

PREVENCIA CIEVNYCH MOZGOVÝCH PRÍHOD

Ivan Gogolák

Neurologická klinika SZU, FN Ružinov, Bratislava

Via pract., 2008, roč. 5 (S4): 6 –11

Úvod

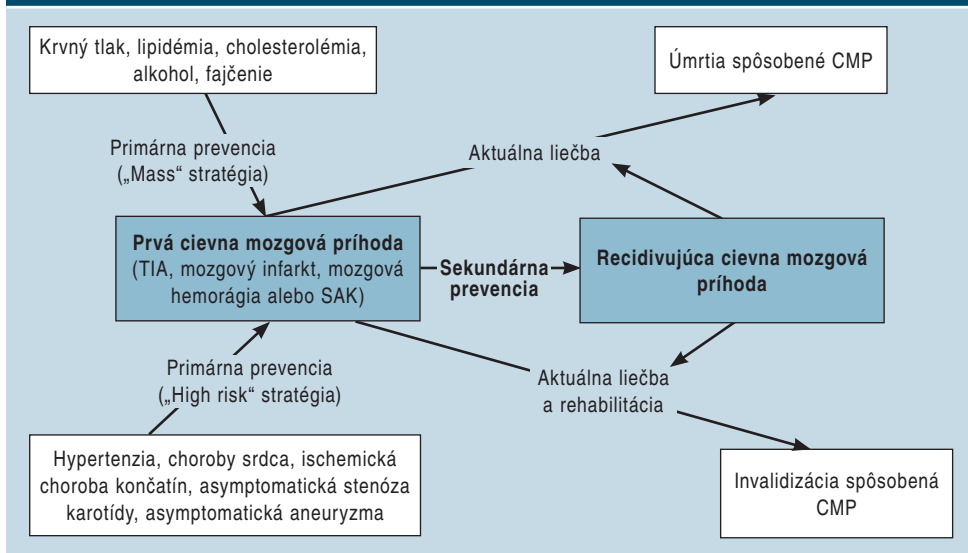
Najdôležitejším prostriedkom na zníženie závažných následkov a vysokej úmrtnosti na cievne mozgové príhody (CMP) je efektívna prevencia (obrázok 1).

Primárna prevencia CMP je obzvlášť dôležitá, pretože > 70 % CMP je prvou manifestáciou cerebrovaskulárneho ochorenia. Opatrenia primárnej prevencie sú určené pre osoby, ktoré nemali CMP (1, 2). Populačná stratégia (*mass strategy*) primárnej prevencie zameraná na včasné detegovanie a modifikovanie rizikových faktorov pre vznik prvej CMP uplatňovaná v celej populácii je účinnejšia ako stratégia vysokorizikového pacienta (*High risk strategy*) spočívajúca vo vyhľadávaní a liečbe vysokorizikových osôb. Dôležitým nástrojom primárnej prevencie sú verejné vzdelávacie kampane propagujúce zdravý

životný štýl a škodlivosť nadmerného príjmu soli, nadmerného pitia alkoholu, fajčenia a užívania drog, podpora efektívneho skriningu vysokorizikových osôb, legislatíva (označovanie obsahu cukrov v nápojoch, obsahu soli v minerálnych vodách a potravinách, zákaz reklám propagujúcich fajčenie a alkoholické nápoje), ako aj finančné opatrenia (zvýšená daň na cigarety a alkohol).

Sekundárna prevencia po prekonaní ischemickej (prechodný ischemický mozgový takt – TIA/ mozgový infarkt – MI) alebo hemoragickej CMP (intracerebrálna hemorágia – ICH a subarachnoidálne krvácanie – SAK) sa poskytuje menšiemu počtu pacientov, avšak títo majú výrazne zvýšené riziko recidívy (3, 4, 5). Riziko recidívy po TIA môže dosahovať 8 % do prvého týždňa a 20 % do troch mesiacov (6).

