

DOPORUČENÁ LÉČBA PO PRODĚLANÉ CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODĚ

doc. MUDr. Zbyněk Kalita, CSc.

Neurologické oddělení Baťovy nemocnice,

V článku jsou shrnuty současné poznatky a léčebné postupy po prodělané akutní ischemické cévní mozkové příhodě (ischemickém iktu) nebo tranzitorní ischemické atace (TIA). Jsou uvedeny možnosti medikamentózní sekundární prevence, která je nezbytná a indikace chirurgické sekundární prevence. Je hodnocen význam léčby hypertenze po iktu inhibitory ACE, možný přínos statinů pro prevenci iktů a současné indikace nootropik. V oddílu užitečné farmakoterapie je diskutován přínos tzv. vazodilatorických léků, zejména naftidrofurylu, jeho indikace a oprávněnost podávání.

Klíčová slova: sekundární prevence iktů, statiny, pentoxifylin, piracetam, ACE inhibitory, naftidrofuryl.

Cévní mozkové příhody jsou v industrializovaných zemích a i u nás již druhou nejčastější příčinou úmrtí (29). I když dochází celosvětově k poklesu mortality na iktus, stoupá incidence tohoto závažného onemocnění nejen zvyšováním procenta seniorů v populacích, ale i stoupající incidence iktu v produktivním věku. Do roku 2009 se předpokládá v zemích Evropy a USA roční nárůst výskytu iktů v průměru o 1,5 %. 10 % až 12 % nemocných po iktu nebo TIA má do roka recidivu a souhrnné riziko opakování příhody za následující pětileté období se udává 30–40 %. Jde tak v současné době o nejzávažnější invalidizující onemocnění se stoupající ekonomickou náročností (11).

Riziko recidivy ischemického iktu (který představuje 80 % všech cévních mozkových příhod) není u všech pacientů stejné. Je závislé na věku, rizikových aterogenních faktorech, stupni stenózy magistrálních tepen, onemocnění srdce, hypertenzi. Proto mají v prevenci velký význam režimová a dietní opatření, zákaz kouření, omezení konzumace etanolu a správná léčba všech onemocnění, které jsou primárními rizikovými faktory iktu (11).

A) Prokázané účinná léčba po prodělaném ischemickém iktu je medikamentózní sekundární prevence, která má být zaměřena na hlavní příčinu iktu, tj. na subtyp ischemického iktu (tabulka 1) a je v indikovaných případech **doplňena o angiochirurgické nebo endovaskulární výkony**. Protože je tato kapitola podrobně popsána v našem písemnictví (11), opakujeme v tomto sdělení jen hlavní fakta. Další průkazně účinnou léčbou v této indikaci je **léčba hypertenze inhibitory ACE**.

Podle mechanismu a místa působení léků sekundární prevence je dělíme na:

1. Léky působící na krevní destičky

1.1. Blokátory cyklooxygenázy

Jejím hlavním představitelem a nejčastěji užívanou látkou v sekundární prevenci ischemických iktů (okolo 80 %) jsou preparáty acetylsalicylové kyseliny (dále ASA) (Acylpyrin, Anopyrin, APO-ASA, Aspegic, Aspirin, Aspro a další), které snižují agregabilitu krevních destiček ireverzibilní acetylací cyklooxygenázy (COX-1) destičky po celou dobu jejího života. Výsledkem je inhibice tvorby tromboxanu (nejvýznamnější proagregační a vazokonstrikční látky) a proagregačních prostaglandinů, zatímco tvorba prostacykli-

nů (látky protiagregační a vazodilatorní) v endoteliích není nižšími dávkami ASA významněji ovlivněna. Podle metaanalýz mnoha klinických studií tato léčba snižuje relativní riziko recidivy iktu a cévní smrti nebo srdečního infarktu o 22 %, v prevenci recidivy iktu snižuje riziko o 15–25 %. ASA je účinnější u pacientů s aterosklerózou, nejvýznamněji redukuje výskyt nefatálních příhod. U nás ve shodě s novými doporučeními Evropy i USA se doporučuje denní dávka 50–325 mg. Nežádoucí účinky jsou známy, problémem jsou projevy intolerance nebo nevhodnost užívání u astmatiků, nemocných s dnou, chronickou rýmou, ledvinovou insuficiencí, chronickou nebo rekurentní urtikou či vředovou chorobou gastroduodenální a zjištění, že někteří indikovaní nemocní jsou aspirin rezistentní, nebo se tato rezistence vyvíjí v průběhu léčby (11).

