

# Protidestičková léčba v sekundární prevenci nekardioembolických ischemických mozkových cévních příhod

Štefan Alušík<sup>1</sup>, Zoltán Paluch<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra vnitřního lékařství IPVZ Praha

<sup>2</sup>Ústav farmakologie 2. LF UK Praha

Autoři se v článku věnují problematice protidestičkové léčby po nekardioembolické ischemické mozkové cévní příhodě. Ta s sebou nese některé kontroverzní otázky, např. zda volit monoterapii či antiagregancia kombinovat, jak dlouho léčbu podávat, či zda v případě vzniku příhody terapii měnit nebo ponechat léčbu stávající. Záměrem je diskuze i nad spornými otázkami, např. jaké je riziko takové léčby u pacientů s přítomností cerebrálních mikrokrvácení. V otázce duální terapie v úvodu léčby se odborníci shodují, nicméně pokud jde o následnou monoterapii, pohled na volbu léčiva i délku jeho podávání se mezi odborníky liší. Ke stanovení optimálního postupu chybí podklady z klinických studií.

**Klíčová slova:** dipyridamol, duální léčba, klopidoogrel, kyselina acetylsalicylová, monoterapie.

## Antiplatelet therapy in secondary prevention of non-embolic ischaemic stroke

The authors address the topic of antiplatelet therapy after a non-cardioembolic ischaemic stroke. They discuss some controversial issues in therapy such as monotherapy versus combination therapy, short-term versus long-term therapy and whether current therapy should be modified or continued in the event a patient has experienced a stroke. Other outstanding issues dealt with include e.g., the risk of such therapy in patients developing cerebral microbleeds. While consensus has been reached by experts regarding the utility of dual therapy in the initial period, divergent opinions exist as to the selection of drugs and therapy duration. Definition of the optimal strategy is hindered by the lack of evidence and robust data from clinical trials.

**Key words:** acetylsalicylic acid, clopidogrel, dipyridamole, dual therapy, monotherapy.

## Úvod

Po vzniku nekardioembolické ischemické cévní mozkové příhody (nkiCMP) nebo tranzitorní mozkové ischemie (TIA) je riziko recidivy poměrně vysoké a nejvyšší je v prvních hodinách až dnech po příhodě. Ve starších studiích dosahuje 90denní riziko recidivy 12–20 %, v novějších je nižší vzhledem k pokroku v diagnostice i léčbě. Nadále je však vysoké (1), a to nejen z krátkodobého, ale i dlouhodobého rizika. V minimalizaci rizika (kromě léčby rizikových faktorů a případných intervenčních zákroků) plní důležitou roli protidestičková léčba. Dnes máme k dispozici několik skupin přípravků s různým mechanismem účinku:

- inhibice cyklooxygenázy-1 a ve vysokých dávkách i cyklooxygenázy-2 (kyselina acetylsalicylová – ASA),

- blokáda receptoru P2Y<sub>12</sub> (klopidoogrel, prasugrel, tikagrelor, kangrelor),
- blokáda receptoru Gp IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatid),
- inhibice fosfodiesterázy (PDE-3) (cilostazol, dipyridamol),
- blokáda receptoru trombinu PAR-1 (vorapaxar, atopaxar).

Praxe ukázala se, že nelze mechanicky přebírat poznatky získané o protidestičkové léčbě kardiologie. Zatímco ischemie myokardu vyvolá koagulační nekrózu, která se hojí relativně pevnou jizvou, ischemie v mozku vyvolává nekrózu kolikvační, hojící se pseudocystou. Ischemická mozková tkáň je náchylná k hemoragické transformaci, která je relativně častá a zvyšuje se při použití antitrombotické a zejména trombolytické léčby (2). Kromě toho pacienti s nkiCMP

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc., stefan.alusik@seznam.cz

Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Ruská 85, 100 05 Praha 3

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 501–506

Článek přijat redakcí: 31. 7. 2019

Článek přijat po recenzích: 20. 12. 2019

mají vyšší věk a větší poškození cév (fibrohyalinóza, amyloidová angiopatie) i vyšší riziko ostatních hemoragických komplikací protidestičkové léčby.

