

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností:



Pracujeme společně pro zdravější svět™



FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 66

Prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO

ISCHEMICKÉ CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY

Průvodce ošetřujícího lékaře

2. vydání

AUTOR

■ Prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

RECENZENT 1. VYDÁNÍ

■ Doc. MUDr. Zbyněk Kalita, CSc.

Neurologické oddělení, Krajská nemocnice Tomáše Bati, Zlín

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autor i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvláště zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Roman Herzig, ISCHEMICKÉ CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY, 2. vydání

© Roman Herzig, 2008, 2014

© Maxdorf, 2008, 2014

Illustrations © Maxdorf, 2008, 2014

Cover layout © Maxdorf, 2008, 2014

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 66

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odpovědný redaktor: Ing. Veronika Pátková, Ing. Jana Očenášková

Grafické řešení, návrh obálky: DESIGN STUDIO MAXDORF

Sazba: Blanka Filounková

Ilustrace: Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-373-2

OBSAH

1	Úvod	6
2	Repetitorium	7
2.1	Definice, terminologie	7
2.2	Klasifikace	8
2.3	Epidemiologie	9
2.4	Patogeneze a etiologie	11
2.5	Rizikové faktory a prevence	15
2.6	Klinický obraz	25
2.7	Diagnóza	28
2.8	Vývoj, komplikace, prognóza	29
2.9	Pracovní schopnost	33
2.10	Organizační kontext, péče o pacienta	34
3	Vyšetření, diferenciální diagnóza	42
3.1	Rady pro vyšetření nemocného s akutním iktem	42
3.2	Další pomocné vyšetřovací metody	48
3.3	Diferenciální diagnóza	50
4	Farmakoterapie	51
4.1	Cíle léčby	51
4.2	Přehled léků a lékových skupin	51
4.3	Strategie a postupy specifické léčby CMP	51
4.4	Sekundární prevence	62
4.5	Léčba vybraných rizikových skupin nemocných	69
4.6	Farmakoterapie jako součást komplexní léčby	70
4.7	Perspektivy farmakoterapie	81
4.8	Doporučení a rady pro pacienta	82
4.9	Příklady konkrétní terapie – farmakoterapeutické kazuistiky	83
4.10	Rekapitulace závažných rizik	90
5	Chyby a omyly	95
5.1	Chyby ve stanovení diagnózy	95
5.2	Chyby v terapii	95
5.3	Ostatní chyby	96
	Doporučená literatura	98
	Přehled použitých zkratk	101
	Medailonek autora	104
	Rejstřík	107

1 ÚVOD

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou na celém světě jednou z nejčastějších příčin morbidity a mortality, ale také dlouhodobé invalidity. V uplynulých dekádách začala být CMP (iktus) více vnímána jako urgentní stav. U ischemických CMP (ICMP) byl prokázán efekt akutní, následné a rehabilitační péče ve specializovaných komplexních cerebrovaskulárních a iktových centrech a také efekt akutní revaskularizační terapie. To umožnilo u CMP odklon od dřívějšího terapeutického nihilismu, kdy iktus byl sice u pacientů diagnostikován, ale následně nebyl intenzivně léčen. Hlavním problémem však často zůstává, že se pacient s akutní CMP nedostane včas do nemocnice a nemůže mu pak být například podána nejmodernější revaskularizační léčba.

2 REPETITORIUM

2.1 DEFINICE, TERMINOLOGIE

Světová zdravotnická organizace definuje CMP jako rychle rozvinuté klinické známky fokální cerebrální dysfunkce, trvající déle než 24 hodin nebo vedoucí ke smrti, a to bez přítomnosti jiné zjevné příčiny než cerebrovaskulárního postižení. Synonymem pro CMP je iktus. Podle v současné době platné, tzv. tkáňové definice je ischemický iktus definován jako infarkt tkáně centrálního nervového systému (CNS). Na rozdíl od tranzitorní ischemické ataky (TIA) může být ischemický infarkt buď symptomatický (klinické známky ložiskové nebo celkové mozkové, míšní nebo retinální dysfunkce způsobené infarktem CNS), nebo asymptomatický („tichý“, tj. dokumentovaný asymptomatický infarkt CNS).

Podle stejné tkáňové definice je TIA považována za tranzitorní epizodu neurologické dysfunkce způsobenou fokální mozkovou, míšní nebo retinální ischemií bez akutního infarktu. V minulosti byla TIA definována jako náhlý ložiskový neurologický deficit předpokládaného vaskulárního původu trvající do 24 hodin, přičemž hranice 24 hodin byla k odlišení od iktu stanovena arbitrárně v polovině 60. let 20. století.

V praxi odeznívají příznaky TIA většinou do jedné hodiny. Pokud je při zobrazení (počítačovou tomografií – CT, magnetickou rezonancí – MR) nalezen morfologický korelát (ischemický infarkt) neurologických symptomů, označujeme tedy CMP jako mozkový infarkt, a to i v případě, že dojde k regresi příznaků do 24 hodin. U 1/3 pacientů, u kterých dojde k odeznění symptomů v důsledku ischemického vaskulárního postižení CNS do 24 hodin, je nalezen infarkt při užití DWI-MR (difuzí váženého obrazu magnetické rezonance).