Ve snaze zvýšit účinnost a snížit výskyt nežádoucích účinků byla a je ASA kombinována s léky s odlišným protideštičkovým účinkem. Její kombinace s pomalu se uvolňující formou dipyridamolu v 2. Evropské studii sekundární prevence iktů (ESPS 2) při dávkování 2 × 25 mg ASA a 2 × 200 mg retardovaného dipyridamolu prokázala významné snížení možnosti opakování iktu a to až o 37 %. Jde v současnosti o nejúčinnější sekundární prevenci ischemických iktů a tento kombinovaný preparát (Aggrenox) je u nás k distribuci od roku 2001 (11). Účinek tohoto kombinovaného preparátu je aditivní a je vysvětlen mechanismem účinku ASA a mechanismem působení dipyridamolu, který působí jak v iniciační fázi adheze destiček, tak na jejich agregaci. Účinnost nízkých dávek ASA byl spolu

Tabulka 1. Subtypy iktu a sekundární medikamentózní prevence.

kardioembolický iktus	warfarin s dávkováním dle INR při nízkém riziku embolizace antiagregační (protideštičkové) léky
iktus při onemocnění velkých cév (aterotrombotický, tromboembolický, arterio-arteriální emboly)	preparáty ASA 50–325 mg/den event. indobufen (Ibustrin) 2 × 200 mg/den nebo ticlopid (např. Ticlid) 2 × 250 mg clopidogrel (Plavix) 75 mg 1 × denně, kombinovaná léčba 2 × 25 mg ASA + 2 × 200 mg dipyridamol (AGGRENOX) v indikovaných případech doplnění o angiochirurgické výkony
iktus při onemocnění malých cév (lakunární iktus)	preparáty ASA 50–325 mg/den a event. indobufen a léčba kombinovaná – viz výše
iktus z nejištěných příčin	protideštičkové léky (zejména ASA)

s dipyridamolem zkoušen vyšetřováním interakce destičky – cévní stěna. ASA redukuje tvorbu trombů efektivněji (přibližně o 45 %), ale růst velkých trombů ovlivňuje jen z poloviny. Dipyridamol tlumí růst všech trombů o 17 %, formaci velkých trombů blokuje selektivněji než ASA. Při kombinaci obou látek je tento efekt aditivní, minimálně dvojnásobný (15).

Dalším užívaným lékem této skupiny je indobufen (IBUSTRIN), který inhibuje agregaci krevních destiček reverzibilní inhibicí cyklooxygenázy (COX-1) a tím ovlivňuje metabolismus kyseliny arachidonové a syntézu tromboxanu obdobně jako aspirin. Doporučovaná denní dávka 200–400 mg se podává dvakrát denně (11).

1.2. Inhibitory ADP (adenosindifosfátu)

Ticlopidin-hydrochlorid (Ticlid, Tagren aj.) je thienopyridinový preparát, který inhibuje ADP, který je potřebný k aktivaci a agregaci krevních destiček a blokuje ADP zprostředkovanou vazbu fibrinogenu na membránový receptor destiček – GP(glukoprotein) IIb/IIIa. Doporučená denní dávka je 2 × 250 mg. Výskyt nežádoucích účinků je častější než po ASA. Závažná může být trombocytopenie, která je pozorována až ve 2,4 % převážně v průběhu druhého měsíce užívání (11). Ticlopidin snižuje relativní riziko recidivy ischemického iktu proti placebo o 30,2 % a je tak indikován u nemocných s nesnášenlivostí ASA nebo s aspirinovou rezistencí a léčba ticlopidinem vyžaduje pravidelné kontroly krevního obrazu zejména v prvních třech měsících.

V současné době je preferován bezpečnější clopidogrel (Plavix), který je odvozený od ticlopidinu, jeho mechanismus účinku je obdobný a je srovnatelně účinný. Doporučená dávka je 1 × denně 75 mg (11). Novou účinnější možností může být jeho kombinace s ASA. Ve studii CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events) dlouhodobé užívání této kombinace vedlo ke snížení relativního rizika o 20 % pro infarkt myokardu, iktus a vaskulární smrti u pacientů s akutním koronárním syndromem (6).

2. Antikoagulancia

20–30 % ischemických iktů je způsobeno embolizací ze srdečního zdroje (zejména u neregulované fibrilace síní). Proto je u pacientů s vysokým rizikem embolizace antikoagulační léčba nezbytná. Vedle známých kontraindikací není vhodné zahajovat tuto léčbu u pacientů, u kterých není předpoklad dobré spolupráce. Užívá se nyní warfarinem (Warfarin aj.) pro jeho delší biologický poločas (36 hodin) a tím menší oscilace optimální terapeutické hladiny. Léčba se zahajuje obvykle po počáteční heparinizaci a dávkování se upravuje podle dosažených hodnot INR (International Normalized Ratio). Denní dávka by měla být podávána ve stejnou dobu, lépe odpoledne nebo večer a optimální hodnota INR má být v rozmezí 2,0–3,0 nejlépe okolo 2,5. Warfarin snižuje riziko ischemického iktu asi o 2/3 při přijatelném riziku krvácení. V sekundární prevenci aterotrombotického iktu je warfarin nevhodný (11).

Chirurgická sekundární prevence

Angiochirurgické a endovaskulární výkony (karotická endarterektomie, angioplastika s nebo bez stentu) doplňují sekundární medikamentózní prevenci u indikovaných nemocných po recentním ischemickém iktu (do šesti měsíců), nebo TIA v povodí a. carotis interna, u kterých byla prokázána klinice odpovídající (symptomatická) stenóza a. carotis interna na 50 % a více % a kde není operační výkon kontraindikován a to na specializovaném pracovišti s velmi nízkou morbiditou. Multicentrické studie prokázaly další pokles recidiv iktů v následujících třech letech o 12 % (10).

Léčba hypertenze po prodělaném iktu

Na podkladě posledních studií se změnil postoj neurologů k léčbě hypertenze po prodělaném ischemickém iktu. Byly to nejdříve výsledky studie HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), jejíž cílem bylo prokázat, zda přidání ACE inhibitoru ramiprilu nebo E vitamínu k stávající léčbě snižuje u rizikových pacientů morbiditu a mortalitu. Hlavními cílovými parametry byl výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin, výskyt iktu a infarktu myokardu. Studie měla trvat šest let, ale pro jednoznačně příznivé průběžné výsledky byla předčasně ukončena za čtyři a půl roku. Ramipril dokázal významně snížit riziko úmrtí ze všech sledovaných příčin o 22 % a u diabetiků dokonce o 25 % a výskyt ischemických iktů snížil o 32 % (23). Rozdíl poklesu krevního tlaku u obou skupin byl malý a předpokládá se, že ramipril působí přímo protektivně na vaskulární systém (28) a bylo prokázáno, že zabráňuje progresi aterosklerózy se závislostí na vyšší dávce (14) a má tak vedle hypotenzního účinku i cévně-protektivní a nefroprotektivní efekt (28).

Další loni publikovaná studie PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) měla design již profilovaný pro zjištění významu poklesu krevního tlaku u nemocných po prodělaném iktu nebo TIA. Šlo tak o ověření prokázaných experimentálních účinků inhibitorů ACE, tj. že zlepšují funkci endotelu v koronárních arteriích, příznivě ovlivňují trombolýzu a snižují srdeční objemy (20). Tato rozsáhlá studie prokázala, že podávání inhibitorů ACE s dosažením doporučených hodnot krevního tlaku snižuje relativní riziko recidivy ischemického iktu o 28 % (tabulka 2). Inhibitor ACE (prokázáno u perindoprilu) snižuje krevní tlak bez snižování krevního průtoku mozku a to i u nemocných s hypertenzí se střední až těžkou stenózou a. carotis interna nebo její okluzí a neovlivňuje regionální mozkovou perfuzi v okolí infarktu (24).

Tabulka 2. Hlavní výsledky studie PROGRESS

snižuje relativní riziko recidivy ischemických iktů o 28 %
snižuje výskyt infarktu myokardu (IM) o 26 %
snižuje výskyt nefatálního IM o 38 %
snižuje rozvoj demence o 34 % (platí jen u recidivy iktu)
snižuje postižení kognitivních funkcí o 45 % (platí jen u recidivy iktu)
snižuje výskyt hemoragií o 50 %
snižuje výskyt fatálních nebo invalidizujících iktů o 38 %
snižuje procento nesoběstačnosti u recidiv iktů o 25 %
snižuje výskyt TIA/amaurosis fugax o 34 %

Inhibitory ACE zabraňují aterogenezi bloádou aktivace renin-angiotenzinového systému, příznivě remodelují levou srdeční komoru a artérie a mohou zlepšovat prognózu pacientů s aterosklerózou. Zlepšují vazodilataci závislou na endotelu, protože snižují koncentraci angiotenzinu II a zvyšují produkci oxidu dusnatého (NO) jak přímo, tak nepřímo bloádou degradace bradykininu, což vede k obnově normální endoteliální funkce. Tyto pozitivní informace nastolují řadu naléhavých otázek, kdy indikovat inhibitory ACE, zda indikovat paušálně apod. Podle současných poznatků byl měl být inhibitor ACE standardním lékem pro většinu pacientů s manifestním aterosklerotickým onemocněním (17).

B) Jaké mohou být nové možnosti?

Vedle existujících a zkoušených kombinací antiagregačních léků s různými mechanismy působení probíhají v současné době rozsáhlé multicentrické mezinárodní studie s inhibitory HMG-CoA reductázy (inhibitory reductázy 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzym A), statiny pro indikaci i sekundární prevence ischemických iktů. Jsou to léky, které výrazně redukuje až blokují syntézu cholesterolu na začátku metabolického řetězce. V základních klinických studiích se statiny se prokázalo významné snížení incidence kardiovaskulárních příhod, které bylo jen částečně vysvětlitelné snížením LDL (lipoproteiny o nízké hustotě) cholesterolu. Pozitivní účinek statinů je vysvětlován i nelipidovými mechanismy, které podporují stabilitu plátu, příznivě ovlivňují endoteliální funkce, zánětlivou reakci a formaci trombu. V poslední době jsou i důkazy o neuroprotektivním účinku statinů. Metaanalýza klinických studií u nemocných s ischemickou chorobou srdeční prokázala, že statiny snižují rovněž incidenci ischemických iktů u těchto nemocných o 28 %. Statiny vedou také k regresi aterosklerotických plátů v srdečních a karotických arteriích (11). Význam uvedených fakt nesnižuje „cerivastatinová aféra“, která jen prokázala, že skupina statinů není homogenní a znovu potvrdila význam provádění dlouhodobých klinických studií. Při podrobném rozboru se zjistilo, že smrtelná rhabdomyolýza se vyskytla zvláště u nemocných, kteří byli současně léčeni gemfibrozilem, který není u nás dostupný, nebo doporučená dávka cerivastatinu byla překročena.

Rovněž v nedávno ukončené britské rozsáhlé studii (Heart Protection Study) nebylo zaznamenáno úmrtí na rhabdomyolýzu a v této studii byla potvrzena bezpečnost v této studii používaného simvastatinu a byl potvrzen pokles výskytu všech typů cévních mozkových příhod o 26 %, u diabetiků se riziko infarktu myokardu a cévní mozkové příhody významně snížilo o 24,3 % (26). Tato velká studie rovněž potvrdila poznatek studie HOPE, že vitaminy s antioxidačním účinkem (E vitamin, C vitamin, beta-karoten) nemají protektivní účinek na celkovou mortalitu, výskyt infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, jiná cévní onemocnění ani nádorová onemocnění (14, 26). V současné době probíhá dlouhodobá rozsáhlá celosvětová studie SPARCL (Study of Atorvastatin as Prevention of Cerebrovascular Events in Patients With a Previous Transient Ischemic Attack or Stroke), která má zjistit přínos atorvastatinu již jen v sekundární prevenci po ischemickém iktu a TIA.

C) Zatím co o nezbytnosti medikamentózní a chirurgické sekundární prevence a léčbě hypertenze ACE inhibitory nikdo nepochybuje, je mnoho nejasností okolo podávání tzv. a nootropik. Jde podle současných názorů většinou o *léčbu užitečnou*.

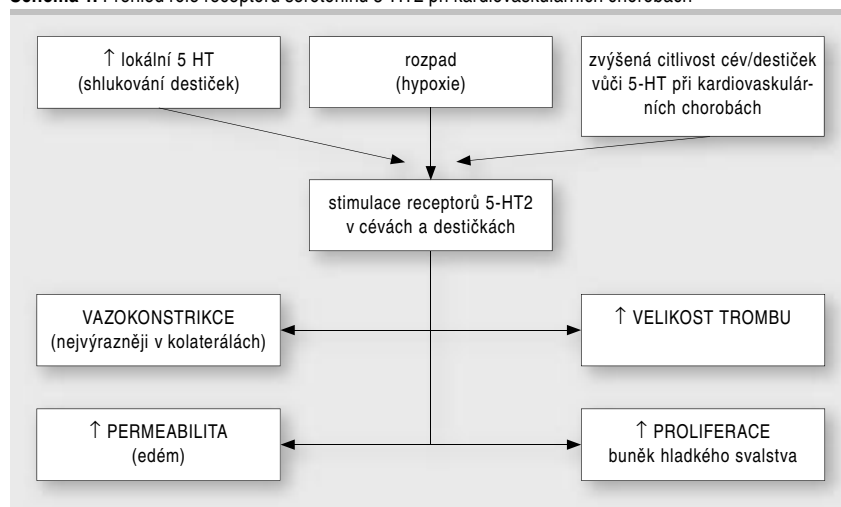
Tradičně se v našich zemích doporučují preparáty pentoxifylinu (např. Agapurin, Trental) v obvyklé dávce 2×400 mg/den a to pro jejich hlavní mechanismus účinku. Zvyšují hladinu adenosinu (pentoxifylin je kompetitivním antagonistou na adenosinových receptorech) a inhibují fosfodiesterázu se zvyšováním hladiny cAMP (cyklického adenylmonofosfátu). Adenosin a adenylcykláza významně stabilizují aktivovanou destičku. Zvyšují také srdeční kontrakci, působí dilataci koronárních arterií a pokles periferní rezistence. Účinkují hemoreologicky zlepšením deformability červených krvinek a leukocytů, snížením agregability destiček, redukcí fibrinogénu a mají další antitrombotické vlastnosti (tabulka 3). Pentoxifylin inhibuje chemotaktické a adhezivní vlastnosti stimulovaných granulocytů. Protože jde o pochody, které mají význam v patofyziologii ischemického iktu i v jeho chronické fázi, je považováno jejich podávání jako vhodné (viz např. závěry EP-MID – European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study) nejméně v prvních týdnech až měsících po prodělaném ischemickém mozkovém infarktu (16).

V patofyziologii ischemického iktu a v následné chronické fázi hraje vedle agregability destiček další zásadní roli endotel poškozený hypoxií. Endotel je pokládán za největší orgán v těle s mnoha důležitými funkcemi, k nimž patří regulace cévního tonu a cévní permeability, hemostáza, fibrinolýza a syntéza růstových hormonů (2). K chronické hypoxii endotelu dochází i za aterosklerotickými stenózami a to vede ke stimulaci endotelu a spuštění obranných reakcí na lokální a systémové úrovni. Nejdříve dochází k aktivaci endotelu s vaskulární dysfunkcí se změnou koagulačního stavu (mění se antikoagulační vlastnosti povrchu endotelu), permeability cév a cévního tonu ve prospěch vazokonstrikce podmíněné produkcí endotelinu 1 a přetrvávající, chronická hypoxie indukuje proliferaci buněk hladkého svalstva cévní stěny a remodelaci cévní stěny (13). Ateroskleróza má v patogenezi ischemických iktů dominantní význam, protože hlavní příčinou iktu a TIA jsou arterio-arteriální embolizace z aterosklerotického plátu (25), event. způsobují stenózy cév, které mohou být při selhávání kolaterální cirkulace symptomatické. Aterosklerotické pláty působí i nepřímo, mohou průvodní lokální turbulenci podmiňovat tvorbu destičkových mikrotrombů s následnou sekundární embolizací. V neposlední řadě ateroskleróza potencuje vazokonstrikční reakci mozkových tepen na serotonin, který se uvolňuje např. při agregaci destiček a kdy poškozený endotel nedostatečně produkuje vazodilatační prostacykliny a endoteliální NO (oxid dusnatý). Svalovina cévní stěny je tak přímo aktivována z destiček uvolněným serotoninem a dalšími vazokonstrikčně působícími látkami a takto navozený vazospasmus může vést k manifestaci ischemického iktu. Proto okruh aktivace destiček – agregace destiček – ateroskleróza s průvodní endoteliální dysfunkcí se může uplatnit v patogenezi kritického poklesu

