

Doporučený postup sekundární prevence recidivy po akutní cévní mozkové příhodě [(iCMP)- mozkovém infarktu/ tranzitorní ischemické atace (TIA) a hemoragické CMP].

Zbyněk Kalita, Otakar Keller, Michal Bar, Robert Mikulík, Ondřej Škoda a Jiří Neumann.

Gesce: výbor Cerebrovaskulární sekce ČNS

Oponent: Doc.MUDr.E.Ehler, CSc.

S1 Definice problematiky

Recidivující iCMP tvoří jednu čtvrtinu 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, event. doplněná v indikovaných případech karotickou endarterektomií (nebo jiným cévním intervenčním výkonem) přináší významné finanční úspory (1). Riziko recidivy mozkového infarktu TIA nebo iCMP se uvádí okolo 10% v prvním týdnu a 18% v prvních 3 měsících. Opakovaná (recidivující) iCMP je nejčastěji shodná s typem první cévní mozkové příhody (1).

Česká republika, 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.

S2 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 hemoragickém infarktu nebo subarachnoidální hemoragii.

S3 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 etiopatogeneza je shodná. Zbývajících zhruba 20% jsou hemoragické infarkty (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 30-40/100 000 obyvatel (2). Každoročně v České republice nově vyžaduje po prodělaném mozkovém infarktu/TIA farmakologickou sekundární prevenci okolo 20 000 obyvatel.

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 magistrálních i intrakraniálních tepnách a aktivní úloha endotelií. Významnou příčinou mozkového infarktu/TIA je také embolizace ze srdce do mozkového řečiště (1).

3.2. Příčiny ischemického iktu/TIA

Podle etiopatogenezy se dělí iCMP na subtypy uvedené v tab. 1.:

Tab. 1. Subtypy ischemických iktů (1).

- Onemocnění velkých tepen (aterotrombogenní, tromboembolický iktus)
- Kardioembolické ikty
- Onemocnění malých tepen (lakunární ikty)
- Ikty se známou etiologií (málo obvyklá, vzácná onemocnění)
- Hemodynamický iktus
- Neznámá příčina

S4 Kvalifikační předpoklady a věcné podmínky

4.1. Instituce

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.

S5 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 tranzitorní ischemické atace (2).

5.2. Léčebné možnosti

5.2.1. Sekundární medikamentózní prevence.

5.2.1.1. Léky působící na krevní destičky:

Protideštičkové léky jsou hlavní skupinou medikamentózní sekundární prevence pro všechny subtypy s výjimkou kardioembolického. Podle mechanismu účinku se dělí na:

Blokátory cyklooxygenázy (COX) (1).

Acetylsalicylová kyselina (ASA)

V současnosti je doporučeno dávkování 50-325 mg ASA/d, u nás 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 2x denně prokázala shodně ve dvou 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 (?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

Ticlopidin- hydrochlorid je thienopyridinový derivát. Doporučená denní dávka je 2x 250 mg. RRR iCMP snižuje proti placebu o 30,2% a ve srovnání s ASA o 10,2 %. Ticlopidin 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 14ti denní kontroly krevního obrazu. Pro hematologickou rizikovost je užívání zcela nevhodné u seniorů (1).

Clopidogrel je rovněž derivát thienopyridinu, jeho chemická struktura je velmi podobná ticlopidinu. Protidestičkový účinek, který trvá po celou dobu života destičky, je dosažen jednou denní dávkou 75 mg. Je srovnatelně účinný s ticlopidinem, 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, dyslipidémie, 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, 5, 6). Pokud je zahajována léčba thienopyridinovými deriváty, je pro větší bezpečnost doporučován místo ticlopidinu clopidogrel (4).

Kombinovaná léčba clopidogrelu 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. Doporučená 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 - viz tab. 2. a 3. (upraveno podle 1, 6).

Tab. 2. Hodnocení úrovně důkazů

Třída doporučení I.	Nejvyšší úroveň důkazů: existují důkazy nebo všeobecný souhlas o 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 dvou), nebo z metaanalýzy
Stupeň B	Data jsou odvozena z jedné velké randomizované klinické studie, nebo dalších menších, nebo nerandomizovaných studií
Stupeň C	Všeobecný souhlas odborníků, nebo založený na retrospektivních studiích případů nebo registrech

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 II a, B).

Doporučujeme krevní tlak (TK) snižovat pomalu a je nutné se vyvarovat léků, které vedou k ortostatické hypotenzii. Absolutní cílová hladina TK není známá a bude individuální, ale prospěch je již zjištěn u průměrné redukce systolického a diastolického TK okolo 10/5 mm Hg a normální TK je definován hodnotou < 120/80 mm Hg (třída II a, 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. II b, 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 samostatně snižuje vysoký TK (tř. II b, C).

Optimální léčiva nejsou známa, podle současných údajů se prokázala užitečnost diuretik a kombinace diuretika/ACE I, event. 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 antihypertensivum. ACEI a ARB jsou účinnější v redukci progresu renálního poškození a jsou hlavními doporučenými lékovými skupinami u diabetiků (tř. I, A) (5). Optimální kontrola glykémie u diabetiků po mozkovém infarktu/TIA snižuje výskyt mikrovaskulárních komplikací (tř. I, A) a pravděpodobně i makrovaskulárních komplikací (tř. II b, B). Cílovou hladinou glykosylovaného hemoglobinu (HBA₁) je L 7% (tř. II a, B) (5).

5.2.1.3.3. *Dyslipidémie.*

I když hypercholesterolemie a hyperlipidémie nejsou jednoznačně riziková 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), event. pod 2,0 mmol/l (7).

b) U pacientů s mozkovým infarktem/TIA aterotrombotického subtypu a s nízkou hladinou HDL-Ch můžeme zvažovat vedle statinů i léčbu fibráty (tř.II b, 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.

5.2.1.3.4. *Kouření*. Je prokázán jednoznačný vztah kouření s výskytem mozkového infarktu/TIA (tř.I, C). Je doporučeno zanechání kouření (tř. II a, C). V odvykání mohou pomoci nikotinové produkty a náhrady (tř.II a, 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. II b, 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/m². Významnější je snížení objemu pasu pod 90 cm u žen (6), event. pod 88 cm (7), a pod 101,5cm u mužů (tř. II b, 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 30min. trvající středně intenzivní fyzická aktivita (tř. II b, 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 jedno nebo lépe více z následujících vyšetření: digitální subtrakční angiografii (DSA), ultrasonografie, 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 anestézie a operačního výkonu, nebo u nemocných s dalšími specifickými okolnostmi (restenóza po předchozí CEA, poradiační stenóza karotidy) (třída 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 onemocněních 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 event. o angiointervenční výkony.

5.3.1. Indikace farmakologické sekundární prevence podle subtypů

- **U aterotrombotického subtypu** mozkového infarktu/TIA doporučujeme ASA 100 mg/d (50-325 mg/d), nebo ASA+ER-DP podávaná 2krát 1 tbl.denně podle indikačních doporučení (viz 5.2.1.1.). Lékem první volby je také clopidogrel (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 ticlopidin 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.

Tab. 4. Doporučení farmakologické sekundární prevence u nekardioembolických iCMP

(podle 1, 4, 5, 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 (50-325 mg/d), ASA+ER-DP a clopidogrel. Výběr se má řídit přítomností a závažností dalších rizikových faktorů.	IIa, A
ASA, ASA+ER-DP i clopidogrel jsou léčiva bezpečná. ASA+ER-DP podávaná 2x denně je účinnější než samotná ASA	IIa, A
Clopidogrel 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 clopidogrelu není účinnější než samotná ASA a zvyšuje riziko hemoragie	III, A
Pro nemocné s alergií na ASA je jedinou současnou alternativou clopidogrel	IIa, B

- **U kardioembolického subtypu** mozkového infarktu/TIA s vysokým rizikem embolizace doporučujeme warfarin s dávkováním podle INR (2,0-3,0), při nízkém riziku embolizace protidestičkové léky (ASA, ASA+ER-DP). Podle stupně rizika embolizace na základě zjištěné kardiální patologie u nemocných s iCMP je sekundární prevence recidivy stratifikována následovně (1, 5, 9):
Onemocnění srdce s vysokým rizikem embolizace

a) *Perzistující/paroxysmální fibrilace síní (AF)*

b) *akutní IM s prokázaným trombem levé komory*

d) *Onemocnění chlopní*

- porevmatické postižení mitrální chlopně
- náhrada chlopní:
 -
 - u mechanické náhrady doporučujeme warfarin s cílovou hodnotou INR 3,0 (2,5 - 3,5)
 - U biologické náhrady chlopně doporučujeme warfarin (INR 2,0 - 3,0)

- **Onemocnění srdce s malým nebo nejistým rizikem embolizace**

-

- prolaps mitrální chlopně
- mitrální anulární kalcifikaci (MAC)
- postižení aortální chlopně bez AF
- mitrální regurgitací ve spojení s MAC bez AF
- **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 (viz tab. 4).
- **Preventivní léčba po mozkovém infarktu/TIA se známou etiologií (málo obvyklá, vzácná onemocnění) (podle 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).

AOtevřené 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 μ mol/l) vitamínové směsi s vitamínem B6, B12 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 anemie:** U dospělých se srpkovitou anemií 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, 5, 6).