2.2 KLASIFIKACE

Základní rozdělení CMP je na příhody *ischemické* (73–80 %) a *hemoragické* (20–27 %). Klinickou klasifikaci ICMP uvádí tabulka 2.1.

Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů – 10. revize (MKN-10) vymezuje mozkový infarkt (I63) takto:

Patří sem: uzávěr – okluze a zúžení – stenóza cerebrálních a precerebrálních tepen končící mozkovým infarktem.

I63 Mozkový infarkt

- I63.0 Mozkový infarkt způsobený trombózou přívodných mozkových tepen
- I63.1 Mozkový infarkt způsobený embolií přívodných mozkových tepen
- I63.2 Mozkový infarkt způsobený neurčenou okluzí nebo stenózou přívodných mozkových tepen

■ Tabulka 2.1 Klinická klasifikace ICMP

Symbol	Název	Charakteristika
TIA	tranzitorní ischemická ataka, přechodná ischemická příhoda (transient ischemic attack)	tranzitorní epizoda neurologické dysfunkce způsobená fokální mozkovou, míšní nebo retinální ischemií bez akutního infarktu
RIND	reverzibilní ischemický neurologický deficit, reverzibilní ischemická příhoda, vratný neurologický deficit (reversible ischemic neurological deficit)	ložiskový neurologický deficit vaskulárního původu trvající 24 hodin až 7 dnů bez rozvoje akutního infarktu
ES	vyvíjející se iktus, pokračující ischemická příhoda (evolving stroke, stroke in evolution, progressing stroke)	subakutní, narůstající porucha funkce vaskulárního původu, bez stabilizace v posledních 24 hodinách
CS	dokončený iktus, ukončená ischemická příhoda (completed stroke)	chronický stav bez vývoje v posledních 24 hodinách, setrvalé reziduum

- I63.3 Mozkový infarkt způsobený trombózou mozkových tepen
- I63.4 Mozkový infarkt způsobený embolií mozkových tepen
- I63.5 Mozkový infarkt způsobený neurčenou okluzí nebo stenózou mozkových tepen
- I63.6 Mozkový infarkt způsobený mozkovou žilní trombózou, nehnisavou
- I63.8 Jiný mozkový infarkt
- I63.9 Mozkový infarkt, NS

Nepatří sem: následky mozkového infarktu (I69.3).

Tranzitorní ischemická ataka (G45) je podle MKN-10 klasifikována následujícím způsobem:

G45 Přechodně mozkové ischemické záchvaty a příbuzné syndromy

- G45.0 Syndrom vertebro-bazilární arterie
- G45.1 Syndrom arterie karotické (hemisferický)
- G45.2 Syndromy přívodných mozkových tepen mnohočetné a oboustranné
- G45.3 Prchavá slepota
- G45.4 Přechodná celková ztráta paměti
- G45.8 Jiné přechodné mozkové ischemické záchvaty a příbuzné syndromy
- G45.9 Přechodný mozkový ischemický záchvat NS

2.3 EPIDEMIOLOGIE

Cévní mozkové příhody zaujímají ve vyspělých zemích přední místo mezi příčinami smrti. Například v roce 2011 bylo v České republice (ČR) hospitalizováno 55 944 pacientů s diagnózou cévní nemoci mozku (I60–I69), což představuje průměrně 533 pacientů na 100 000 obyvatel. Oproti roku 2002 poklesl počet těchto hospitalizovaných pacientů o 16 %. S diagnózou mozkového infarktu (I63.x) bylo v roce 2011 hospitalizováno 26 653 pacientů (s rovnoměrným zastoupením mužů a žen) průměrného věku 71,8 let, z nichž 2159 zemřelo. Tento průměrný věk se změnil od roku 2000, kdy činil 69,9 let, jen minimálně. Problémem však zůstává nedokonalé

vykazování diagnóz podle MKN-10, kdy část ICMP zůstává skryta pod diagnózou I64 (cévní příhoda mozková neurčená jako krvácení nebo infarkt), přičemž takovýchto pacientů bylo v roce 2011 hospitalizováno dalších 7768 průměrného věku 74,2 let, z nichž 937 zemřelo. Počet hospitalizovaných se liší v jednotlivých věkových skupinách. Celkově bylo pro diagnózu CMP (I60–I64) v roce 2010 v ČR hospitalizováno ve věkové kategorii pod 50 let 38 osob na 100 000 obyvatel, ale ve věku 80 a více let 2860 osob na 100 000 obyvatel. V roce 2011 bylo v ČR v evidenci praktických lékařů pro dospělé dispenzarizováno celkem 259 738 pacientů s cévními nemocemi mozku.

