

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 8452 účastníků v ASA skupině utrpělo nkiCMP vs. 175 z 7326 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 8452 vs 110 z 7326; 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 změni 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,