

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 nálezný 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 + klopidogrel) po dobu 3 týdnů, maximálně měsíc,
- po duální léčbě pokračujeme v monoterapii ASA nebo klopidogrelem. 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, Lavallee 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. 5th 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 klopidogrel. 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). Klopidogrel má výrazný antiagregační účinek. V prevenci nkiCMP je stejně účinný jako ASA, avšak u léčených klopidogrelem byla vyšší mortalita než u léčených ASA (34). Práce ze základního výzkumu ukazují, že klopidogrel má také antiaterosklerotické a neuroprotektivní účinky. Jejich potvrzení v klinice by pozici klopidogrelu 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.

12. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238–1251.
13. Wang MT, Liang HL, Hung CC, et al. Combination Therapy with Dipyridamole and Clopidogrel for Secondary Stroke Prevention in Aspirin-Intolerant Patients After Myocardial Infarction: Results of a Nationwide Case-Control Study. *CNS Drugs* 2019; 33: 175–185.
14. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
15. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11–19.
16. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018; 379: 2015–2025.
17. The SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817–825.
18. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–337.
19. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018; 391: 850–859.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz