikách – počítačové tomografii (CT, CT angiografie – CTA), magnetické rezonanci (MR, MR angiografie – MRA), duplexní sonografii tepen extra i transkraniální, případně angiografii a dalších vyšetřeních z oblasti interní a kardiologické (9, 18). Podstatnou informací, zejména pro sekundární prevenci, je riziko recidivy ischemických CMP u pacientů po prodělané CMP či TIA. Toto riziko je podle údajů z cévních registrů ve vertebrobasilární i karotické oblasti v pětiletém sledování po čerstvě prodělané příhodě 8x vyšší než v ostatní populaci (graf 1) (5). V prvním měsíci přitom dojde k 25 % recidiv CMP, v prvním půlroce k 33 %.

Doporučení pro léčbu a prevenci ischemické CMP

Používané léčebné a preventivní postupy mají být v současné době založeny výhradně na zásadách medicíny důkazu (evidence based medicine). V následujícím textu proto uvádím u jednotlivých doporučení i stupně hodnoty důkazů římskými číslicemi I.–IV., od nejvyšší úrovně k nejnižší. Dosud rozšířené empirické postupy léčby by měly být opuštěny jako neekonomické i neetické. V celém následujícím textu se budeme podrobněji zabývat úlohou **antiagregační léčby**. Pro pochopení vzájemných vztahů však uvádím stručně i přehled ostatních postupů, v jejichž rámci je nutno správnou léčbu provádět.

Léčba akutní ischemické CMP (1, 9, 18)

Trombolýza je prokazatelně účinnou léčbou pro vybranou skupinu pacientů s ischemickou CMP, především do 3 hodin od jejího vzniku (studie NINDS, ECASS, ECASS II.) (I.). **Antiagregační léčba** (studie IST, CAST, 1997) vykazuje malou, ale prokazatelnou

redukci mortality a opakování CMP (počet léčených pacientů na 1 zachráněného, NNT = 111). Proto je doporučeno podání acetylsalicylové kyseliny (ASA) 100–300 mg/den (nikoli při plánované a prováděné trombolýze a 24 hodin po jejím ukončení) (I.).

Antikoagulační léčba (plná heparinizace) je vhodná pouze ve vybraných úzkých indikacích, jako jsou prokázané vysoce rizikové kardiální zdroje, arteriální disekce nebo velmi těžká stenóza magistralních tepny, neřešitelná emergentní intervencí (IV.).

Dalšími významnými postupy, které zlepšují prognózu pacienta, jsou léčba na iktové jednotce, časná rehabilitace a podávání nízké dávky nízkomolekulárních heparinů nebo nefrakcionovaného heparinu v prevenci hluboké žilní trombózy u imobilních pacientů.

Prevence ischemické CMP

Prevence CMP je zaměřena na korekci prokazatelných rizikových faktorů. Rizikové faktory CMP dělíme na neovlivnitelné (věk, pohlaví, dědičné predispozice) a ovlivnitelné (hypertenze, diabetes mellitus, hyperlipoproteinémie, kouření, alkohol a nízká tělesná aktivita). Zvláštní pozornost zasluhují také srdeční arytmie, zejména fibrilace síní, a asymptomatické stenózy magistralních mozkových tepen.

Pro **primární prevenci** CMP platí následující poznatky a doporučení (3, 8, 18):

Hypertenze – nezbytné jsou pravidelné kontroly TK, úprava životního stylu a pohybových aktivit, farmakologická léčba s cílem dosažení TK < 140/90 mm Hg, které přináší snížení rizika CMP o 30–42 %, NNT = 94 (I.).

Diabetes mellitus – korekce je účelná spíše v prevenci obecných komplikací, doporučeno je agresivnější snižování TK (na úroveň 130/80 mm Hg) (III.).

Hyperlipoproteinémie – její korekci lze dosáhnout snížením rizika CMP o 11–17 %, více u mužů, výraznější je však snížení rizika ischemické choroby srdeční (MIC) až o 60 %. Terapie statinem je proto doporučena u pacientů s vysokým kardiiovaskulárním rizikem (I.).

