

A CEREBROVASCULARIS KÓRÁLLAPOTOK MÁSODLAGOS MEGELŐZÉSE

A másodlagos megelőzés célja az újabb stroke-esemény elkerülése a stroke-ot (tranzienis ischaemiás attackot) átvészelt betegeknél. Az újabb esemény valószínűsége nagyobb, mint korábban gondolták: a betegek 5%-a az első néhány napon belül, és mintegy 10%-uk az első három hónapon belül újabb stroke-ot kap. A prognózis a stroke altípusától függ. A nagyérbetegségben szenvedő betegek kockázata a stroke ismétlődésére mintegy nyolcszor nagyobb a kisérbetegségben szenvedőkénél. Ugyanúgy fokozottabb veszélyben élnek azok a tranzienis ischaemiás attackon átesett betegek, akiknek a diffúziós MR-képén ischaemiás eltérések láthatók, illetve azok a stroke-betegek, akiknek többszörös ischaemiás eltéréseik vannak. Jelenleg vizsgálatok folynak a mainál sokkal aktívabb preventív stratégia kialakítására a stroke akut fázisában. Noha a tranzienis ischaemiás attack és az ischaemiás stroke egyharmada olyan betegeken fordul elő, akik már a stroke idején véralvadásgátlókat szedtek, nincs tudományosan igazolt stratégia a thrombocytáaggregáció-gátló kezelés módosítására. Az 1. ábra a rendelkezésre álló útmutatók alapján IV. evidenciaszintű ajánlást tartalmaz a

thrombocytáaggregáció-gátló szer rekurrens stroke esetén ajánlott váltására.

A hypertonia kezelése

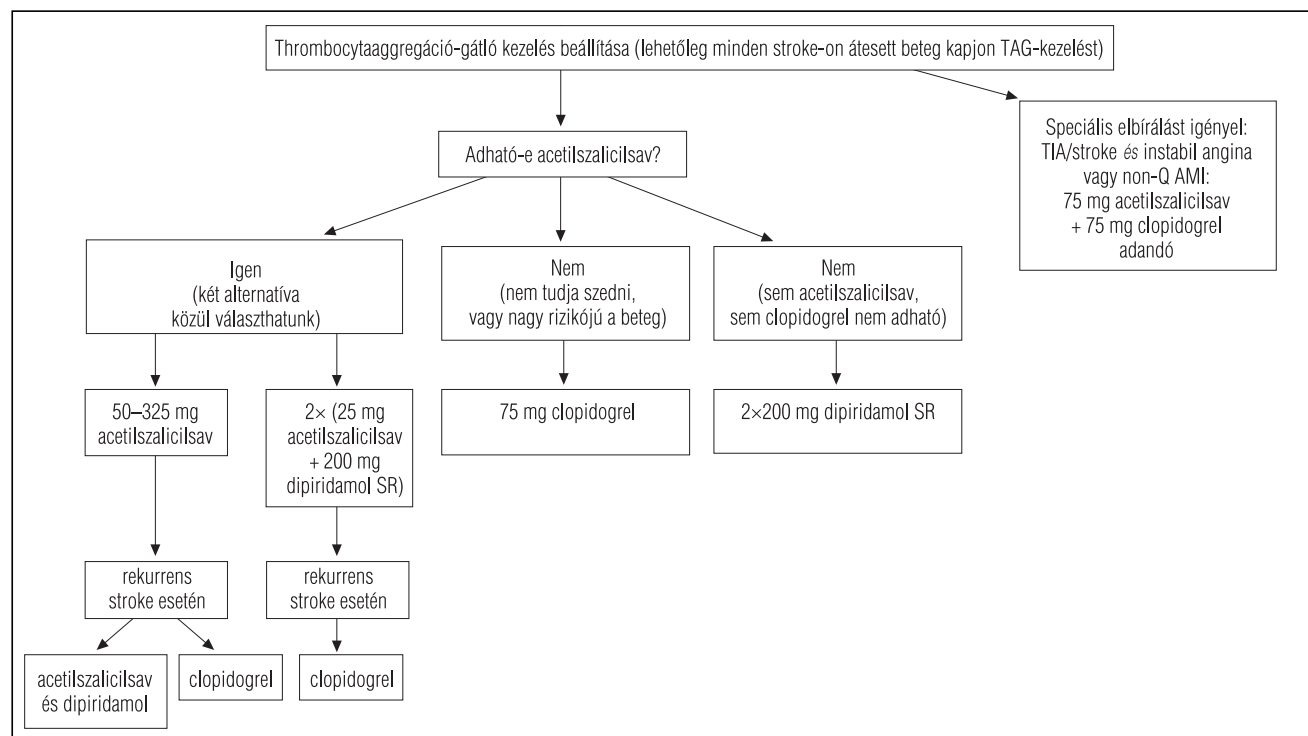
Az ismétlődő stroke-állapotok egyik legfontosabb kockázati tényezője a kezeletlen hypertonia. A stroke-ot követő öt éven belül a betegek 24–42%-ánál ismétlődik a stroke, s ennek következményei többnyire súlyosabbak, mint az első agyi vascularis katasztrófé. A stroke-betegek átlagos szisztolés vérnyomásértékének 5 Hgmm-es csökkentése az ismételt stroke relatív valószínűségét 18%-kal mérsékli.