### V článku se budeme věnovat některým kontroverzním otázkám protidestičkové léčby po nkiCMP, resp. TIA:

- monoterapie vs. kombinovaná léčba (monoterapie, dvojkombinace a trojkombinace),
- krátkodobá vs dlouhodobá léčba,
- podávat ASA dlouhodobě?
- nkiCMP u pacientů s protidestičkovou léčbou – pokračování nebo změna preexistující léčby?
- cerebrální mikrokrvácení a protidestičková léčba.

## Monoterapie vs. kombinovaná léčba

### Monoterapie

Z nejčastěji používaných protidestičkových přípravků (ASA, klopido-grel a dipyridamol) se v sekundární prevenci nkiCMP v monoterapii používá nejčastěji ASA, méně často klopido-grel. Ve většině zemí se monoterapií pokračuje až po krátkém období duální léčby. Výjimkou jsou britské doporučené postupy, které doporučovaly monoterapii klopido-grelem (75 mg/denně) jak v akutním období po vzniku nkiCMP, resp. TIA, tak i dlouhodobě (3). Dokonce i v nových doporučených postupech publikovaných nedávno trvají na monoterapii – pro změnu ASA v dávkách 300 mg/den po dobu 14 dní a potom doporučují pokračovat v dlouhodobé léčbě (4).

V případě, že pacient netoleruje ASA, nabídne se mu alternativní protidestičková léčba.

Standardně používaná dávka ASA v USA je 325 mg 1× denně, v nových britských doporučených postupech je dávka ASA 300 mg/denně, což je v souladu s výsledky studie publikované nedávno (5).

Ani ASA (podobně jako jiná protidestičková léčiva) nedokáže úplně zabránit vzniku nkiCMP, resp. její recidivě. Kromě toho se zjistilo, že účinek ASA je méně významný než u srdečního infarktu a oproti placebo snižuje riziko recidivy nkiCMP jen o 10–15 %; navíc má také nežádoucí účinky, zejména krvácení do GIT. Dnes už víme, že nejvýznamnější efekt ASA se uplatňuje v prvních týdnech po příhodě a v prvních 6 týdnech snižuje riziko recidivy až o 60 % (6), jak uvedeme níže. ASA si nadále zachovává vedoucí pozici v protidestičkové léčbě nkiCMP kromě Velké Británie také v USA. Ve Francii je oficiálním stanoviskem kritického farmakoterapeutického časopisu *Prescrire International* tvrzení, že ASA v monoterapii zůstává nadále lékem první volby (7).

V monoterapii lze použít i klopido-grel, používá se však zatím v této indikaci méně často.

Tiklopidin se dnes používá výjimečně vzhledem k jeho nežádoucím účinkům (průjem, neutropenie) a byl nahrazen klopido-grelem.

Podobně dipyridamol se používá jen v kombinaci s ASA a nemá lepší účinnost než samotná ASA. Nepříjemným nežádoucím účinkem dipyridamolu jsou bolesti hlavy, které často zapříčiňují ukončení léčby. Podle vyjádření Státního ústavu pro kontrolu léčiv není v současnosti v ČR registrován žádný přípravek obsahující dipyridamol.

Prasugrel se podává jen v kardiologických indikacích (spolu s ASA), u nkiCMP v současnosti probíhají klinické studie.

V Asii se používá cilostazol. Selektivně inhibuje fosfodiesterázu 3 A, což nejméně dvěma různými mechanismy vede k inhibici aktivity destiček (8). Kromě toho zlepšuje endoteliální funkci a zabraňuje proliferaci svalových buněk tepen. Po rozpačitých výsledcích před léty se dnes jeho příznivý efekt v léčbě pokládá za prokázaný (9). Cilostazol snižuje kardiovaskulární riziko méně než ASA, na druhé straně je považován za bezpečnější. Byl zkoušen v monoterapii i v kombinaci s ASA. Pro zavedení do léčby v Evropě jsou potřebné adekvátní populační klinické studie. V USA je registrován od roku 1999 jen pro léčbu ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) a v jiné indikaci nebyl FDA povolen. U nás je dostupný jen pro léčbu ICHDK ve zvláštním režimu.

### Dvojkombinace

Ve snaze zvýšit účinnost léčby se antiagregancia začala kombinovat. Cílem bylo využít různých mechanismů účinku jednotlivých léčiv a jejich vlivem na trombocyty zvýšit účinnost léčby. Následně bylo provedeno několik klinických studií, které potvrzovaly významnější snížení kardiovaskulárního rizika u kombinované léčby v porovnání s monoterapií ASA.

Účinnost dipyridamolu v prevenci nkiCMP byla prokázána ve studiích ESPS-2 (10) a ESPRIT (11). V obou studiích byla testována kombinace dipyridamol + ASA, která byla účinnější než samotná ASA. Zatímco ve studii ESPS-2 kombinace snižovala riziko nkiCMP v porovnání s placebem o výrazných 37 % (samotná ASA o 18 % a dipyridamol o 16 %) a autoři mluvili o aditivním efektu kombinace, ve studii ESPRIT byl výsledek lepší pro kombinaci, ale rozdíl ve sledovaném kompozitním ukazateli byl už malý (u kombinované léčby 13 %, u samotné ASA 16 %), viz podrobná statistika v tab. 1. Kromě toho, ve skupině s dipyridamolem 33 % pacientů předčasně ukončilo léčbu. Podstatným nedostatkem studií je fakt, že doba zařazování pacientů po nkiCMP, resp. TIA, byla až do 1 měsíce, nebyla tedy hodnocena kritická doba, kdy k recidivám dochází nejčastěji. Ve studii PROFESS (12) již žádná výhoda kombinace ASA + dipyridamol nebyla prokázána. Také kombinace klopido-grel + dipyridamol neprokázala žádné výhody oproti léčbě klopido-grelem samotným (13).

Ze starších klinických studií s ASA a klopido-grelem se za nejvýznamnější pokládá CHARISMA (14). Studie neprokázala vyšší účinnost kombinované léčby (ASA + klopido-grel) v porovnání s monoterapií ASA v primárních ukazatelích. O něco lepší výsledek byl zjištěn při analýze podskupiny pacientů se symptomatickou atherotrombózou. Závažné hemoragické komplikace se v obou skupinách v celé studii statisticky nelišily.

Novější studie CHANCE (15) a POINT (16) potvrdily lepší účinnost duální léčby, která snižovala riziko recidivy nkiCMP kolem 30 % ve sledovaném období 90 dnů. Vstupní kritéria pro zařazení do studie byla v obou studiích stejná: pacienti s TIA s vysokým rizikem recidivy nebo tzv. „minor stroke“ (skóre 3 a méně NIHSS). Negativním důsledkem kombinované léčby bylo zvýšení počtu závažných krvácení, které ve studii POINT bylo 2,3× vyšší v porovnání se skupinou léčenou monoterapií ASA. Studie CHANCE byla provedena v Číně, studie POINT, která ji kopírovala, byla provedena u západní populace (82,8 % pacientů pocházelo z USA). Lišila se delší dobou léčby (90 dnů místo 21 dnů),

i kratším intervalem zařazování pacientů do studie – do 12 h po vzniku příhody. Také úvodní dávka klopidoogrelu byla vyšší – 600 mg oproti 300 mg – než ve studii CHANCE. O výsledcích obou studií referujeme níže. Studie CHANCE a POINT prokázaly lepší účinnost kombinované léčby. Účinnost je vázána na včasnou periodu onemocnění, což může vysvětlovat výsledky dřívějších déle trvajících studií CHARISMA (14), SPS3 (17), MATCH (18) (Tab. 1), v nichž nebyl prokázán prospěch z duální léčby.