Dále je vhodný zákaz kouření a zvýšeného požívání alkoholu, doporučení pravidelné fyzické aktivity, dietních opatření a snižování nadváhy.

Antiagregační léčba – metaanalýzou 5 randomizovaných studií (Hart, de Gaetano, 2000–2001) nebylo zjištěno signifikantní snížení počtu CMP antiagregační léčbou, ale snižuje se riziko vzniku infarktu myokardu (IM) – proto je doporučeno podání ASA 75–200 mg/d u pacientů s významným vaskulárním rizikem (zjištěné významné stenózy magistralních tepen > 50 %, MIC, zejména fibrilace síní do 60 let věku, hypertenze s vysokým rizikem nad 50 let). Jiné léky než ASA nebyly v této indikaci dosud testovány (I.).

Antikoagulační léčba (INR 2,0–3,0) – je doporučena u rizikových pacientů s fibrilací síní (FS) z hlediska embolizace (věk > 75 let nebo věk > 60 let plus další rizikové faktory) (II.).

Karotická endarterektomie může být indikována pro asymptomatickou stenózu arteria carotis interna (ACI) 60–99 % na pracovišti s chirurgickým rizikem pod 3 % při očekávaném přežití pacienta déle než 5 let (II.).

Sekundární prevence má být prováděna se stejným přístupem k pacientům po překonané ischemické CMP i tranzitorní ischemické atace. Jejimi součástmi jsou dle příslušných indikací následující léčebné postupy (3, 11, 12, 13, 18):

- antiagregační léčba
- antikoagulační léčba
- léčba hypertenze, DM a hyperlipoproteinémie
- operace a angioplastiky symptomatických stenóz magistralních tepen (zejména karotid).

Antiagregace

v sekundární prevenci CMP

Účinnost antiagregační léčby v sekundární prevenci CMP je podložena metaanalýzou 287 studií (2). Dosahované relativní snížení rizika (RRR) je 25 % pro závažnou cévní příhodu (IM, CMP, vaskulární úmrtí) a v praxi znamená, že z 1 000 léčených pacientů během 2 let bude 36 zachráněno od závažné cévní příhody. Jiné metaanalýzy studií (pouze s ASA) uvádějí o něco nižší hodnoty RRR 13–15 %.

Mezi prakticky využívané antiagregační léky v současnosti patří: kyselina acetylsalicylová – ASA, dipyridamol (používaný především v terapeutické kombinaci s ASA) a thienopyridinové deriváty (clopidogrel, ticlopidin). Z dalších léků dostupných na našem trhu je možno jmenovat ještě indobufen, který však nemá doloženou účinnost dle zásad medicíny důkazu, a proto do běžné léčebné praxe nepatří. Některé nové látky jsou ve fázi klinického výzkumu s potenciálním využitím pro prevenci CMP do budoucna – jde např. o terutroban.

Kyselina acetylsalicylová (ASA) je nejstarším používaným antiagregačním lékem, k němuž je zároveň k dispozici historicky největší počet výsledků klinických studií, prokazujících jeho bezpečnost a účinnost (2).

Mechanismus účinku: inhibice cyklooxygenázy. Nízká subterapeutická dávka blokuje tromboxan A₂ v trombocytech, ale nedostatečně tlumí endoteliální prostaglandin PGI₂ (Salt Collaborative Group, 1991). Vysoké dávky naopak ovlivňují agregabilitu již jen nepatrně, ale zvyšují se významně vedlejší účinky a rizika nežádoucích příhod.

Optimální dávka zůstává předmětem diskuze, doporučená je v rozmezí 50–325 mg/d. Studie porovnávající nízké dávky (50–160 mg), střední dávky

(160–325 mg) a vysoké dávky (500–1 500 mg), neprokázaly rozdíl v jejich efektu (16). V individuálním případě může být nastavení dávky problematické, nelze ji titrovat podle laboratorních kontrol.