Za příznivý lze označit fakt, že se nemocniční mortalita na cévní nemoci mozku snižuje – zatímco v roce 2011 činila 9,7 %, v roce 2003 to bylo ještě 12,5 %. Na druhé straně je však třeba zdůraznit, že v nemocnicích umírá ročně jen zhruba polovina ze všech zemřelých na cévní nemoci mozku. Klesá však také celkový počet osob zemřelých na CMP jak absolutně (11 418 v roce 2003, 8020 v roce 2010), tak i relativně (112/100 000 obyvatel v roce 2003, 76/100 000 obyvatel v roce 2010). Přesto zemřelo v roce 2010 na CMP průměrně 22 osob denně. V roce 2009 činila v ČR standardizovaná úmrtnost na cévní nemoci mozku (diagnózy I60–I69) 79,1/100 000 obyvatel. Pozitivně lze opět hodnotit pokles oproti roku 1970, kdy tyto hodnoty činily u mužů 230 a u žen 187/100 000 obyvatel. Přesto byla tato standardizovaná úmrtnost na cévní nemoci mozku v ČR v roce 2009 vyšší ve srovnání s průměrem 27 zemí Evropské unie (EU – 51,7/100 000 obyvatel), ve které činila například v Rakousku 34, ale v Bulharsku 175/100 000 obyvatel.

Cévní mozkové příhody tak představují významný socioekonomický problém. S prodlužováním délky života a nárůstem počtu osob ve vyšších věkových kategoriích lze přitom očekávat zvýšení prevalence CMP.

Incidence TIA je v Evropě a USA odhadována na 0,37 až 1,1 na 1000 obyvatel za rok, přičemž exponenciálně vzrůstá s věkem, a to nezávisle na rase a pohlaví (ve věku 85 a více let například činí 6–16/1000 obyvatel za rok), její prevalence je pak odhadována na 0,4–4,1 %.

2.4 PATOGENEZE A ETIOLOGIE

2.4.1 Patogeneze ischemického iktu

Mozková tkáň obsahuje na rozdíl od jiných tělesných tkání pouze velmi omezené zásoby rezervních látek využitelných v případě blokády jejich přívodu, a to navíc při jejich vysoké spotřebě. Například veškerá kyslíková zásoba mozkové tkáně představuje 315 $\mu\text{mol/g}$ (z toho 90 μmol v samotné mozkové tkáni a 225 μmol v cévách), což umožňuje přežití při náhlé zástavě krevního přítoku na 8 minut. Ztráta funkce neuronů s rozvojem bezvědomí však nastává již za 10 sekund. Vyšší je zásoba sacharidů, která činí 9 $\mu\text{mol/g}$ (5 μmol glykogenu a 4 μmol glukózy) a umožňuje asi 90minutové přežití buněk. Cerebrální metabolický obrat kyslíku je 3,5 ml/100 g tkáně za minutu (tj. asi 50 ml za minutu pro celý mozek) a utilizace glukózy 5,5 mg/100 g tkáně za minutu (tj. asi 75 mg za minutu pro celý mozek). Produkce CO_2 v mililitrech je zcela shodná se spotřebou O_2 . Právě glukóza je za normálních okolností hlavním energetickým zdrojem, přičemž mozek ke krytí svých energetických nároků využívá proces oxidační glykolýzy. V situaci krajní nouze se mozek také obrací k metabolismu ostatních zdrojů, ale pouze za cenu dysfunkce a rozvoje ireverzibilních strukturálních změn.

Porucha funkce neuronu, nastupující v prvních minutách ischemie, tkví největší měrou ve ztrátě membránového potenciálu a snížení počtu synaptických vezikul (s jejich současným zduřením). K přerušení neurotransmise v této fázi přispívá také zvětšení objemu dendritických zakončení. V důsledku přerušení průtoku dochází nejen k přerušení dodávky energetických substrátů, ale dojde i k přerušení odklizení konečných metabolických produktů, včetně laktátu. Po dobu přežívání neuronů a glie dochází k maximální extrakci O_2 ze zbytkového průtoku. Jakmile buňky kolabují, extrakční frakce kyslíku (OEF) klesá. K poklesu OEF může dojít i při obnovení krevního průtoku. Strukturální změny mozkových buněk nastávají při poklesu krevního průtoku pod hodnoty kolem 10 ml/100 g tkáně za minutu. V první fázi dochází k poškození neuronů a teprve s časovým odstupem buněk oligodendroglie, poté mikroglie a posléze i buněk cévního endotelu.

Situace je přitom odlišná v jádru infarktu, které může být postiženo úplnou anoxií, a v periferní části kompromitovaného ložiska, kde může být zachováno částečné zásobení kolaterálním oběhem. Vzniká tak oblast ischemického polostínu, ve které částečně zachovaný krevní průtok umožňuje přežití buněk, i když jejich funkce je vyhaslá. V jádru ischemie dochází ke zduření mitochondrií, což vede k inhibici proteosyntézy a dále k uvolnění volných radikálů, které svou reakcí s fosfolipidy narušují stav buněčných membrán.