## Trojkombinace

Kombinace 3 antiagregačních přípravků byla v klinice použita již dříve, avšak jednalo se spíše o kazuistická sdělení. Velká klinická studie byla provedena až nedávno (19). Autoři opět vycházeli z předpokladu, že kombinace 3 antiagregačních látek může být efektivnější v porovnání s dosud doporučovanou léčbou. Ve studii s pacienty po nKICMP nebo TIA byl porovnáván efekt trojkombinace (ASA 75 mg/den, klopidoogrel 75 mg/den a dipyridamol 200 mg 2x denně) s klopidoogrem samotným nebo kombinací ASA + klopidoogrel. Léčba byla započata do 48 h od vzniku příhody. Incidence a závažnost recidiv nKICMP nebo TIA se nelišily mezi intenzivně léčenou skupinou a mezi ostatními léčenými podle dosavadních doporučených postupů za sledované období 90 dnů. Naproti tomu se výrazně zvýšil výskyt hemoragických komplikací.

Studie byla předčasně ukončena na doporučení monitorovací komise a autoři trojkombinální léčbu v rutinní praxi nedoporučují. Studie byla kritizována z mnohých důvodů: pozdní zařazování do studie od vzniku příhody (70 % pacientů až v intervalu 24–48 h), závažný iktus mělo 11 % pacientů a dalších 10 % absolvovalo trombolýzu, trojkombinace se podávala po dobu 30 dnů místo vhodnějších 8–10 dnů apod. (20).

## Krátkodobá vs. dlouhodobá protidestičková léčba

### Duální léčba

Také v této problematice se vycházelo z výsledků kardiologických studií CURE (21) a CREDO (22), kde duální léčba s klopidoogrem po dobu 1 roku výrazně snižovala recidivu kardiovaskulárních příhod. Podobné výsledky se očekávaly i v prevenci nKICMP. Následně provedené studie CHARISMA (14), SPS3 (17) a MATCH (18) však ukázaly, že duální léčba v sekundární prevenci nKICMP podávaná dlouhodobě nepřináší žádný prospěch, zejména ne u pacientů s lakunárním typem iCMP. Naopak studie CHANCE (15) ukázala, že duální léčba podávaná po dobu prvních 21 dnů po iCMP snižovala riziko recidivy zhruba o 30 % ve sledovaném období 90 dnů.