regionálního mozkového průtoku (12), vedoucí k recidivě iktu nebo k chronickému ischemickému poškození mozku.

Serotonin (5-HT, 5-hydroxytryptamin) má stěžejní úlohu ve vazokonstrikci, aktivaci a agregaci destiček a zvýšené kapilární permeabilitě (22). Jediným zdrojem 5-HT v krevním řečišti jsou trombocyty, proto při jejich aktivaci a jejich shlukování v místě poškození endotelu dochází k lokální vysoké koncentraci uvolněného serotoninu, který není schopen endotel enzymaticky eliminovat. Převážná většina negativních účinků 5-HT na cévní systém je zprostředkována receptorem T-HT2, který se nachází v buňkách hladkých svalů média cév a v krevních destičkách (4). Jakmile je endotel poškozen, dochází k snadnému přímému podráždění receptorů 5-HT2 v buňkách hladkého svalstva cévní stěny s následnou vazokonstrikcí a později vazospazmem a to zejména a citlivěji v kolaterálních cévách mozkového řečiště (25). Serotonin potencuje účinek agonistů agregace destiček, jako je ADP, trombin nebo kolagen (4), zvyšuje permeabilitu cév (18) a potencuje proliferaci buněk (3). U kardiovaskulárních chorob je citlivost cév a destiček vůči 5-HT zvýšena a tak 5-HT má klíčovou roli v patologii ischemie a v postischemickém vývoji chronického cévního onemocnění mozku (schéma 1). Proto lze považovat naftidrofuryl (ENELBIN), který je antagonist receptorů 5-HT2 buněk hladké svaloviny cév a membrán destiček, za prospěšný lék v oblasti chronických cévních onemocnění mozku a i stavů po ischemickém iktu a byl i v této indikaci zkoušen. Naftidrofuryl inhibuje kontrakce cév navozené 5-HT, zvyšuje účinnost aerobního metabolismu glukózy v hypoxické tkáni (zvyšuje produkci ATP-adenosintrifosfátu), příznivě ovlivňuje reologii krve, protože inhibuje agregaci destiček navozenou serotoninem, snižuje agregabilitu erytrocytů a zvyšuje jejich deformabilitu (1) (tabulka 3). V experimentu byl prokázán jeho antitrombotický účinek srovnatelný s účinkem aspirinu (19). Naftidrofuryl svým antagonistickým účinkem na 5-HT2 působí v hypoxicko-ischemické oblasti, kde je 5-HT lokálně uvolňován a může tak zlepšit perfuzi v hypovolemické a hypoxické oblasti mozku bez vlivu na systémový krevní tlak nebo vyvolání steal fenomenu. Příznivě také ovlivňuje serotoninem vyvolané další

Schéma 1. Přehled role receptorů serotoninu 5-HT2 při kardiovaskulárních chorobách



patologie v ischemické oblasti – vazokonstrikci, trombózu, zvýšení propustnosti cév a rozvoj aterosklerózy. Naftidrofuryl byl s pozitivním efektem zkoušen u vaskulár-