K degradaci membránových fosfolipidů s následným prudkým vzestupem hladiny volných mastných kyselin dochází při buněčné anoxii také v důsledku selhání lipidové biosyntézy. Tyto lipolytické reakce destrukují buněčnou membránu, čímž selhávají její životně nezbytné funkce: iontový transport, synaptická transmise, enzymatická aktivita a znovu oxidační fosforylace. Dochází také ke shlukování ribozomů a během hodiny ke zduření Golgiho komplexu a endoplasmatického retikula s rozvojem pyknózy s inkrustacemi podél buněčného povrchu. Ke zduření lyzozomů, které jsou v první fázi ještě rezistentní, dochází po několika hodinách letální ischemie a ty se pak rupturami buněčné membrány šíří s hydrolytickými enzymy do okolní tkáně.

Na akutní ischemii reagují dosti rychle satelitní oligodendroglie i astrocyty, jejichž pseudopodie, objímající těla neuronů i stěny kapilár, zduří a nastává hydrolýza jejich bílkovinných filament s následným zmnožením osmoticky aktivních sloučenin. V důsledku selhání natrium-kaliové pumpy dochází k obohacení buněk natriovými ionty a vodou. Extracelulární prostor se stísní zvětšenými těly astroglie a ischemické ložisko získává expanzivní charakter. Metabolismus hypoxické tkáně v zóně ischemického polostínu přechází na anaerobní glykolýzu. Nedostatečné odplavování metabolických produktů vede k laktátacidóze, přičemž tato situace má výraznou setrvačnost i v případě obnovení krevního průtoku. O tom, zda dojde k ireverzibilnímu postižení mozkové tkáně, rozhoduje kombinace stupně a délky trvání hypoperfuze. Byl přitom pozorován protektivní efekt *snížení teploty mozkové tkáně* při její ischemizaci, který je zřejmě zprostředkován změnou v uvolňování neurotransmiterů glutamátu a dopaminu do extracelulárního prostoru.

2.4.2 Etiologie ischemického iktu

Etiologickou klasifikaci subtypů akutních ischemických iktů podle studie TOAST shrnuje tabulka 2.2.

Příčinou ICMP z tepenného uzávěru mohou být aterosklerotická trombotická obstrukce, nekardiogenní embolie (např. arterio-arteriální při ateromatóze oblouku aorty a magistralních mozkových tepen, ale i z vaku částečně trombotizovaného aneurysmatu; paradoxní při defektech srdečního septa; embolie tukové; embolie vzduchové), vaskulitidy (tab. 2.3), fibromuskulární dysplazie, choroba moyamoya, disekující aneurysmata, vazospasmy a traumatická trombóza.

Možnými příčinami kardioembolických iktů jsou prolapsy mitrální chlopně a některé další kongenitální valvulopatie, dále valvulopatie porevmatické, endokarditidy, kardiomyopatie, dysrytmie (nejčastěji fibrilace síní – FS), klasické kongenitální srdeční vady, myxom levé síně a městnavá srdeční slabost.

Příčinou lakunárních infarktů je nejčastěji lipohyalinóza (při postižení krátkých perforujících tepének nebo dlouhých nutritivních perforujících tepen s vícečetnými ischemickými lézemi převážně v subkortikální lokalizaci – Binswangerova subkortikální encefalopatie).

Další určené příčiny iktů zahrnují nekardiogenní hemodynamické příhody (možnými příčinami jsou arteriální hypotenze nebo naopak arteriální hypertenze [AH] s hypertenzní krizí, syndrom krádeže podklíčkovou tepnou, syndromy krádeže

■ **Tabulka 2.2** Etiologická klasifikace subtypů akutních ischemických iktů podle studie TOAST

Ateroskleróza velkých tepen (embolus / trombóza)
Kardioembolismus (vysoké riziko, střední riziko)
Okluze malých cév (lakunární)
Iktus jiné určené etiologie
Iktus neurčené etiologie
<ul style="list-style-type: none"> • zjištěny dvě nebo více příčin • negativní výsledky vyšetření • nekompletní vyšetření

■ **Tabulka 2.3** Vaskulitidy postihující centrální nervový systém

Primární	granulomatózní angiitida nervového systému (GANS) Coganův syndrom Ealesova choroba
Systémové	obrovskobuněčná (temporální) arteriitida
	skupina nodózní polyarteriitidy (vždy se systémovým onemocněním) <ul style="list-style-type: none"> • polyarteriitis nodosa • vaskulitida Churga-Straussově • „amfetaminová“ vaskulitida • vaskulitida asociovaná s hepatitidou B
	Takayashuova arteriitida
	Wegenerova granulomatóza
	Henochova-Schönleinova purpura
	kryoglobulinemie
	maligní angioendoteliomatóza
Choroby pojivové tkáně	lupus
	progresivní systémová skleróza
	smíšená choroba pojivové tkáně
	Sjögrenův syndrom
	revmatoidní choroby
	juvenilní revmatoidní artritida
	polymyozitida / dermatomyozitida
Behçetův syndrom	
Různé	infekční <ul style="list-style-type: none"> • tuberkulóza • sarkoidóza • syfilis • lymeská borrelióza • mukormykóza • angiitida při herpes zoster ophthalmicus • malárie • AIDS
	poradiační

intracerebrálně – např. v okolí arteriovenózní malformace, těžší nitrolební hypertenze), ICMP způsobené změnou skladby krve (např. při trombotické trombocytopenické purpře, při polycytemiích, leukemiích a také u některých druhů paraproteinemií) nebo hypoxické a metabolické ICMP (vznikající při hypoxii, včetně formy anemické a histotoxické, při hypo- a hyperglykemiích).

2.5 RIZIKOVÉ FAKTORY A PREVENCE

2.5.1 Rizikové faktory neovlivnitelné

■ VĚK

Byla prokázána logaritmická závislost výskytu i mortality CMP na věku.

■ POHLAVÍ

Výskyt iktů je především ve středním a časném starším věku, častější u mužů než u žen (v poměru 1,3–2,4:1). S rostoucím věkem se tento rozdíl stírá.

■ GENETIKA

Z genetických vlivů se uplatňuje výskyt některých z rizikových faktorů (RF), jako např. familiární hypercholesterolemie, pozitivita lipoproteinu Lp(a) nebo sklon k výskytu diabetes mellitus (DM). Od těchto vlivů genetických je nutno odlišit působení rodinných faktorů návykového charakteru, jako jsou např. dietní zvyky a životní styl (vč. pohybových aktivit nebo i sklonu k abúzu některých látek).

■ RASA

Vliv rasy se v podmínkách ČR dosud výrazněji neprojevuje, ale může se tomu tak stát do budoucna v souvislosti s rostoucí imigrací. Například v USA byl popsán častější výskyt CMP v černošské a hispánské populaci než u bělochů. Kromě možného vlivu rasy se zde ale nepochybně spolupodílí i rozdíl v socio-ekonomickém postavení mezi těmito komunitami, kdy jsou přítomny zjevné rozdíly v životním stylu a výskytu ovlivnitelných RF.

Argumentem proti výraznějšímu vlivu rasy je častější výskyt mozkových krvácení u obyvatel Japonska, ale již nikoliv u Japonců žijících na Havaji, u kterých se incidence neliší od bělochů.

■ GEOGRAFICKÉ PODMÍNKY

V závislosti na geografické distribuci byla dokumentována vyšší incidence iktů v USA v jihovýchodních státech ve srovnání se severozápadem, dále ve Skotsku ve srovnání se zbytkem Velké Británie, ve Finsku ve srovnání s ostatními státy Skandinávie, v samotném Finsku ve vnitrozemí v porovnání s pobřežními oblastmi. Tento rozdílný výskyt bude souviset i s působením dalších faktorů, jako jsou např. ve Finsku stravovací návyky (v minulosti dominující příjem živočišných tuků ve vnitrozemí a naopak ryb na pobřeží), ale i měkčí voda ve vnitrozemských jezerech a nižší obsah magnesia, kalia, kalcia, mědi a manganu v půdě.

Také rozdíly v mortalitě CMP zjištěné v minulosti v rámci bývalého Československa (vyšší v českých zemích oproti Slovensku) a nyní mezi zeměmi východní a západní Evropy jsou vysvětlovány rozdílným výskytem RF (např. vyšších hodnot tlaku krve [TK] u pacientů s arteriální hypertenzí ve východní Evropě).

■ METEOROLOGICKÉ FAKTORY

V některých studiích byla zjištěna korelace mezi výskytem CMP a nízkými teplotami, ale také poklesem atmosférického tlaku nebo kombinací vzestupu teplot nad 40 °C a současně koncentrací vodních par nad 1,87 kPa. Významnější než vlastní hodnota meteorologických faktorů se ale zdá být rychlost jejich změny.

2.5.2 Rizikové faktory ovlivnitelné

■ KREVNÍ TLAK

Arteriální hypertenze (AH) představuje RF obou typů CMP (ischemické i hemoragické) bez ohledu na věk, pohlaví, rasu či zemi. Její výskyt je spojen s 2–6násobným vzrůstem incidence ICMP. V mnoha studiích byl také potvrzen vliv léčby AH na snížení výskytu ICMP i jejich mortality (jak z vasku-

lárních příčin, tak i celkové). Byl také dokumentován efekt léčby AH v sekundární prevenci CMP. Toto ovlivnění bylo přitom tím větší, čím byla předchozí hypertenze významnější a čím více se podařilo snížit diastolický TK. Mechanismy, kterými se AH uplatňuje jako RF ICMP, představují zřejmě podpora vzniku a růstu ateromatózních plátů a strukturální změny rezistentních mozkových cév se ztrátou jejich schopnosti rychlé adaptace při poklesu perfuzního tlaku. Nejprve je třeba pokusit se snížit TK změnou životosprávy, pokud ta nepřinese žádoucí efekt, je nutné přistoupit k farmakoterapii.