Obrázok 1. Stratégie prevencie na dosiahnutie redukcie výskytu cievnych mozgových príhod a ich následkov – redukcia úmrtnosti a invalidizácie.



Tabuľka 1. Rizikové faktory cievnych mozgových príhod.

Riziko	Rizikový faktor
Nemodifikovateľné	vek pohlavie rasa familiárna predispozícia hereditárne ochorenia kongenitálne cievne anomálie
Modifikovateľné	hypertenzia fajčenie alkohol (150 g/týždeň) drogová závislosť (kokaín, amfetamín) diabetes mellitus hyperlipidémia obezita (BMI nad 24,5 kg/m ²) asymptomatická stenóza karotídy fibrilácia predsiení hormonálna antikoncepcia antikoagulancia trombolytická liečba MI trombofilné stavy cerebrálne vaskulitídy chronické infekcie úrazy hlavy

Rizikové faktory

Rizikové faktory pre vznik CMP sú jednak modifikovateľné, jednak nemodifikovateľné (tabuľka 1). K nemodifikovateľným rizikovým faktorom patrí vek, pohlavie, rasa a genetická dispozícia. Dokázanými modifikovateľnými rizikovými faktormi sú hypertenzia, diabetes mellitus, stenóza a. carotis, fibrilácia predsiení a ochorenia srdca s vysokým rizikom kardioembolizmu, dyslipidémia, hypokoagulačné stavy a nadmerná antikoagulačná/antiagregačná liečba (pre ICH a SAH) a faktory životného štýlu – fajčenie, nadmerne pitie alkoholu, užívanie drog a sympatikomimetík, hormonálna antikoncepcia, nedostatočná fyzická aktivita a obezita.

Výskyt CMP sa od veku 55 rokov každou dekadou zdvojnásobuje. CMP sú častejšie u mužov ako u žien. Hlavné rizikové faktory aterosklerózy (hypertenzia, diabetes, fajčenie, hyperlipidémia, obezita, sedavý spôsob života) podporujú tvorbu aterosklerotických plátov a stenózu/oklúziu cervikokraniálnych, koronárnych a periférnych artérií. Pacient s rizikový-

mi faktormi pre aterosklerózu má často ischemickú chorobu srdca, ochorenie periférnych tepien a cievnu mozgovú príhodu. Hypertenzia predisponuje na vznik degeneratívnych zmien v artériolách a v penetrujúcich artériách mozgu (zásobujú bazálne gangliá a talamus), ako je hypertrofia medie, fibrinoidná degenerácia, zúženie lúmenu a oklúzia, tvorba mikroaneurizmiem a ruptúry cievnej steny. Diabetes typu 1 a 2 vedie najmä k postihnutiu malých tepien a hypertenzii (u viac ako 50 % diabetikov). Genetická predispozícia, faktory životného štýlu a opakované pôsobenie potenciálne patogenetických faktorov v priebehu času by mohli vysvetľovať koexistenciu viacerých rôznych a často nezávislých patologických stavov. Vzhľadom k multifaktoriálnej etiopatogenéze cievnych mozgových príhod je veľmi dôležité stanoviť u asymptomatických osôb absolútne **individuálne riziko**, a to na základe zhodnotenia prítomnosti a závažnosti hlavných známych rizikových faktorov. Preukázateľne efektívnymi zložkami prevencie sú: úprava životného štýlu, úprava/redukcia rizikových faktorov, antitrombotická liečba a intervenčné postupy (1, 3, 7).

Úprava životného štýlu.

- **Prestať fajčiť:** fajčenie zvyšuje 1,5 až 2-násobne riziko vzniku CMP. Po 5 rokoch nefajčenia sa riziko normalizuje;
- **Nepiť alkohol:** Pacienti by mali prestať piť alebo zredukovať dennú dávku na maximálne 24 g (muži), resp. 12 g alkoholu (ženy);
- **Redukcia obezity:** všetci pacienti s nadváhou by mali zredukovať svoju hmotnosť na úroveň BMI 18,5 – 24,9 kg/m² a obvod pásu < 102 cm (muži), resp. < 88 cm (ženy);
- **Fyzická aktivita:** denne cvičiť najmenej 30 minút denne (rýchla chôdza, bicyklovanie).

Liečba a liečivá v prevencii CMP

Úprava hypertenzie. Hypertenzia je najdôležitejší modifikovateľný rizikový faktor, ktorý 2 až 4-násobne zvyšuje riziko pre vznik ischemických aj hemoragických CMP. Prospektívne štúdie dokázali, že antihypertenzná liečba znižuje riziko vzniku prvej CMP až o 36 – 42 % (1). Metaanalýza výsledkov antihypertenzívnej liečby ukázala, že zníženie TK o 5 – 6 mmHg viedlo k 42 % redukcii incidencie cievnych mozgových príhod. Účinnou kontrolou TK (< 140/90 mmHg) možno zabrániť vzniku CMP u 30

Tabuľka 2. Riziko vzniku embolickej CMP podľa zdroja kardioembolizmu.

Vysoké riziko	Stredné riziko	Nízke/neznáme riziko
Fibrilácia predsiení Čerstvý IM prednej steny Umelá chlopňa Mitrálna stenóza Intramurálny trombus Myxóm Endokarditída	Hypokinéza/aneuryzma LV Kongestívne zlyhanie srdca Kardiomyopatia Myxomatózný prolaps mitrálnej chlopne	Foramen ovale apertus Aneuryzma predsieňového septa Spontánny Echo kontrast

z 1000 liečených hypertonikov. V štúdií PROGRESS (*Protection Against Recurrent Stroke Study*) liečba hypertenzie perindoprilom znížila riziko ICH o 50 % (8). Liekom prvej voľby by mali byť tiazidové diuretiká a kombinácia diuretík s dlho pôsobiacimi inhibítormi ACE. Výber antihypertenzív a cieľová hodnota TK musí byť individualizovaná a má prihliadať na špecifickú charakteristiku pacienta (extrakraniálna/cerebrovaskulárna okluzívna choroba, renálne poškodenie, srdcové ochorenia a diabetes). Adekvátnu kontrolu hypertenzie možno dosiahnuť u väčšiny, ale mnohí potrebujú liečbu kombináciou dvoch alebo viacerých antihypertenzív. Súčasťou liečby hypertenzie je modifikácia faktorov životného štýlu.

Liečba diabetes mellitus. Prospektívne štúdie zistili u diabetikov 1,8 až 6-násobne zvýšenie rizika pre CMP. Kontrola glykémie znižuje výskyt mikrovaskulárnych komplikácií (nefropatia, retinopatia, periférne neuropatie a multilakunárne mozgové infarkty) a je odporúčaná tak pre primárnu, ako aj sekundárnu prevenciu. Cieľová hodnota hemoglobínu A1c je $\leq 7\%$. U všetkých diabetikov sa odporúča intenzívna liečba hyperglykémie, hypertenzie a dyslipidémie. Tento intenzívny terapeutický prístup zahrňuje aj liečbu statínmi a úpravy životného štýlu. V štúdií UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) prísna kontrola hypertenzie (130/80 mmHg) u viedla k 44 % zníženiu relatívneho rizika fatálnych a nefatálnych CMP (1).

Liečba hyperlipidémie. Súčasné klinické štúdie dokázali, že statíny v primárnej prevencii u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo aj bez nej redukujú riziko vzniku CMP o 32 %. SPARCL štúdia ukázala, že začatie intenzívnej liečby statínmi u pacientov po TIA alebo CMP redukuje recidívy ischemickej CMP (10). Na druhej strane sa však pozorovalo zvýšenie rizika výskytu hemoragickej CMP. Statíny sú indikované u všetkých pacientov po TIA alebo ischemických CMP bez ohľadu na hladinu cholesterolu. Preventívny

účinnosť je najlepšie zdokumentovaný pre simvastatín a atorvastatín. U pacientov s nízkou hladinou HDL je indikované podávanie niacinu alebo gemfibrozilu (4).