Tabulka 3. Hlavní účinky pentoxifylinu a naftidrofurylu

	naftidrofuryl	pentoxifylin
klasifikace	antagonista 5-HT ₂ receptorů	xantinový derivát
hlavní mechanismus účinku	inhibice serotoninem navozené vazokonstrikce, podpora tkáňového kyslíkového metabolismu, příznivý vliv na normalizaci endotelální dysfunkce	redukce krevní viskozity, redukce agregability destiček

ni a smíšené demence. V této multicentrické dvojité slepé studii byl dobře tolerován v dávce 600 mg a statisticky významně zlepšoval kognitivní a globální funkce (8). Stejně pozitivně vyzněly jiné studie, kde naftidrofuryl signifikantně zlepšil vizuální a verbální paměť i koncentraci (21), zlepšil výsledný stav po prodělaném iktu (22), pozitivně ovlivnil rehabilitační fázi a výsledek rehabilitace (5), event. byl prospěch neprůkazný (9). Na podkladě prokázaných experimentálních farmakologických účinků i klinických studií je naftidrofuryl v chronické fázi ischemického iktu a po prodělaném iktu užitečný, zejména pro převažující stabilizační účinek na přetrvávající postischemickou endotelovou dysfunkci mozkového cévního řečiště, kdy je tendence k vazokonstrikci a remodelaci cévní stěny. Doporučené dávkování je 300–600 mg per os/den rozdělených na dvě až tři dávky (1), ale v klinické praxi je často lékaři doporučován v nízkých a nižších dávkách, zejména u starších nemocných. Ve studiích s prokázaným příznivým účinkem na kognitivní funkce a zlepšením následků po iktu byl podáván naftidrofuryl v dávce 400 a většinou 600 mg/den s dobrým tolerováním této léčebné dávky. Nedostatečná denní dávka vede ke snížení účinnosti léčby, event. je léčba neúčinná.

Příznivě se v doléčovací a chronické fázi cévního onemocnění mozku může podílet i vazodilatační efekt dipyridamolu, jako součást kombinovaného preparátu

Aggrenox (viz výše), který je vysvětlován inhibicí absorpce adenosinu se zvýšením jeho plazmatické koncentrace. Adenosin má přímý vazodilatační efekt a také aktivuje adenylcyclázu a tím stimuluje tvorbu prostacyklinu v endoteliích a současně inhibuje fosfodiesterázu a tím sekundárně zvyšuje účinek prostacyklinu a endotelální NO (11).

Z nootropik užíván piracetam (např. Geratam, Kalicor, Oikamid, Pirabene, Piracetam AL) má v současné době omezené neurologické indikace jen na stavy po iktu s poruchou kognitivních funkcí a afazií, u vaskulární demence, na stavy po kraniocerebrálním poranění s poúrazovou kognitivní a psychickou dysfunkcí a dětskou mozkovou obrnou a to nejméně v dávce 2,4 g/den. Další specifickou indikací je kortikální myoklonus.

Závěr

Farmakologická léčba po prodělaném iktu je jednak nezbytná a jednak užitečná. Nezbytná je medikamentózní sekundární prevence pokud možno specifikovaná podle subtypu ischemického iktu a rovněž léčba hypertenze, nejlépe inhibitory ACE zejména u polymorbidních nemocných s manifestní aterosklerózou a diabetem. Léčba dyslipidemií statiny bude zřejmě rovněž v této indikaci přínosná. U pacientů po iktu a TIA bez hypertenze (více než 1/3 pacientů), nebo s hypertenzí neléčenou inhibitory ACE je užitečná léčba zejména naftidrofurylem pro jeho prokázaný stabilizační vliv na postischemickou endotelovou dysfunkci, která je velmi významná pro další prognózu mozkového postižení a z toho vyplývající neuroprotektivní, nootropní účinek. Pro dosažení těchto příznivých účinků je však nutné podávat 300–600 mg/den naftidrofurylu rozdělených do dvou až tří dávek. Užívání piracetamu v doléčovací fázi po iktu má indikační omezení.

Jen znalostí účinků, nezbytností a prospěšností jednotlivých léků v doléčovacím období po iktu nebo TIA se můžeme vyvarovat polypragmatie a nevhodných lékových kombinací a léčba bude i ekonomicky racionální a pro pacienta efektivní.