Vedlejší účinky: Nejčastější jsou obtíže z oblasti gastrointestinálního traktu (postihují až 6 % léčených), krvácení a alergické reakce. Počet závažných komplikací je závislý na dávce a době podávání, v souborech pacientů užívajících ASA ve výše uvedeném doporučeném rozmezí se pohybuje do 1,5 % během 3 let (jde hlavně o rozsáhlejší krvácení do gastrointestinálního traktu a intrakraniálně, ostatní komplikace jsou vzácné) (17).

Rezistence na ASA: V běžné populaci bylo zjištěno 5,5–9,5 % rezistencí, až 25 % snížených responderů, ještě vyšší výskyt je patrně mezi pacienty s pokročilejší ICHS a dalšími rizikovými faktory. Příčinou může být snížené potlačení tvorby tromboxanu TXA₂, zvýšený účinek induktorů aktivace trombocytů, polymorfismus receptorů trombocytů či jiné mechanismy. Není možno předem určit, zda u individuálního pacienta dosáhneme optimálního léčebného efektu. Klinickým projevem je selhání léčebného účinku, tedy výskyt trombotické vaskulární příhody při léčbě ASA. Je možná rovněž laboratorní detekce: Nепrokázaní inhibice destičkových funkcí nebo neprodloužení doby krvácivosti in vitro. (Možnostmi vyšetření jsou měření času krvácivosti, agregace trombocytů, průtoková cytometrie – exprese trombocytárních receptorů, zjištění hladiny 11-dehydrotromboxanu B₂ v moči, nově i genetické testy. Žádné z uvedených vyšetření se neprovádí rutinně, ale mohou mít význam pro individuálního pacienta za specifických okolností.)

Indikace: Dle doporučení EUSI je ASA stále považována za standardní antiagregační lék první volby v sekundární prevenci ischemické CMP (I.). Při selhání léčby ASA, klinické intoleranci a u vysoce rizikových pacientů je indikována antiagregační léčba jinými látkami – kombinací ASA a dipyridamolu nebo thienopyridinovým derivátem.

Dipyridamol + ASA

Uvedenou kombinaci léků sledovala studie ESPS II (randomizovaná, dvojité zaslepená, porovnávající účinek kombinace ASA 50 mg/d + dipyridamol 400 mg/d ve dvoudenních dávkách, oproti ASA a dipyridamolu samotným a oproti placebu v sekundární prevenci CMP). Výsledné RRR byly 18 % pro ASA, 16 % pro dipyridamol a 37 % pro kombinaci ASA + dipyridamol oproti placebu (7). Nedávno publikované výsledky studie ESPRIT (17) potvrdily lepší efekt kombinace ASA s dipyridamolem na prevenci recidivy mozkové ischemie oproti ASA samotné v průběhu 3,5letého sledování s dosaženým RRR 19 % ve prospěch kombinace (ARR 1,0 % ročně), přičemž užitá dávkování ASA bylo v rozmezí 30–325 mg. Výsledky této nezá-

vislé studie významně podporují evidenci o účinnosti uvedené kombinační léčby. Možnost přímého porovnání účinnosti sekundární prevence CMP pomocí kombinace dipyridamol + ASA s thienopyridinovým derivátem clopidogrelem by měla přinést probíhající mezinárodní randomizovaná studie PROGRESS.

Mechanismus účinku: K výše popsaným účinkům ASA je přidán efekt retardovaného dipyridamolu, působícího inhibicí trombocytární fosfodiesterázy, s antiagregačním efektem v oblasti destičkových receptorů trombinu. U tohoto farmaka byly popsány rovněž účinky na cévní stěnu, spočívající ve zvýšení produkce oxidu dusnatého (NO), v protizánětlivém, antioxidačním a antiproliferativním působení a v ochraně buněčné membrány.

Indikace a dávkování: Kombinace ASA 25 mg a dipyridamol 200 mg 2x denně je indikována nejen jako alternativa po klinickém selhání léčby samotnou ASA, ale i jako terapie první volby v sekundární prevenci CMP, zejména u vysoce rizikových pacientů (obrázek 2) (I.). V případě nesnášenlivosti ASA i thienopyridinů pak může být pacient léčen samotným dipyridamolem 2x 200 mg/denně (7, 18).

Vedlejší účinky: Terapie kombinací ASA + dipyridamol je bezpečná, jediným relativně častějším popsáním nežádoucím účinkem je bolest hlavy, zejména v počáteční fázi léčby, kterou lze někdy překlenout přechodným snížením denní dávky na polovinu. Důvodem k vysazení léčby byla v rámci studií u přibližně 6–9 % pacientů.

Thienopyridinové deriváty

V této skupině léků se v současnosti používají 2 preparáty: ticlopidin a clopidogrel.

Pacienti, kteří začínají léčbu thienopyridinovými deriváty, mají podle doporučení Evropské iktové iniciativy (EUSI) dostat v současné době clopidogrel a nikoli ticlopidin, vzhledem k jeho nižšímu riziku vedlejších **nežádoucích účinků** – jedná se především o hematologické komplikace (konkrétně neutropenii, vzácně ireverzibilní), popsané po léčbě ticlopidinem, kvůli kterým jsou nutností opakované kontroly krevního obrazu, zejména v počáteční fázi léčby (III.). Banálnějšími nežádoucími účinky jsou průjemy a kožní reakce.

Clopidogrel je lékem s dobře dokumentovanou účinností a bezpečností u různých skupin pacientů prostřednictvím několika randomizovaných studií, z jejichž závěrů vyplývají v současnosti platná doporučení pro jeho použití. Problematikou prevence CMP ve vazbě s dalšími cévními příhodami se zabývala především studie CAPRIE, která prokázala, že clopidogrel je statisticky významně účinnější než ASA v prevenci závažné cévní příhody (vaskulárního úmrtí, CMP nebo IM), RRR byla 8,7 % (4). Studie MATCH a CHARISMA neprokázaly statisticky vý-

znamný rozdíl mezi efektem kombinační léčby clopidogrelem + ASA oproti samotnému clopidogrelu, respektive samotné ASA (6).

Mechanismus účinku: Selektivní inhibice trombocytárních ADP receptorů, jejímž důsledkem je omezení aktivace glykoproteinu IIb/IIIa, způsobující dále pokles vazby fibrinogenu a omezení destičkové agregace.

Indikace a dávkování: Clopidogrel v dávce 75 mg denně lze v sekundární prevenci CMP předepsat při intoleranci či selhání léčby ASA, rovněž jej lze zvážit u vysoce rizikových pacientů, zejména s kombinací CMP a projevů pokročilé koronární aterosklerózy (15) (III.). Kombinační léčbu clopidogrelem + ASA v sekundární prevenci cévních příhod u vysoce rizikových pacientů nelze obecně preferovat oproti samotnému clopidogrelu (I.). Existuje obecný konsenzus o účelnosti kombinace clopidogrel + ASA před, v průběhu a alespoň 1 měsíc po provedení angioplastiky a stentingu magistralních tepen, benefit lze očekávat patrně také v perioperačním období karotických endarterektomií (17) (IV.). Ticlopidin v dávce 250 mg 2x denně se doporučuje nadále podávat pouze pacientům, kteří jej mají nasazený již z minulosti. Lékaři v ČR jsou však v dnešních dnech zároveň limitováni indikačním omezením, stanoveným naší legislativou, které preskripci clopidogrelu za úhradu zdravotních pojišťoven v rámci sekundární prevence CMP neumožňuje (lék v této indikaci není proplácen ze zdravotního pojištění, s výjimkou krátkodobého použití po vaskulární intervenci).