**Tab. 1.** Základní údaje k citovaným studiím s duální protidestičkovou léčbou

Studie/r	Pacienti (n)	Léčba	Trvání léčby	Výsledek	Komplikace
CHARISMA (14) 2006	15 603	Clo 75 mg/d + ASA 75–162 mg/d vs. monoterapie ASA	28 m	Výsledky kombinované léčby a monoterapie se nelišily (6,8 % vs. 7,3 %, RR 0,93, CI 0,83–1,05; p = 0,22)	Závažné hemoragie u kombinované léčby (1,7 % vs 1,3 % RR 1,25, 95% CI 0,97–1,61; p = 0,09)
ESPRIT (11) 2006	2 739	30–325 mg ASA + 200 mg Dip 2krát denně vs. ASA 30–325 mg/d	42 m	Kombinace Dip + ASA málo lepší než u ASA (PC: 13 % vs. 16 %, HR 0,80, 95% CI: 0,66–0,98; ARR 1 % za rok)	Předčasné ukončení léčby u pacientů s Dip (33 %) pro bolesti hlavy
CHANCE (15) 2013	5 170	75 mg ASA + Clo 75 mg vs. ASA 75 mg/d	21 dní	Kombinovaná léčba má lepší výsledky než monoterapie ASA (8,2 % vs. 11,7 %, HR 0,68; 95% CI 0,57–0,81, p < 0,001)	Středně závažné a závažné hemoragické komplikace – stejné v obou skupinách (0,3 %, p = 0,73)
POINT (16) 2018	4 881	ASA 50–325 mg/d + Clo 75 mg/d vs. ASA monoterapie	3 m	Duální léčba více snižovala riziko CMP než monoterapie ASA (5 % vs. 6,5 %, HR 0,75; 95% CI 0,59–0,95; p = 0,02)	Více než dvojnásobný výskyt krvácení u kombinované léčby (0,9 % vs. 0,4 %, HR 2,32, 95% CI 1,10–4,87, p = 0,02)
SPS-2 (10) 1996	6 602	ASA 25 mg 2x denně +Dip 200 mg 2x denně vs. ASA monoterapie a Dip monoterapie	24 m	Vyšší výskyt hemoragických komplikací zaznamenán u ASA monoterapie	Kombinovaná léčba v porovnání s placebem snižovala riziko CMP o 37 % (p < 0,001), ASA o 18 % (p < 0,013) Dip o 16 % (p < 0,039)
PROFESS (12) 2008	20 332	ASA 25 mg + Dip 200 mg 2x denně vs. Clo 75 mg/d	2,5 r	Výskyt recidiv CMP v obou skupinách stejný (9 % vs. 8,8 %, HR 1,01; 95% CI 1,01–1,11)	Krvácení častější ve skupině ASA + Dip (4,1 % vs. Clo 3,6 %, HR 1,15; 95% CI 1,00–1,32)
SPS-3 (17) 2012	3 020	ASA 325 mg/d + Clo 75 mg/d vs. ASA 325 mg/d	3,4 r	Kombinovaná léčba i monoterapie mají stejné výsledky. Riziko recidivy 2,5 % vs. 2,7 % ročně (HR 0,92; 95% CI 0,72–1,16, p = 0,48)	U DL zvýšené hemoragické komplikace (2,1 % vs. 1,1 % ročně, HR 0,92; 95% CI 0,72–2,71, p < 0,001) i celková mortalita
MATCH (18) 2004	7 599	ASA 75 mg + Clo 75 mg/d vs. Clo 75 mg/d	18 m	Statisticky nevýznamný rozdíl v ovlivnění PC mezi oběma skupinami (15,7 % vs. 16,7 %, RR 0,94; 95% CI 0,6–1,3, ARR 1 %)	U DL častější výskyt život ohrožujících krvácení (2,6 % vs. 1,3 %, AR 1,3 %, 95% CI 0,6–1,9)

ASA – kyselina acetylsalicylová, Clo – klopidoogrel, Dip – dipyridamol, iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, DL – duální léčba, m – měsíc, r – rok, PC – primární cíl, RR – relativní riziko, HR – poměr rizik (hazard ratio), AR – absolutní riziko, ARR – absolutní redukce rizika, CI 95% – 95% konfidenční interval (interval spolehlivosti)

Nedávno publikované výsledky studie POINT (16) prokázaly, že duální léčba (klopidogrel + ASA) snižuje výskyt recidiv nkiCMP (5 %) v porovnání s monoterapií ASA (6,5 %) po dobu léčby trvající 90 dnů. Nejvíce recidiv nkiCMP bylo zaznamenáno během 1. týdne po vzniku příhody. V souvislosti s duální léčbou byl zaznamenán více než dvojnásobný výskyt velkých krvácení (0,9 %) v porovnání s monoterapií ASA (0,4 %). Právě pro zvýšený výskyt krvácení byla studie předčasně ukončena. Na zvýšeném výskytu hemoragických komplikací se kromě vyšší úvodní dávky klopidogrelu a delší doby léčby mohla podílet i větší prevalence postižení drobných cév v souboru pacientů ve studii. Významnou úlohu mohla hrát i skutečnost, že americká populace má menší prevalenci polymorfismu cytochromu P450 2C19 a tím i vyšší účinnost klopidogrelu. Studie byla podrobena kritice. Efekt duální léčby byl prokázán jen v prvním měsíci, v dalších 2 měsících mělo nkiCMP jen 0,9 % pacientů a nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi oběma skupinami. Přidání klopidogrelu také nemělo žádný vliv na mortalitu ani disabilitu. Po započtení hemoragických komplikací proto celkový profit z kombinované léčby byl malý. Autoři však odhadují, že duální léčba u 1 000 pacientů po dobu 90 dnů zabráni 15 ischemickým iktům a vyvolá 5 závažných krvácení. Jiní autoři poukazují na to, že dlouhodobě účinnost léčby klesá a naopak, stoupá výskyt hemoragických komplikací, zejména u pacientů ve věku nad 75 let.