Literatura

1. Barradell LB, Brogden RN. Oral Naftidrofuryl. A review of its pharmacology and therapeutic use in the management of peripheral occlusive arterial disease. *Drug and Aging* 1996; 8 (4): 299–322.
2. Blann AD, Lip GYH. The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanism and clinic implications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 297–306.
3. Bodin P, Travo P. Effect of naftidrofuryl on the contraction and proliferation of cultured myocytes evoked by serotonin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (suppl 3): 25–28.
4. De Clerck F. The role of serotonin in thrombogenesis. *Clin Physiol Biochem* 1990; 8 (suppl 3): 40–49.
5. Ducarne H. Evaluation of vasoactive substance, naftidrofuryl, during the rehabilitation phase after an ischaemic insult. *Curr Med Res Opin* 1986; 10: 58–71.
6. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-segment Elevation. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 495–502.
7. Eisert WG. Near-field amplification of antithrombotic effect of dipyridamole through vessel wall cells. *Neurology* 2001; 57 (suppl 2): S20–S23.
8. Emeriau J-P, Leheret P, Mosnier M. Efficacy of Naftidrofuryl in Patients with Vascular or Mixed Dementia: Result of a multicentre double-blind trial. *Clin Ther* 2000; 22: 834–844.
9. Gray CS, French JM, Venables GS, et al. A randomized double-blind controlled trial of naftidrofuryl in acute stroke. *Age and Ageing* 1990; 19: 356–363.
10. Guidelines for Carotid Endarterectomy. A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998; 29: 554–562.
11. Kalita Z. Sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod. *Čes slovensk. neurol neurochir* 1999; 62/59 (suppl 1): 3–13.
12. Kalita Z. Patofyziologie ischemické cévní mozkové příhody. *Prakt Lék* 1990; 70: 405–409.
13. Karimová A. Reakce endotelu na hypoxii. *Čas Lék čes* 2000; 139: 295–298.
14. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 20: 919–925.
15. Müller TH. Inhibition of thrombus formation by low-dose acetylsalicylic acid, dipyridamole, and their combination in a model of platelet-vessel wall interaction. *Neurology* 2001; 57 (suppl 2): S8–S11.
16. Nosálová G. Nové názory na mechanismus účinku xantinových derivátů. *Slovakofarma revue* 2000; 3: 52–55.
17. O'Keefe JH, Wetzel M, Moe RR, et al. Should an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Be Standard Therapy for Patients With Atherosclerotic Disease? *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1–8.

18. Osterholm JL, Bell J, Meyer R, Pyenson J. Experimental effects of free serotonin on the brain and its relation to brain injury. *J Neurosurg* 1996; 31: 408–421.
19. Plotkine M, Massad L, Alix M, Boulu R. A new arterial thrombosis model to study antithrombotic agents: efficacy of naftidrofuryl. *Clin Hemorheol* 1989; 9: 339–359.
20. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
21. Saldmann F, Funel A, Jacquet P. Efficacy of naftidrofuryl in patients with moderate senile dementia. *Curr Med Res Opin* 1991; 12: 378–389.
22. Steiner TJ. Naftidrofuryl after acute stroke: A review and hypothesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (suppl 3): 58–61.
23. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
24. Walter MR, Bolster A, Dyker AG, et al. Effect of perindopril on cerebral and retinal perfusion in stroke patients with carotid disease. *Stroke* 2001; 32: 473–478.
25. Welch KMA, Hashi K, Meyers JS. Cerebrovascular response to intracarotid injection of serotonin before and after middle cerebral artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 724–735.
26. Widimský J st. Studie MRC/BHF – Heart Protection Study. Nové indikace pro léčbu statiny? *Cor Vasa* 2002; 44: 161–164.
27. Wiernsperger N, Rapin JR. 5-HT₂ receptors in cerebral and peripheral vascular pathology: a review. *J Vasc Med Biol* 1991; 3: 101–112.
28. Yusuf S. Clinical, public health, and research implications of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 103–104.
29. Zdravotnická ročenka České republiky 1999. ÚZIS ČR 2000: 212.