Arteriální hypotenze se uplatňuje jako RF ICMP spíše u starších osob nebo u osob s hemodynamicky významnými stenózami mozkových a krčních tepen, kdy zpravidla vede k manifestaci dosud latentní poruchy lokální cirkulace.

■ SRDEČNÍ ONEMOCNĚNÍ

Příčinou ICMP mohou být např. kardiální dekompenzace z nejrůznějších příčin, infarkt myokardu, velmi často fibrilace či flutter síní, ale i chlopní vady, cor pulmonale a další typy kardiálního postižení, včetně paradoxní embolizace, nástěnných trombů v levé srdeční komoře nebo nitrosrdečních nádorů. Srdeční onemocnění se tak mohou při rozvoji ICMP uplatnit mechanismem hypoperfuzním nebo kardioembolickým. Právě FS představuje nejvýznamnější kardiální RF ICMP.

Během akutní fáze ICMP zvyšuje přítomnost ischemické choroby srdeční (ICHS) mortalitu, a to pravděpodobně v důsledku neschopnosti myokardu zabezpečit adekvátní mozkovou perfuzi. Ischemická choroba srdeční spolu s AH a věkem představují rozhodující RF pro přežití akutního iktu.

■ ATEROSKLERÓZA

Význam aterosklerózy (AS) jako RF rozvoje ICMP závisí na lokalizaci a rozsahu změn, které podmiňuje.

Ateroskleróza extrakraniálního úseku mozkových cév může vyvolat ICMP mechanismem hypoperfuzním nebo tromboembolickým (arterio-arteriální embolizace). Významné riziko představuje také okluze vnitřní karotidy, která se již manifestovala ischemickým iktem nebo TIA. V případě okluze asymptomatické závisí riziko ischemického iktu na tom,

jestli je zachována či porušena cerebrovaskulární reaktivita v příslušném povodí. Podobně významně se uplatňuje také aterosklerotické postižení intrakraniálních tepen.

V případě AS periferních tepen byla zjištěna jen nízká korelace s cévním postižením mozku. Také AS retinálních cév je podstatně významnější pro predikci mortality kardiální než mortality u CMP.

■ DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus podle výsledků různých studií figuruje mezi RF rozvoje ICMP na třetím až šestém místě. Ukazuje se, že porucha glycidového metabolismu (patologický orální glukózový toleranční test, inzulinová rezistence) je větším rizikem pro vznik cévního onemocnění mozku než pro onemocnění srdeční. Dlouhodobá hyperglykemie vede mimo jiné i k akceleraci AS (na úrovni makro- i mikrovaskulární), dochází ale také ke zvýšení hladiny fibrinogenu a koagulačních faktorů V a VII. DM 2. typu bývá navíc často doprovázen obezitou a dyslipidemií, u diabetiků je také vyšší riziko rozvoje AH a kardiálních onemocnění.

■ DYSLIPIDEMIE

Při hodnocení role dyslipidemie jako RF rozvoje AS, a takto sekundárně i ischemického iktu, si musíme všimnout nejen hladiny celkového cholesterolu, ale i zastoupení jednotlivých frakcí lipoproteinů. Zatímco zvýšení hladiny cholesterolu vázaného na lipoproteiny o nízké hustotě (LDL, β -lipoproteiny) je spojeno s rozvojem AS, pak naopak zvýšení hladiny cholesterolu vázaného na lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL, α -lipoproteiny) má protektivní význam. Rizikovým faktorem se tak stává vzestup poměru LDL-cholesterol/HDL-cholesterol, a to i při normální hladině celkového cholesterolu. Rizikovou pro rozvoj AS je také přítomnost lipoproteinu Lp(a). Dyslipidemie dále zvyšuje riziko rozvoje ICHS.

■ OBEZITA

Postavení obezity jako RF pro vznik ICMP bylo hodnoceno řadou studií, a to s rozdílnými výsledky. Zatímco v dřívějších studiích se zdálo být její význam poměrně malý, novější studie

prokazují roli především abdominální obezity jako RF ischemického iktu.

■ METABOLICKÝ SYNDROM INZULINOVÉ REZISTENCE

Metabolický syndrom inzulinové rezistence je charakterizován jako přítomnost minimálně tří z následujících znaků:

- abdominální obezita (obvod v pase > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen)
- hladina triacylglycerolů $\geq 1,7$ mmol/l, hladina HDL-cholesterolu < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,3 mmol/l u žen
- TK $\geq 130/85$ mmHg
- glykemie nalačno > 5,6 mmol/l

Tento syndrom představuje RF rozvoje AS (zejména při kombinaci hypertriacylglycerolemie $\geq 1,5$ mmol/l s hladinou apolipoproteinu B $\geq 1,2$ g/l) a ICHS a jejich prostřednictvím i ICMP, přičemž u ischemického iktu ovlivňuje i výsledný klinický stav pacientů.

■ HYPERHOMOCYSTEINEMIE

Studie zkoumající roli hyperhomocysteinemie jako RF ICMP přinesly kontroverzní výsledky.