Asymptomatická stenóza karotídy. Riziko vzniku ipsilaterálnej CMP u pacientov s asymptomatickou stenózou karotídy sa pohybuje od 3,0 % (u 60 – 74 % stenózy) do 3,7 % (u 75 až 99 % stenózy). Odporúča sa liečba kyseľinou acetylosalicylovou súčasne s dôraznou liečbou všetkých zistených rizikových faktorov za súčasného monitorovania progresie stenózy (USG, MRA jedenkrát za pol roka). Profylaktická karotická endarterektómia (CEA) a endovaskulárne intervenčné postupy (karotická angioplastika a *stenting* – CAS) sa indikujú u pacientov so závažnou stenózou ($\geq 70\%$) po starostlivom uvážení pri zohľadnení individuálnych faktorov – vek, angiografický/sonografický nález, komorbidity a očakávaná kvalita života. Prichádzajú do úvahy len v centrách s nízkou perioperačnou morbiditou a mortalitou ($< 3\%$). Pred CAS a minimálne 1 mesiac po endovaskulárnom výkone by pacienti mali dostávať kombináciu klopidogrelu s kyseľinou acetylosalicylovou (1).

Symptomatická stenóza karotídy. Najčastejšou príčinou recidívy ischemickej CMP je okluzívne postihnutie veľkej magistralnej tepny, najmä hemodynamicky závažná stenóza karotídy ($\geq 70\%$). Vzhľadom na jej veľmi nepriaznivú prognózu je u všetkých indikovaná včasná CEA, ktorá sa musí vykonať do 2 týždňov po ischemickom ikte v centrách s perioperačnou morbiditou a mortalitou $< 6\%$ (3). U pacientov so stenózou nižšieho stupňa (50 % – 69 %) možno indikovať CEA len pri opakovaných TIAs v ipsilaterálnom povodí počas adekvátenej antiagregačnej liečby. Pri kontraindikáciách pre CEA je indikovaná CAS.

Fibrilácia predsiení. Prevalencia cievnych mozgových príhod (ďaleko najčastejšie kardioembolicých) asociovaných s fibriláciou predsiení sa výrazne zvyšuje s vekom pacientov a je ovplyvnená súčasným výskytom iných rizikových faktorov. Účinnou straté-

Tabuľka 3. Sekundárna prevencia kardoembolickej cievnnej mozgovej príhody.**Odporúčania**

Perorálna antikoagulačná liečba (warfarín) je indikovaná u všetkých pacientov po TIA a mozgovom infarkte kardoembolickej etiológie

- s fibriláciou predsiení (cieľová hodnota INR 2,0 – 3,0)
- s infarktom myokardu s preukázaným murálnym trombom v ľavej komore po dobu minimálne 3 mesiace (až 1 rok). Súčasne má byť podávaná kyselina acetylosalicylová v dávke do 150mg/deň
- s chlopňovým ochorením (dlhodobá liečba warfarínom, INR 2,0 – 3,0)