Další terapeutické postupy v sekundární prevenci ischemické CMP

Perorální **antikoagulace** (INR 2,0–3,0) snižuje riziko opakovaného výskytu CMP u pacientů s fibrilací síní (I.). Je indikována po CMP asociované s fibrilací síní, kromě pacientů s epilepsií, poruchami vědomí, těžkou demencí a krvácením z GIT (18). Dalšími indikacemi antikoagulace jsou: protetická chlopeč (INR 2,5–3,5) (II.), kardiembolická CMP s vysokým rizikem opakování (III.), aneuryzma levé komory, aortální atherom, fusiformní aneuryzma arteria basilaris a disekce krčních tepen (IV.).

Antihypertenzní léčba: Snížení TK způsobuje relativní snížení rizika (RRR) opakované CMP o 29–43 % (HOPE – Yusuf et al., 2000, PROGRESS Collaborative Group, 2001). Po proběhlé TIA či CMP má být snižován krevní tlak (bez ohledu na výchozí úroveň) podle tolerance pacienta, klinicky ověřený je efekt diuretik a/nebo ACE inhibitorů (I.).

Významného snížení rizika opakování CMP lze dosáhnout léčbou **snížující hladinu cholesterolu**, zejména statinem – RRR je 24 % (Heart Protection

Study Collaborative Group, 2002), respektive NNT 57 (Straus et al., 2002), je-li dosaženo snížení hladiny cholesterolu o > 10 %. U nemocných do 6 měsíců po prodělané CMP nebo TIA, sledovaných po dobu 5 let v randomizované, placebem kontrolované studii s podáváním atorvastatinu 80 mg denně, bylo dosaženo RRR 14,5 % (ARR 1,9 %) pro opakování CMP (SPARCL investigators, 2006). Pacienti po prodělané CMP nebo TIA s hypercholesterolemií by proto měli být léčeni statinem (12,13) (*I.*).

Karotické endarterektomie a angioplastiky magistrálních tepen mohou být indikovány na základě vyšetření angiografií, duplexní sonografií, MRA nebo CTA (nebo jejich kombinací). Nemají být prováděny v centrech nevykazujících nízkou četnost komplikací (< 6 %) (*I.*). Před, v průběhu a po endarterektomii nemá být vysazována antiagregační léčba (*III.*). Angioplastiky jsou zatím rezervovány pro pacienty s kontraindikací endarterektomie, chirurgicky nedostupnými stenózami a restenózami po operaci. Symptomatická karotická stenóza 70–99 % je indikována k endarterektomii v době do 180 dní od neinvalidizující ischemické příhody, v centru s perioperačním rizikem (CMP a smrt) < 6 % (*I.*). Symptomatická karotická stenóza 50–69 % může být indikována k endarterektomii v centru s perioperačním rizikem do 6 %, spíše u mužů s hemisferálním iktem, dále u pacientů se středně těžkou intrakraniální stenózou (18).

Shrnutí

Antiagregační léčba je bezpečná a mírně, ale prokazatelně účinná již v akutní fázi ischemické CMP. Těžiště jejího využití je však především v oblasti sekundární prevence u pacientů po překonané CMP či TIA.

V primární prevenci podáváme antiagregační léčbu pouze u pacientů s významným vaskulárním rizikem – se stenózou magistrálních tepen > 50 %, s ischemickou chorobou srdeční (především s fibrilací síní do 60 let) a u starších rizikových hypertoniků. Důvodem je převážné snížení rizika vzniku infarktu myokardu, nikoli CMP.

Antiagregační léčba je základní součástí sekundární prevence CMP pro všechny pacienty, kromě skupiny určené dle poznatků medicíny důkazů k dlouhodobé perorální antikoagulaci.

Antiagregačními léky, u nichž byla prokázána bezpečnost a účinnost v sekundární prevenci CMP, jsou acetylsalicylová kyselina (ASA), thienopyridinové deriváty a dipyridamol.

ASA je nejstarší a nejlevnější antiagregační lék. Její efekt není přímo závislý na dávce, doporučené dávkování je 50–325 mg/d. Je-li klinicky evidováno selhání léčby ASA, projevující se vznikem nové cévní příhody, mělo by být důvodem pro výměnu léku za kombinaci ASA + dipyridamol nebo thienopyridinový derivát. ASA je dle doporučení EUSI stále považována za standardní antiagregační lék první volby v sekundární prevenci CMP.