Kilenc randomizált kontrollált vizsgálat metaanalízisében a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek a stroke újabb jelentkezésének relatív kockázatát 29%-kal csökkentették.

Napi 2,5 mg indapamid (vízhajtó) adása stroke vagy TIA után magas vérnyomásos betegeken három év alatt 29%-kal csökkentette a stroke újbóli jelentkezésének kockázatát (az abszolút kockázat csökkenése 2,9% volt).

1. ábra. A thrombocytáaggregáció-gátló kezelés stratégiája

AMI: akut myocardialis infarktusz, SR: slow release, TAG: Thrombocytáaggregáció-gátló



A HOPE vizsgálatban az ACE-inhibitor ramipril a vascularis szempontból nagy kockázatú – közöttük korábban stroke-on átesett – betegeken is hatásosnak bizonyult a másodlagos ischaemiás események megelőzésében, annak ellenére, hogy a szer csak kismértékű vérnyomáscsökkenést okozott. A hatás függetlennek bizonyult attól, hogy a betegek hypertoniások voltak-e, vagy sem.

A PROGRESS vizsgálatban a placebóval szemben a napi 4 mg perindopril és 2,0–2,5 mg indapamid kombinációs terápia 43%-kal csökkentette a visszatérő stroke kockázatát olyan betegeken, akiknek az anamnézisében a megelőző öt év során stroke vagy tranzien ischaemiás attack szerepelt. A rizikócsökkentő hatás függetlennek bizonyult attól, hogy a beteg korábban hypertoniás volt-e vagy sem, illetve független volt a stroke típusától is.

A stroke-betegek vérnyomását fokozatosan kell csökkenteni. A hirtelen csökkenő perfúziós nyomás miatt nagyfokú nagyérszűkület vagy többszörös agyi érszűkület fennállása esetén fokozódik a hemodinamikai stroke kockázata. Ebben a betegcsoportban az antihypertenzív kezelés kívánt mértékének meghatározására további vizsgálatok szükségesek.

A közeljövőben várható újabb, a másodlagos prevenciót célzó vizsgálat – például ProFess – eredményeinek megjelenése.