giou primárnej prevencie embolických CMP je antikoagulačná a antiagregačná liečba, alebo ich kombinácia indikovaná na základe veľkosti rizika kardoembolizmu (tabuľka 2). Dlhodobá liečba warfarínom (INR 2,0 – 3,0) u pacientov s fibriláciou predsiení znižuje riziko embolickej CMP na 37 % (1). Optimálne INR pre primárnu prevenciu kardoembolickej CMP warfarínom u pacientov s fibriláciou predsiení je 2,0 – 2,5. Vyššie dávky zvyšujú riziko hemoragickej CMP a nižšie dávky nezabraňujú kardoembolickým CMP. U osôb nad 75 rokov má mimoriadny význam minimalizovať hemoragické komplikácie warfarínu a podávať jeho najnižšie účinné dávky s cieľovou hodnotou INR 2,0 (od 1,6 do 2,5). V prípadoch, kde je warfarín kontraindikovaný alebo jeho podávanie je spojené s vysokým rizikom intracerebrálneho krvácania, odporúča sa miesto neho kyselina acetylosalicylová. Fibrilácia predsiení u pacientov po TIA alebo mozgovom infarkte sa musí vždy pokladať za vysokorizikovú (12 % riziko v prvom roku), nemá sa liečiť antiagreganciami, ale vždy perorálnymi antikoagulanciami (tabuľka 3). Výsledky prežívania pacientov s fibriláciou predsiení po CMP sú málo optimistické. Aj pri liečbe warfarínom je 50 % mortalita do piatich rokov, podmienená najmä nadmernou antikoaguláciou. Riziko nadmernej antikoagulácie vyžaduje detailnú edukáciu, inštrukciú a adekvátny „self-monitoring“ pacientov.

Akútny infarkt myokardu (IM) a chlopňové chyby s vysokým rizikom kardoembolizmu. U pacientov po akútnom IM prednej steny s preukázaným murálnym trombom v ľavej komore je indikovaný warfarín (INR 2,0 – 3,0) po dobu minimálne 3 mesiacov (až jedného roku). U pacientov vysokorizikových

chlopňovým ochorením (najmä s mitrálnou stenózou a umelou chlopňou) je odporúčaná dlhodobá liečba warfarínom (INR 2,0 – 3,0).

Antiagregancia. Efektívnosť antiagregancií v primárnej prevencii ischemických CMP nie je dokumentovaná klinickými štúdiami. V sekundárnej prevencii sú antiagregancia liekom prvej voľby po TIA alebo mozgovom infarkte spôsobenom aterosferoembolizmom (3, 11). Na prevenciu recidívy CMP sa podávajú nízke až stredné dávky kyseliny acetylosalicylovej (50 – 300 mg), pri jeho nedostatočnej účinnosti je indikovaná kombinácia kyseliny acetylosalicylovej (25 mg) a dipyridamolu (200 mg) s predĺženým uvoľňovaním (Aggrenox). Pri neznášanlivosti ASA je indikovaný klopidrogel (Plavix). Klopidrogel je indikovaný aj pri nedostatočnej účinnosti alebo zlyhaní liečby kyselinou acetylosalicylovou u pacientov s vysokým kardiiovaskulárnym rizikom (hypertenzia, diabetes mellitus, dyslipidémia, vek pohlavie) alebo s kardiálnou komorbiditou (najmä nestabilná angína pectoris, IM) alebo s periférnym arteriálnym okluzívnym ochorením (najmä ischemická choroba dolných končatín).

Antikoagulancia. Výhodnosť warfarínu v primárnej a sekundárnej prevencii kardoembolických CMP sa dostatočne preukázala len u pacientov s fibriláciou predsiení.

Chirurgická prevencia (CEA a CAS) pri extrakraniálnej stenóze *a. carotis*, *a. vertebralis* a intrakraniálnej ateroskleróze je možná len v špecializovaných intervenčných centrách (3).

Hemoragické CMP. Väčšina hemoragických CMP je asociovaná so špecifickými rizikovými faktormi ako je hypertenzia, fajčenie, užívanie kokaínu a drog, hypokoagulačné stavy, trombotická liečba, intrakraniálne aneurizmy, arteriovenózna malformácia (AVM) alebo cerebrálna amyloidová vaskulopatia (2, 12). EUSI (European Stroke Initiative) a AHA (American Heart Association) odporúčajú nasledovné preventívne opatrenia (2): 1. Včasnú detegáciu a agresívnu liečbu hypertenzie, 2. uvážlivú liečbu antikoagulanciami a antiagreganciami, 3. starostlivý výber pacientov pre trombotickú liečbu mozgového infarktu a akútneho IM, 4. verejnú vzdelávaciu kampanu varujúcu pred nadmerným pitím alkoholu a užívaním sympatikometík, 5. verejnú edukačnú programy zameranú na prevenciu úrazov hlavy. Primárna prevencia hemoragických ictov z rupturovanej intrakraniálnej aneurizmy alebo AVM je prakticky nemožná, pretože tieto cievnne abnormality sú