CEA je indikována po aterosklerotickém subtypu infarktu/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, 5, 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 iniciálních příznaků) (tř. I, A).

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. II a, B)

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

Extrakraniální stenózy vertebrobasilárního povodí

U pacientů se symptomatickou extrakraniální vertebrální stenózou lze doporučit endovaskulární léčbu: perkutánní transluminální angioplastiku (PTA), event. se zavedením stentu (PTAS) pokud přes komplexní medikamentózní léčbu (antitrombotika, statiny, léčba dalších rizikových faktorů) přetrvávají event. recidivující 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 clopidogrel 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 hodin 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 až 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 orální 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 (MR nález), jsou velmi riziková pro recidivu ICH, pokud se pokračuje v potřebné warfarinizaci (tř. IIb, C). U pacientů po ICH doporučujeme pokračovat ve warfarinazaci 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).

S6 Podmínky ukončení péče

Farmakologická sekundární prevence s režimovými opatřeními a optimální léčbou primárních rizikových faktorů iktu a přidružených onemocnění je dlouhodobá, nejméně čtyřletá, většinou celoživotní (6).

S7 Postup při selhání sekundární prevence (další recidivě iCMP) - terciární

ADP - adenosindifosfát CT- výpočetní tomografie	ACEI - inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
MRI - magnetická rezonance MRA - magneticko rezonanční angiografie	ARB - antagonistu receptoru angiotenzinu II (AT ₁ - blokátor)
CTA - výpočetně tomografická angiografie cAMP - cyklický adenosinmonofosfát	ASA+ER-DP - fixní kombinace 25 mg ASA a 200 mg dipyridamolu s řízeným uvolňováním
COX - cyklooxygenáza INR - International Normalised Ratio	CT- výpočetní tomografie
IM - infarkt myokardu LDL - lipoprotein s nízkou hustotou	MRA – magneticko rezonanční angiografie
SAH- subarachnoidální hemoragie HDL-Ch - HDL cholesterol	cAMP – cyklický adenosinmonofosfát
ICH - intracerebrální hemoragie LDL-Ch - LDL cholesterol	INR – International Normalised Ratio
iCMP - ischemická cévní mozková příhoda	LDL – lipoprotein s nízkou hustotou
ARR - absolutní riziko recidivy	HDL-Ch – HDL cholesterol
RRR - relativní riziko recidivy	LDL-Ch - LDL cholesterol
PET - pozitronová emisní tomografie	
SPECT - jednoduchá fotonová emisní tomografie	
TCD - transkraniální Dopplerova ultrasonografie	
EUSI - European Stroke Initiative	
DM - diabetes mellitus	
UFH - nefrakcionovaný heparin	
LMWH - nízkomolekulární hepariny	
CEA - karotická endarterektomie	
CAS - karotická angioplastika se zavedením stentu.	
PTA - perkutánní transluminální angioplastika	
PTAS - perkutánní transluminální angioplastika se zavedením stentu	

prevence.

Pokud při medikamentózní sekundární prevenci se 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 tb./d, event. z kardiologické indikace změnit nebo přidat k ASA clopidogrel 75 mg/d (6).

Použité zkratky:

Literatura:

1.	Kalita Z. a kol. Akutní cévní mozkové příhody. Diagnostika, patofyziologie, management. Maxdorf Praha 2006, s. 623.
2.	Mikulík R, Neumann J, Školoudík D, Václavík D. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s mozkovým infarktem. Cesk Slov Neurol N 2006, 69/102: 320-5.
3.	Neumann J, Mikulík R, Václavík D, Školoudík D. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů po tranzitorní ischemické atace. Cesk Slov Neurol N 2006, 69/102: 326-330.
4.	The European Stroke Initiative Executive Committee and EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - Update 2003. Cerebrovasc Dis 2003, 16: 589-95.
5.	AHA/ASAC: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. Stroke 2006, 37: 577-617.
6.	Leitlinie Primär- und Sekundärprävention der zerebral Ischämie. Herausgeben von der Kommission Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, s.50.
7.	Vaverková H, Soška V., Rosolová H, Češka R, Cífková R, Freiburger T, Piřha J, Poledne R, Štulc T, Urbanová Z, Vrablík M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. Čas. Lék. čes., 2007, 146:I-XV.
8.	<u>Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J.</u> Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial) Am J Cardiol. 2006 Aug 1;98(3):427-8.
9.	AHA/ACCF guide to warfarin therapy. Circulation 2003, 107:1692-1711.
10.	Alberts GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. CHEST 2004, 136: 483S - 512S.
11.	Diener H-C. Secondary stroke prevention with antiplatelet drugs: have we reached the ceiling? Internat J Stroke 2006, 1: 4-8.