■ HEMOGLOBIN A HEMATOKRIT

Známým RF ICMP je polycytemie. Riziko rozvoje mozkového infarktu narůstá v závislosti na vzestupu hodnot hemoglobinu a zejména hematokritu, se kterým je spojen nárůst viskozity krve a zhoršování kolaterálního průtoku.

■ HYPOTYREÓZA

Hypotyreóza se jako RF ICMP uplatňuje sekundárně, a to akcelerací procesu AS.

■ ALKOHOL

Na rozdíl od hemoragických iktů, u nichž byla opakovaně prokázána závislost rozvoje na konzumaci alkoholu, situace v případě ICMP není natolik zřejmá. V některých studiích měla křivka závislosti rizika rozvoje CMP na konzumaci alkoholu tvar písmene J. U osob s konzumací malých dávek (do 12–20 g čistého alkoholu denně) bylo pozorováno snížení rizika všech typů CMP, u osob s konzumací středních

dávek (15–30 g čistého alkoholu denně) snížení rizika ICMP ve srovnání s totálními abstinenty, ale u abuzérů (s pravidelnou konzumací více než 60 g čistého alkoholu denně) pak riziko rozvoje iktu naopak exponenciálně narůstalo. Pozitivní vliv alkoholu se uplatňuje inhibicí trombogeneze, vazodilatací, zvýšením hladiny LDL-cholesterolu a zvýšením senzitivity k inzulinu. Škodlivý účinek vyšší hladiny alkoholu se uplatňuje v souvislosti s elevací TK, zvýšením osmolarity a plasmatické hladiny homocysteinu, vyšším rizikem srdečních arytmií a rozvoje kardiomyopatie.

■ KOUŘENÍ

Kouření je jeden z nejvýznamnějších RF u ICHS a onemocnění periferních tepen, uplatňuje se ale i jako nezávislý RF ICMP. Celkově kouření zdvojnásobuje riziko rozvoje ischemického iktu, přičemž toto riziko závisí na počtu vykouřených cigaret. Na zvýšení rizika ICMP se podílí také negativní vliv kouření na srdce a cévní systém s akcelerací AS a zvýšení pohotovosti k trombogenezi. Kouření je zvláště rizikové u žen užívajících hormonální antikoncepci, především pak v kombinaci s migrénou. Na rozdíl od nich riziko vzniku ICMP u kouřících mužů (tříkrát vyšší, nejvýrazněji u mladších osob) úměrně narůstá s počtem vykouřených cigaret. U osob, které přestanou kouřit, dochází ke snížení rizika rozvoje ICMP o 50 %.

■ HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

Hormonální antikoncepce je rovněž významným RF ICMP, zejména v kombinaci s kouřením a migrénou, jak bylo již zmíněno výše. Toto riziko klesá při užívání moderních p.o. kontraceptiv s nízkým obsahem estrogenů.

■ NEDOSTATEK TĚLESNÉHO POHYBU

Je nutno si uvědomit, že existuje úzká spojitost mezi nedostatkem tělesného pohybu a dalšími RF ICMP, jako jsou AH, obezita a srdeční choroby.

■ MIGRÉNA

Ke zhoršení mozkové perfuze může dojít především u migrény s aurou, zejména v podobě prolongovaných zrakových scintilací, skotomů nebo tranzitorních paréz. Nejvyšší riziko rozvoje

ICMP je tak u pacientů s familiární hemiplegickou migrénou a dále s migrénou oftalmoplegickou, bazilární nebo retinální.

■ TRANZITORNÍ ISCHEMICKÁ ATAKA

Tranzitorní ischemická ataka bývala, především v minulosti, některými autory rovněž řazena mezi RF rozvoje ICMP. Ve skutečnosti však jde o stejnou příhodu jako ICMP, avšak s odezněním klinických symptomů během 24 hodin. Rozdíl mezi TIA a ischemickým iktem typu RIND (reverzibilní ischemický neurologický deficit) tak představuje pouze časový interval, během kterého symptomy odezní (v případě RIND za 24 hodin až 7 dnů). V obou případech nedochází k rozvoji akutního infarktu. Prevalence předchozí TIA u osob s iktem se pohybuje v rozmezí 7–40 %. Většina TIA se vyskytne v průběhu 30 dnů předcházejících rozvoji prvního ischemického iktu, přičemž trvání 41 % těchto TIA je méně než 1 hodinu. TIA se vyskytuje až u 50 % pacientů s předchozím aterosklerotickým iktem. Výskyt TIA před iktem činí 17 % ve stejný den, 9 % v den před iktem a 43 % v průběhu týdne před iktem. Rizikové faktory pro rozvoj samotné TIA jsou přitom stejné jako u dokončeného iktu. Závažnost TIA spočívá v tom, že zdravotníci pracovníci i veřejnost často považují TIA za benigní, zatímco iktus za závažnou příhodu. Iktus i TIA jsou přitom projevy mozkové ischemie a markery sníženého mozkového krevního průtoku a zvýšeného rizika invalidity a smrti. TIA však umožňuje včasným zahájením léčby předcházet rozvoji