spravidla asymptomatické. Skriningová MRA sa navrhuje len pacientom s familiárnym (u ≥ 2 blízkych príbuzných) výskytom SAK. Intervenčné riešenie náhodne zistenej asymptomatickej intrakraniálnej aneuryzmy je problematické, pretože je signifikantne rizikové a väčšina intrakraniálnych aneuryziem zostáva po celý život asymptomatická a nerupturuje (13).

Záver

V prevencii CMP sa používajú opatrenia na identifikáciu a úpravu rizikových faktorov a využívajú sa v nej poznatky o častej koexistencii viacnásobných potenciálnych etiológií. Všetci pacienti s príznakmi aterosklerózy (koronárna ischemická choroba srdca, končatinová ischemická choroba) by mali mať zhodnotenú a upravenú potenciálne rizikové faktory pre CMP ako je hypertenzia, diabetes, dyslipidémia, arytmie, fajčenie a životný štýl. Pacienti, ktorí prekonalí TIA alebo ischemickú CMP by mali mať vyšetrenú aortu a koronárne, extrakraniálne a intrakraniálne artérie. Zhodnotenie cerebrovaskulárnych rizikových faktorov je možno vykonať neinvazívne a bezpečne ultrasonograficky (USG karotíd a vertebrálnych

artérií, TCD, echokardiografia) alebo MRA. Každé identifikované potenciálne riziko je potom potrebné ovplyvniť liečebnými stratégiami, pokiaľ také existujú. Lekár musí starostlivo zvážiť pomer riziko/prínos pre každý zvolený postup. Niektoré liečebné postupy ako sú liečba na modifikovanie funkcie krvných doštičiek a antikoagulačná liečba, môžu byť účinné aj proti viac ako jednej zistenej lézii, pričom iné liečebné postupy, ako je karotická endarterektómia, intrakraniálna a extrakraniálna angioplastika a stenting sú účinné iba pre konkrétne okluzívne lézie. Zlepšenie prevencie vyžaduje hlbšie poznanie patogenetických mechanizmov CMP, identifikáciu nových rizikových faktorov a vyvinutie nových diagnostických metód na identifikáciu osôb s vysokým rizikom vzniku CMP.

MUDr. Ivan Gogolák, PhD.

Neurologická klinika SZU, FN Ružinov
Ružinovská 6, Bratislava
e-mail: gogolak2@gmail.com

Literatúra

1. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. Primary prevention of ischemic stroke: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37 (6): 1583–1633.
2. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Recommendation for the management of intracranial haemorrhage- part I: Spontaneous Intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22 (4): 294–316.
3. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke* 2006; 37(2): 577–617.
4. Adams R J, Albers G, Alberts MJ et al. Update to AHA/ASA Recommendation for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 39 (5): 1647–1652.
5. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A et al on behalf of the EXPRESS study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007; 370 (9596): 1432–1442.
6. Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology* 2004; 62 (11): 2015–2020.
7. Gorelick PB. Primary prevention of stroke: Impact of healthy lifestyle. *Circulation* 2008; 118 (9): 904–906.
8. PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindol-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 24 (5): 475–484.
9. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003; 34 (11): 2741–2748.
10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III. Et al. Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355 (6): 549–559.
11. O'Donnell MJ, Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet therapy for secondary prevention ischemic stroke: A critical review. *Stroke* 2008; 39 (5): 1638–1646.
12. Flaherty ML, Kissela B, Woo D et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68 (2): 116–121.
13. Piepgras DG, Brown RD Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms: Perspectives on endovascular coiling and persistent uncertainty. *Stroke* 2008; 39 (3): 899–904.