Ajánlás

- Stroke-ot követően kiemelten fontos a hypertonia kezelése. A legfontosabb – függetlenül a gyógyszer-csoporttól – a vérnyomás csökkentése.
- A stroke-ot elszenvedett hypertoniás beteg kezelési stratégiájának kialakításakor két szempontra kell tekintettel lenni. Az egyik az adott beteg esetében a kiegészítő betegségek – például: izolált szisztolés hypertonia, idős kor, lezajlott akut myocardialis infarktus – miatti optimális szer, ez kiválasztható a Magyar Hypertonia Társaság ajánlása alapján. Ezzel párhuzamosan felmerül azon antihypertenzív szerek alkalmazásának előnye, amelyek a stroke szekunder prevenció multacentrikus vizsgálataiban során a stroke-prevenció szempontjából hatásosnak bizonyultak, különös tekintettel arra, ha az ilyen típusú hatást a gyógyszer alkalmazási előírásában is említik. A neurológus a kezelési stratégiát a két szempont mérlegelésével alakítsa ki az adott beteg esetében.
- Az első választandó szer a vízhajtó, valamint az ACE-inhibitor (I. szintű evidencia). Az egyéb típusú vérnyomáscsökkentőkkel nem volt elegendő vizsgálat a stroke szekunder prevenciójával kapcsolatban. Hemodinamikai zavar esetén – és attól függően, hogyan tolerálja a beteg a vérnyomáscsökkentő kezelést – egyéni elbírálás szükséges.

Koleszterinszint-csökkentő kezelés

Multicentrikus tanulmányok alapján a korábbi vascularis eseményt elszenvedett betegek statinkezelése szignifikánsan csökkenti a stroke veszélyét. Az MRC/BHF vizsgálatban a stroke-on vagy tranzien ischaemiás attackon átesett betegek között napi 40 mg simvastatin évente 24%-kal csökkentette az ismétlődő vascularis események gyakoriságát.

Ajánlás

- Ha az anamnézisben ischaemiás stroke vagy tranzien ischaemiás attack szerepel, a szekunder prevenciót terápia statinkezeléssel javasolt kiegészíteni (I. szintű evidencia).

Hormonpótló kezelés

Placebokontrollált vizsgálatban az ischaemiás stroke másodlagos megelőzése céljából adott ösztrogénpótló kezelés nem szignifikáns mértékben növelte a fatális stroke rizikóját, a nem fatális stroke-ok funkcionális kimenetele pedig kedvezőtlenebb volt.

Ajánlás

- Másodlagos stroke prevenció céljára nem indokolt a hormonpótló kezelés a posztmenopauzában lévő nők esetében (II. szintű evidencia).

Dohányzás

A dohányzás elhagyása – bármely életkorban – csökkenti mind a coronariaesemények, mind a stroke kockázatát.

Ajánlás

- Minden dohányzónak abba kellene hagyni a dohányzást. Különösen vonatkozik ez azokra, akik átesettek már stroke-on vagy tranzien ischaemiás attackon (IV. szintű evidencia).

Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés

287 klinikai vizsgálat metaanalízise szerint a thrombocytaaggregáció-gátló kezelés ischaemiás stroke vagy tranzien ischaemiás attack után 25%-kal csökkenti az újabb súlyos vascularis események – nem halálos szívizominfarktus, nem halálos stroke és vascularis halálozás – relatív

kockázatát. Ha ezer beteget kezelnek két éven át, 36 ilyen esemény előzhető meg. Ez a nyereség jóval nagyobb, mint a nem elhanyagolható mértékű extracranialis vérzéses szövődmények abszolút kockázata.

Acetilszalicilsav

Az acetilszalicilsav ajánlott napi dózisa vitatott. Azok a vizsgálatok, amelyekben közvetlenül hasonlítottak össze különböző napi adagokat, nem találtak különbséget az ismétlődő stroke gyakorisága tekintetében. Nagyobb dózis alkalmazása esetén a mellékhatások gyakoribbak, egyidejűleg ilyenkor számolni kell a beteg gyógyszereszedési együttműködésének csökkenésével is.

Általánosan elfogadott, hogy hatásos a napi 50–325 mg acetilszalicilsavval végzett kezelés. Az acetilszalicilsav sikeres alkalmazását – mellékhatásain kívül – a gyógyszerrel szemben előforduló intolerancia és rezisztencia korlátozhatja.

Ticlopidin

A ticlopidin az acetilszalicilsavval szemben a relatív kockázat mintegy 23%-os csökkenését eredményezte a súlyos vascularis jellegű eseménynél. A ticlopidin alkalmazását az esetenként jelentkező mellékhatások korlátozták: hasmenés vagy bőrkiütések, illetve a gyógyszert szedők mintegy 1-2%-ánál fenyegető leukopenia. A szer az európai ajánlásokban már nem szerepel, *de novo* beállítása – lehetséges mellékhatásai miatt – nem indokolt. Azoknál a betegeknél, akik a szert mellékhatások nélkül szedik, folytatható a kezelés.

Clopidogrel

A vascularis események megelőzésében a ticlopidinhez hasonló, de később kifejlesztett molekula hatásosabb az acetilszalicilsavnál, alkalmazása esetén kevesebb vascularis esemény következett be (a relatív rizikó csökkenése 8,7% az acetilszalicilsavval végzett kezeléshez képest). A clopidogrel a választandó készítmény azoknál, akiknél az acetilszalicilsav szedése ellenjavallt, vagy mellékhatásokat okozott. A nagyobb kockázatú betegeknél – például: akiknél korábbi stroke mellett perifériás artériás betegség, tünetekkel járó koszorúér-betegség, diabetes mellitus, stb. áll fenn –, valamint koszorúérműtét után hatékonyabb lehet az acetilszalicilsav-kezelésnél.

A MATCH vizsgálatban a clopidogrel alapterápiához acetilszalicilsavat vagy placebót adtak a közelmúltban ischaemiás stroke-ot vagy TIA-t elszenvedett nagy rizikó-

jú betegeknek. A kombinált (clopidogrel és acetilszalicilsav) kezelés mellett a vizsgálat 18 hónapja alatt a vascularis események száma nem szignifikáns mértékben csökkent, azonban gyakoribbá váltak az életet veszélyeztető nagy vérzések, s ez nivellálta a kedvező hatást. Mivel a MATCH-populáció 70%-a diabetes mellitusban, 50%-a pedig kisérbetegségben szenvedett, lehetséges, hogy a későbbi kombinációs kezelési formák más stroke-populációban, illetve más kezelési időtartam mellett kedvezőbb eredményekhez fognak vezetni. A nemrég befejeződött CARESS vizsgálatban a napokkal korábban agyi tüneteket elszenvedett carotisszűkületes betegeken a clopidogrel-acetilszalicilsav kombináció szignifikánsan jobban csökkentette a szubklinikus microembolisatiók számát, mint az acetilszalicilsav monoterápia.

Dipiridamol-acetilszalicilsav terápia

Az elhúzódó felszívódású dipiridamol-acetilszalicilsav kombinált kezelés relatív rizikót mérséklő hatása nagyobb (37%), mint akár az önmagában alkalmazott acetilszalicilsav-kezelésé (18,1%), akár a dipiridamolkezelésé (16,3%), ezért ez a kombináció is választható elsőként.

Speciális megfontolások

A gastrointestinalis mellékhatások függnek az acetilszalicilsav dózistól; a kisebb adagok biztonságosabbak.

Nem tisztázott, mi a teendő azokkal, akik thrombocytaaggregáció-gátló kezelés mellett szenvednek el újabb vascularis eseményt. Náluk ismételten át kell gondolni a kockázati tényezőket és a stroke lehetséges okait. Ha ezeknél a betegeknél a szív nem emboliaforrás és újabb vascularis esemény jelentkezik, nincs értelme az anti-coaguláns kezelés beállításának.

Ajánlás

- Az ischaemiás stroke-ot és TIA-t követően a további vascularis események megelőzésére megfelelő thrombocytaaggregáció-gátló kezelés szükséges (I. szintű evidencia). Három kezelési lehetőség áll rendelkezésre, ezek mindegyike választható elsőként:
 - Kis vagy közepes dózisu acetilszalicilsav (50–325 mg) adandó a stroke ismétlődésének megelőzésére (I. szintű evidencia).
 - Alternatívaként az acetilszalicilsav (25 mg) és az elnyújtott felszívódású dipiridamol (200 mg) kombinációjának napi kétszeri adása is választható elsőként (I. szintű evidencia).
 - A további vascularis események megelőzésére a clo-

pidogrel kissé hatékonyabb, mint az acetilszalicilsav (I. szintű evidencia). A clopidogrel választható akár első készítményként is napi 75 mg-os adagban, úgy a nagy kockázatú betegeknél (III. szintű evidencia), mint akkor, ha a beteg nem tolerálja az acetilszalicilsavat és a dipiridamolt (IV. szintű evidencia).