■ **Tabulka 2.4** Stratifikace rizika tranzitorní ischemické ataky pomocí skóre ABCD²

Rizikový faktor	Body	
věk ≥ 60 let	1	
vstupní TK $\geq 140/90$ mmHg	1	
klinické známky	parézy s poruchou řeči	2
	poruchy řeči bez parézy	1
trvání	≥ 60 minut	2
	10–59 minut	1
diabetes mellitus	1	

■ **Tabulka 2.5** Zdení riziko rozvoje iktu po tranzitorní ischemické atace dle skóre ABCD²

Body skóre ABCD ²	Dvoudenní riziko rozvoje iktu
0–1	0 %
2–3	1,3 %
4–5	4,1 %
6–7	8,1 %

trvalého postižení. U pacientů s TIA je vysoké riziko časného iktu a jejich riziko je možno odlišit podle klinického stavu, cévního zobrazení a DWI-MR. Ke stratifikaci rizika TIA se používá skóre ABCD² (tabulky 2.4 a 2.5).

2.5.3 Primární prevence

Cílem primární prevence je snížení rizika rozvoje ICMF nebo TIA u dosud asymptomatických osob.

■ REŽIMOVÁ OPATŘENÍ

Prevence se musí soustředit na oblast ovlivnitelných vaskulárních RF. V případě jejich výskytu je třeba kombinací režimových opatření a farmakoterapie usilovat o jejich kompenzaci. Samotná režimová opatření (dietní, pohyb) mají za cíl rozvoji některých z těchto RF předejít. Doporučují se pravidelné kontroly tlaku krve (TK). U pacientů s vysokým TK je doporučena úprava životního stylu s cílem dosažení normální hodnoty TK 120/80 mmHg. Doporučují se také pravidelné kontroly glykemie a úprava životního stylu u pacientů s DM. Dále se doporučují pravidelné kontroly hladiny cholesterolu a úprava životního stylu při hypercholesterolemii (s hladinou LDL-cholesterolu > 3,9 mmol/l) v kombinaci s farmakoterapií. V oblasti konzumace návykových látek jsou doporučeny zákaz kouření cigaret (zvláště důrazně u žen užívajících hormonální antikoncepci, především pokud se u nich samotných nebo i v rodině vyskytuje migréna) a zákaz nadměrné konzumace alkoholu. V případě alkoholu je možno dovolit jeho konzumaci v malém množství, které by nemělo překročit asi 1–2 standardní alkoholické nápoje denně u žen a asi 2–3 u mužů – samozřejmě

za podmínky, že konzumace alkoholu není kontraindikována v důsledku přítomnosti jiného onemocnění nebo v důsledku užívání některých medikamentů. Dále jsou doporučeny pravidelná fyzická aktivita, dieta s omezením soli a nasycených tuků, bohatá na ovoce, zeleninu a vlákninu a jedincům s vyšší hodnotou body mass indexu (BMI) dieta redukční. V primární prevenci iktu naopak nejsou doporučeny doplňky vitaminů – antioxidantů a u žen hormonální substituční terapie. Zdravý životní styl, zahrnující nekouření, nižší nebo normální hodnotu BMI, mírnou konzumaci alkoholu, pravidelné cvičení a zdravou dietu, je spojen se snížením rizika ischemického iktu.

■ FARMAKOTERAPIE V PRIMÁRNÍ PREVENCI ICMF

Antiagregační terapie

- u žen ve věku 45 a více let, u kterých není zvýšené riziko intracerebrální hemoragie a které mají dobrou gastrointestinální toleranci, je doporučena nízká dávka acetylsalicylové kyseliny (ASA), její účinnost je ale nízká
- podávání nízké dávky ASA má být zváženo u mužů v primární prevenci IM, nesnižuje však riziko ischemického iktu
- ASA může být doporučena pacientům s nevalvulární fibrilací síní (FS) mladším 65 let, u kterých nejsou přítomny vaskulární RF jako arteriální hypertenze, dysfunkce levé komory nebo DM
- pacientům s FS, kteří nemohou užívat nebo odmítají užívatí perorálních (p.o.) antikoagulancií, přestože jsou u nich indikována, je doporučena antiagregační terapie kombinací ASA 75–100 mg a klopidogrelu 75 mg 1× denně (při nízkém riziku krvácení) nebo samotnou ASA 75–325 mg denně, jejíž účinnost je však nižší
- pacientům s asymptomatickou stenózou arteria carotis interna (ACI) > 50 % je doporučena nízká dávka ASA s cílem snížení rizika jejich cévních příhod
- užívání ASA je doporučeno pacientům před a po karotické endarterektomii (CEA)

Antikoagulační terapie

- pokud nejsou kontraindikace, je u pacientů s nevalvulární FS s hodnotou skóre $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ (tab. 2.6) doporučena p.o. antikoagulace – warfarin (s úpravou dávky