Na základě výsledků zejména studií CHANCE a POINT se odborníci shodují na tom, že duální léčba ASA + klopidogrel se má zejména podávat po vzniku nkiCMP a TIA po dobu 3–4 týdnů a poté pokračovat v monoterapii ASA nebo klopidogrelem. Optimální doba podávání duální léčby se bude dále upřesňovat klinickými studiemi.

### Monoterapie po duální léčbě

Jak dlouho máme pokračovat v monoterapii po duální léčbě, není jasno. Pro určení optimální doby léčby chybí podklady z klinických studií, proto některá doporučení odkazují na individuální posouzení klinických okolností (23). Vyřešena není ani otázka, jak dlouho máme pokračovat v léčbě ASA. Analýza 12 klinických studií s ASA (6) ukázala, že mohutný účinek ASA se projevuje zejména v akutním stadiu. V prvních 6 týdnech snižovala riziko recidivy o 60 % (84 z 8 452 účastníků v ASA skupině utrpělo nkiCMP vs. 175 z 7 326 účastníků kontrolní skupiny; HR 0,42, 95% CI 0,32–0,55,  $p < 0,0001$ ) a riziko závažného poškození nebo úmrtí po iCMP až o 70 % (36 z 8 452 vs 110 z 7 326; HR 0,29, CI 0,20–0,42,  $p < 0,0001$ ). Maximum účinku bylo zaznamenáno v prvních 2 týdnech po příhodě, následně došlo k poklesu a po 12 týdnech už nebyl zjištěn rozdíl v porovnání s kontrolní skupinou.

Pro tvrzení, že klopidogrel v monoterapii je dlouhodobě účinnější než ASA, však také chybí důkaz z velké klinické studie.

### Podávat ASA dlouhodobě?

Nízké dávky ASA se v sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod podávají často dlouhodobě. Snižují riziko recidivy srdečního infarktu i nkiCMP a prospěch z léčby převyšuje případná rizika, zejména krvácení. Kontroverzní je podávání ASA v primární prevenci. ASA se dnes dlouhodobě podává jen u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem (v USA desetileté riziko 10 % a více pro osoby ve věku 50–59 let). Prospěch z léčby by mohli mít i pacienti věkové skupiny 60–69 let (24). Pacientům

ve věku nad 70 let se léčba nedoporučuje, protože v této věkové skupině je vyšší počet hemoragických komplikací, které znehodnocují eventuální sporný přínos.

### Protidestičková léčba po iCMP – pokračování nebo změna preexistující léčby?

Velká část zejména starší populace užívá protidestičkovou léčbu, nejčastěji ASA, dlouhodobě. V případě, že u nich dojde k nkiCMP nebo TIA, lékaři jsou na rozpacích, jak postupovat dále v protidestičkové léčbě. Zhruba polovina z nich změní ASA za jiný přípravek, nebo ho k ASA přidá. K takovému postupu však chybí klinická evidence. Nedávno byly publikovány výsledky zpracované z databáze VISTA (Virtual International Stroke Trials Archive) v Glasgowě. Soubor obsahoval 1 129 pacientů, u 538 z nich byla po příhodě změněna protidestičková léčba, u 591 pacientů bylo pokračováno v dosavadním režimu (25). Změna léčby ve sledovaném intervalu (90 dnů) však nesnižovala riziko recidivy příhody (4,1 % vs. 4,3 %, 95% CI: 0,54–175,  $p = 0,929$ ). Také incidence intrakraniálního a extrakraniálního krvácení v obou skupinách byla podobná. Jiné výsledky ukázala nedávno publikovaná metaanalýza 5 klinických studií (8 723 pacientů). U pacientů po nkiCMP, kteří do té doby užívali ASA, byla u části z nich změněna dosavadní terapie (přidána další protidestičková léčiva, převážně klopidogrel, nebo ASA byla nahrazena jiným přípravkem). Změna léčby v porovnání s monoterapií ASA měla za následek nižší riziko vzniku velkých kardiovaskulárních příhod, včetně nkiCMP (26). Výsledky jiných prací však podpořily léčbu ASA. V práci Nelsona et al (27) autoři zjistili, že pokud došlo k iCMP u pacientů užívajících ASA, klinické projevy nkiCMP byly mírnější a objem akutního infarktu byl menší. Autoři se domnívají, že pacienti s vysokým rizikem by mohli mít prospěch z rutinního podávání ASA. Jiní autoři prokázali, že pacienti s nedostatečně ASA suprimovaným tromboxanem měli závažnější mozkovou příhodu i větší objem mozkového infarktu (28). Nedávno publikované doporučené postupy v USA po vzniku nkiCMP umožňují i zvýšit doposud užívané dávky ASA, nebo zvolit jinou protidestičkovou léčbu (29).

Na úvodní otázku, zda změnit stávající léčbu nebo v ní pokračovat, nemáme tedy v současnosti jednoznačnou odpověď.

### Cerebrální mikrokrvácení a protidestičková léčba

Cerebrálním mikrokrvácením (CMK) nazýváme drobná depozita degradačních produktů erytrocytů (zejména hemosiderinu) obsaženého v makrofázích v těsné blízkosti strukturálně abnormálně změněných cév (fibrohyalinóza, amyloidóza apod.). Předpokládá se, že CMK jsou výsledkem extravazace erytrocytů z poškozených arteriol a kapilár. Hemosiderin je silný paramagnetický materiál, což umožňuje jeho detekci v magnetickém poli. Nález CMK u pacienta zvyšuje riziko mozkových cévních příhod, a to jak ischemických, tak hemoragických, ale také i riziko smrti a demence. U pacientů s iCMP nebo TIA, kteří dostávali antikoagulační léčbu pro fibrilaci síní a měli zjištěné CMK, bylo symptomatické intrakraniální krvácení více než 3× častější v porovnání s pacienty bez průkazu CMK (7/712; 9,8/1 000 pacientoroků, 95%CI 4,0–20,3 vs. 7/2 654; 2,6/1 000 pacientoroků, 95% CI 1,1–5,4), u pacientů bez CMK (30). Také u pacientů užívajících protidestičkovou léčbu se CMK vyskytovala častěji,

INZERCE



striktně vázána na lobární oblasti mozku. Rovněž intrakraniální krvácení u nich bylo častější. Podobně u pacientů s nkiCMP stojíme před otázkou, zda protidestičkovou léčbou zabráníme recidivě nebo vyvoláme mozkové krvácení. Lau et al. (31) v souboru pacientů po iCMP užívající protidestičkovou léčbu a přítomnými CMK sledovali riziko vzniku trombotických a hemoragických komplikací. U pacientů s CMK bylo 5leté absolutní riziko pro vznik nehendikepující ischemické mozkové příhody vyšší v porovnání s nehendikepujícím intrakraniálním krvácením (9,4 % vs. 1,2 %;  $P < 0,0001$ ). Také ve skupině pacientů s 5 a více CMK převažovaly ischemické příhody nad hemoragickými (9,8 % vs. 2,1 %;  $P = 0,008$ ). Odlišný byl nálezní při hodnocení závažných a fatálních iCMP a intrakraniálních krvácení. Zatímco ve skupině do 5 CMK byla statistika podobná (8,3 % vs. 1,3 %;  $P = 0,0004$ ), ve skupině 5 a více CMK riziko závažného/fatálního CMP a riziko intrakraniálního krvácení se vyrovnalo (9,0 % vs. 9,4 %;  $P = 0,81$ ). Vzhledem k tomu, že riziko pro vznik iCMP je mnohem vyšší, protidestičkovou léčbu pokládá za indikovanou a její vysazení v době do prvního roku od příhody pokládá za nevhodné. Hao (32) u pacientů s větším počtem CMK než 5 doporučuje protidestičkovou léčbu po jednom roce postupně ukončit. Pro jednoznačná doporučení jsou však potřebná data z velkých klinických studií.