- TIA vagy ischaemiás stroke és instabil angina vagy non-Q myocardialis infarktus egyidejű fennállásakor napi 75 mg clopidogrel és kis dózisú acetilszalicilsav kombinációja adandó (III. szintű evidencia).
- Ha egy betegnél thienopiridinszármazék adását kezdjük, clopidogrelt kapjon ticlopidin helyett, mivel kevesebb a mellékhatása (III. szintű evidencia).
- Azok a betegek, akik sem az acetilszalicilsavat, sem a thienopiridinszármazékot nem tolerálják, elnyújtott felszívódású dipiridamollal kezelhetők, napi 2×200 mg adagban (II. szintű evidencia) (1. ábra).

Antikoaguláns kezelés

Pitvarfibrilláció esetén az ismétlődő cardioembolisatio kivédésére a tartós kumarinkezelést (INR: 2,0–3,0) találták hatásosnak. Széles körben alkalmazzák mechanikus műbillentyű, myocardialis infarktus, cardiomyopathia, arrhythmia, reumás eredetű billentyűbetegség esetén is.

Atherothromboticus, illetve lacunaris ischaemiás stroke esetén az antikoaguláns kezelés általában nem indokolt. Az intracranialis nagyerek stenotizáló atherosclerosis esetében az antikoagulált betegeknél kevesebb szívinfarktus és stroke fordult elő, mint az acetilszalicilsavval kezeltéknél. Kis elemszámú vizsgálatban az a. basilaris dolichoectasiája esetében alkalmazott antikoaguláns terápia hatásosabbnak bizonyult az acetilszalicilsav szedésénél. Érfaldissectio során nincsenek megbízható adatok a tartós véralvadásgátlásról, jöllehet ez a

gyakorlat Európában széles körben elterjedt. Igazolt thrombophilia esetén, ischaemiás stroke-ot követően – amennyiben nem áll fenn kontraindikáció – tartós antikoaguláns terápia javasolt (a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság állásfoglalása alapján). Nyitott foramen ovale mellett stroke-ot elszenvedett betegek antikoaguláns terápiájával kapcsolatban nincsenek megbízható adatok.

Ajánlás

- *Per os* antikoaguláns terápia javasolt pitvarfibrillációval társuló stroke-ot követően (az INR célértéke 2,5; elfogadható: 2,0–3,0 között) (I. szintű evidencia). Antikoaguláns kezelés nem javasolt, ha a beteg gyakran el-esik, epilepsziás roszullétei vannak, súlyosan demens, illetve nem megfelelő a gyógyszereszedési együttműködése. Ebben az esetben thrombocytaaggregáció-gátló kezelés indokolt.
- A mechanikus műbillentyűvel élő betegek számára tartós antikoaguláns kezelés javasolt. Az INR 2,5–3,5 közötti vagy afölötti legyen (II. szintű evidencia). Az 5,0 fölötti INR-érték a magas vérzési kockázat miatt megengedhetetlen.
- Igazoltan cardioemboliás stroke esetén antikoaguláns kezelés szükséges, ha a stroke ismétlődésének nagy a kockázata. Az INR értéke 2,0–3,0 közé állítandó be (III. szintű evidencia).
- Ha a stroke oka nem cardiogen embolisatio volt, nincs szükség antikoaguláns kezelésre, kivéve néhány különleges állapotot, mint az aortaív-atheroma, az a. basilaris fusiformis aneurysmája vagy a nyaki artériák dissectiója (IV. szintű evidencia).
- Igazolt thrombophilia esetén, lezajlott ischaemiás stroke után tartós antikoaguláns kezelés indokolt (III. szintű evidencia).