Kombinace ASA (25 mg) a dipyridamol (200 mg) 2x denně je v sekundární prevenci CMP prokazatelně účinnější než ASA samotná. Je indikována nejen jako alternativa po klinickém selhání léčby samotnou ASA, ale i jako terapie první volby v sekundární prevenci CMP, především u vysoce rizikových pacientů. V případě nesnášenlivosti ASA i thienopyridinových derivátů může být pacient léčen dipyridamolem v dávce 2x 200 mg denně.

Thienopyridinové deriváty mohou být v sekundární prevenci CMP podávány při intoleranci či selhání léčby ASA, dále je lze zvážit u vysoce rizikových pacientů, zejména s kombinací CMP a koronár-

ní aterosklerózy. Lékem volby v této skupině by měl být clopidogrel v dávce 75 mg denně. Kombinaci léčby clopidogrelem + ASA nelze obecně preferovat oproti samotnému clopidogrelu, respektive samotné ASA. Na základě konsenzu je tato kombinace doporučena před, v průběhu a 1 měsíc po provedení angioplastiky a stentingu magistrálních tepen. Ticlopidin v dávce 250 mg 2x denně má být podáván pouze pacientům, kteří jej mají nasazený již z minulosti. Indikační omezení, stanovená naší legislativou, zatím limitují preskripci clopidogrelu hrazenou zdravotními pojišťovnami pouze na krátké období po vaskulární intervenci, v dlouhodobé sekundární prevenci CMP není tento lék hrazen ze zdravotního pojištění.

Antiagregační léčba by měla být součástí komplexní terapie a prevence CMP založené na zásadách medicíny důkazů, s využitím všech adekvátních režimových, farmakologických i intervenčních postupů.

MUDr. Ondřej Škoda

Neurologické oddělení, Nemocnice, p. o.
Slovanského bratrství 710, 393 01 Pelhřimov
e-mail: ondrej.skoda@vzp.cz

Literatura

1. Albers GW, Easton JD, Sacco RL, Teal P: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001; 119 (suppl. 1): 300–320.
2. 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.
3. Bogousslavsky J, Kaste M, Olsen TS, Hacke W, Orgogozo JM. Risk factors and stroke prevention. *Cerebrovasc. Dis.* 2000; 10 (suppl. 3): 12–21.
4. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
5. Cartledge NE, Whisnant JP, Evelback LR. Carotid and Vertebral – Basilar Transient Cerebral Ischemic Attacks. A Community Study, Rochester, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.*, 1977; 52:117–120.
6. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–337.
7. Diener H, Cunha L, Forbes C, Silvenius 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.
8. Gorelick P, Sacco R, Smith D, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112–1120.
9. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056–1083.
10. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke. Evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354: 1457–1463.
11. Kalita Z. Doporučená léčba po prodělané cévní mozkové příhodě. *Neurologie pro praxi* 2002; 3: 308–315.
12. Mikulík R, Neumann J, Václavík D, Školoudík D. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s mozkovým infarktem. *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.*, 2006, 69/102: 320–325.
13. Neumann J, Mikulík R, Václavík D, Školoudík D. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů po tranzitorní ischemické atace. *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.*, 2006, 69/102: 326–330.
14. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Thompson MM, London NJ, Bell PR, Goodall AH, Naylor AR: Beneficial Effects of Clopidogrel Combined With Aspirin in Reducing Cerebral Emboli in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *Circulation*, 2004; 109: 1476–1481.
15. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W: Benefit of Clopidogrel over Aspirin Is Amplified in Patients With a History of Ischemic Events. *Stroke* 2004; 35: 528–532.
16. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after transient ischemic attack or a minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261–1266.
17. 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.
18. The EUSI Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 16: 311–337.
19. UK-TIA Study Group: The United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991; 54: 1044–1054.