### Lze tedy shrnout:

- protidestičková léčba u nkiCMP a TIA by měla být zahájena do 24 h od začátku prvních příznaků příhody,
- léčbu až na výjimky začínáme dvojkombinací (nejčastěji ASA + klopido-grel) po dobu 3 týdnů, maximálně měsíc,
- po duální léčbě pokračujeme v monoterapii ASA nebo klopido-grelem. Jak dlouho se má podávat, není jasné, a doporučené postupy odkazují na individuální posouzení konkrétního pacienta,
- u pacientů s nkiCMP/TIA a zjištěnými CMK zahajujeme protidestičkovou léčbu, protože riziko recidivy je vyšší než riziko intrakraniálního krvácení.

### LITERATURA

1. Amarenco P, Lavalley PC, Labreuche J, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 2016; 374: 1533–1542.
2. Zhang J, Yang Y, Sun H, et al. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann Transl Med* 2014; 8: 81.
3. Royal College of Physicians. National clinical guideline for stroke. Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party. 5<sup>th</sup> ed. 2016.
4. NICE guideline: Stroke and transient ischaemic attack in over 16 s: diagnosis and initial management (NG 128). Dostupné z WWW: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng128>
5. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392: 387–399.
6. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016; 388: 365–375.
7. No author listed. Minor ischaemic stroke and antiplatelet drugs. Very little advantage from adding clopidogrel to aspirin. *Prescrire Int* 2019; 28: 77.
8. Karetová D, Bultas J. Cilostazol. *Remedia* 2014; 24: 441–449.
9. Shi L, Pu J, Xu L, et al. The efficacy and safety of cilostazol for the secondary prevention of ischemic stroke in acute and chronic phases in Asian population- an updated meta-analysis. *BMC Neurology* 2014; 14: 251.
10. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.
11. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–1673.

### Výhled do budoucna

Očekává se, že v sekundární prevenci nkiCMP a TIA se více uplatní zejména cilostazol a klopido-grel. Cilostazol se pokládá za optimální léčbu z hlediska hodnocení účinnosti a bezpečnosti. Krátkodobá studie kombinace aspirin + cilostazol potvrdila bezpečnost kombinace, ale z hlediska účinnosti v porovnání se skupinou léčenou ASA samotnou nebyl žádný rozdíl (33). Klopido-grel má výrazný antiagregační účinek. V prevenci nkiCMP je stejně účinný jako ASA, avšak u léčených klopido-grelem byla vyšší mortalita než u léčených ASA (34). Práce ze základního výzkumu ukazují, že klopido-grel má také antiaterosklerotické a neuroprotektivní účinky. Jejich potvrzení v klinice by pozici klopido-grelu výrazně posílilo.

Studie SOCRATES neprokázala lepší účinnost tikagrelolu v porovnání s ASA (35) a v současnosti probíhá klinická studie THALES, jejíž výsledky rozhodnou i o tom, zda se v léčbě uplatní tikagrelol v kombinaci s ASA. Zkouší se i kombinace protidestičkových léčiv a přímo působících perorálních antikoagulancií (36). Výskyt hemoragických komplikací ve skupině rivaroxaban + ASA byl téměř dvojnásobný v porovnání se skupinou léčených ASA samotnou. Z indikace protidestičkové léčby by se neměly podávat enterosolventní formy ASA (ecASA) pro jejich nižší biologickou dostupnost a pravděpodobně menší protidestičkový efekt (37, 38).

### Závěr

Cílem protidestičkové léčby je snížit riziko recidiv nkiCMP. Zde ještě více než v jiných případech musíme pečlivě balancovat mezi účinností léčby a nežádoucími účinky, zejména hemoragickými komplikacemi. Zatímco mezi odborníky je víceméně shoda v přístupu v prvních týdnech po příhodě, pro další optimální postup chybí podklady z klinických studií. Přes velký pokrok v léčbě v posledních letech je riziko recidivy nkiCMP stále neakceptovatelně vysoké. V komplexním přístupu v jeho snižování má důležitou roli i protidestičková léčba a její postupná optimalizace na základě získávání klinických zkušeností s jednotlivými léčivy i jejich kombinacemi.

**Další literatura u autora**  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)