

CSIBA LÁSZLÓ DR.

Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika, Debrecen

A POSZT-STROKE BETEGEK GONDOZÁSA

A STROKE A HARMADIK Vezető halálok Magyarországon. Kb. 18 ezer személy hal meg stroke következtében és az új megbetegedések száma évi 45-50 ezerre tehető. Mivel a stroke-ot a megbetegedettek jelentős része rokkantan éli túl ezért a stroke-ra fordított éves egészségügyi kiadások háromszor haladják meg a koronáriabetegek kezelésére fordított összeget. A stroke-kal kapcsolatos teendőket a betegség természetes lefolyásának megfelelően három csoportba oszthatjuk. Az elsődleges megelőzés, a kialakult stroke kezelése és a másodlagos megelőzés.

Kulcsszavak: stroke kezelése, elsődleges prevenció, másodlagos megelőzés, antihipertenzív és aggregációgátló-kezelés, antikoaguláció, egészségügyi kiadások

THE STROKE IS THIRD LEADING CAUSE OF DEATH AND THE FIRST AMONG THE DISEASES RESULTING IN DISABILITY (50.000 NEW STROKE IN HUNGARY). THE SECONDARY PREVENTION (TO PREVENT THE NEXT STROKE) IS OF OUTSTANDING IMPORTANCE, ESPECIALLY IN EARLY PHASE AFTER THE FIRST STROKE. BECAUSE, THE STROKE IS ONE CLINICAL FORM OF THE GENERALIZED ARTERIOSCLEROSIS THE RISK ESTIMATION AND THE COMPLEX FOLLOW UP (CARDIOLOGIST+NEUROLOGIST+ANGIOLOGIST) IS THE MOST OPTIMAL WAY OF CARE FOR REDUCING THE RISK OF THE NEXT VASCULAR EVENT. THE POST-STROKE CARE CONSISTS OF THE FOLLOWING THERAPEUTICAL INTERVENTIONS. 1. EVERY ISCHEMIC POST-STROKE PATIENT WITH NON-EMBOLIC STROKE SHOULD BE ON ANTI-PLATELET THERAPY AD INFINITUM. CLOPIDOGREL, ASPIRIN OR TRIFLUSAL COULD BE USED, BUT THE COMBINED ASPIRIN+EXTENDED RELEASE DIPYRIDAMOL (2x25/200) IS MORE EFFECTIVE THAN ASPIRIN ALONE. 2. THE ANTIHYPERTENSIVE THERAPY REDUCES THE RISK OF THE NEXT STROKE. THE ANTI-HYPERTENSIVE THERAPY MIGHT BE BENEFICIAL ALSO IN NORMOTENSIVES. ACE-INHIBITORS OR ACE INHIBITORS+DIURETICS ARE PREFERRED (ARB IN DIABETICS). THE PERINDOPRIL+INDAPAMIDE COMBINATION DECREASED SIGNIFICANTLY THE RISK OF THE NEXT STROKE IN POST-STROKE PATIENTS (ALSO IN NORMOTENSIVES). 3. STATIN IS RECOMMENDED FOR ISCHEMIC POST-STROKE PATIENTS. A RANDOMIZED PROSPECTIVE STUDY ON POST-STROKE PATIENTS CONFIRMED THE BENEFICIAL EFFECT OF ATORVASTATIN. NOT ONLY THE CHOLESTERIN BUT ALSO THE LDL-C AND OTHER COMPONENTS OF LIPID METABOLISM SHOULD BE TREATED. THE HIGHER THE VASCULAR RISK THE LOWER ARE THE TARGET VALUES. FIFTY PERCENT LDL-C REDUCTION IS EXPECTED IN HIGH RISK PATIENT. 4. POST-STROKE PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION OR WITH OTHER SOURCES OF EMBOLI SHOULD BE ANTICOAGULATED (INR 2-3). IF THE COMPLIANCE POOR, THE PATIENT SHOULD BE ON ASPIRIN+DIPYRIDAMOL THERAPY. 5. AFTER TIA OR MINOR STROKE IN PATIENTS WITH 70-99% INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS THE CAROTID RECONSTRUCTION IS RECOMMENDED. AT PRESENT ENDARTERECTOMY SHOULD BE PREFERRED. THE STENTING IS RECOMMENDED IN SPECIAL SUBGROUPS OF POST-STROKE PATIENTS (RESTENOSIS, SURGICALLY INACCESSIBLE, POST-IRRADIATION STENOSIS AND IN SOME CARDIOPULMONARY DISEASES).

Keywords: secondary stroke prevention, antihypertensive therapy, antiplatelet therapy, anticoagulation, carotid reconstruction

Noha vannak olyan speciális állapotok, amikor az elsődleges prevenció stádiumában levő beteget elsősorban a stroke kialakulása fenyegeti pl. carotis sztenózis, vagy pitvarfibrilláció, de az esetek döntő többségében helyesebb a primer vaszkuláris prevenció kifejezést használni, hiszen a rizikófaktorok eredményes befolyásával valamennyi (koronária, stroke, perifériás érbetegség) valószínűségét csökkentjük. A metabolikus konszenzus konferencia egyik

fő üzenete, hogy csak a rizikófaktorok/betegségek komplex kezelése csökkenti hatáson a szövődményeket.

Mivel a primer prevenció a vaszkuláris eseményt még nem szenvedett betegek csoportjával foglalkozik, ezért ez elsősorban háziorvosi, illetve erre specializálódott szakorvosi (diabetológus, hipertónológus, lipidológus) feladata.

A stroke-kal foglalkozó szakember ebbe a folyamatba az akut stroke kezelése kap-

csán lép be. A metabolikus konferencia speciális témaköre miatt az akut stroke kezelését csak nagy vonalakban tárgyaljuk. Az akut stroke-kal-kapcsolatban az elmúlt években négy evidencia kristályosodott ki.

→ A stroke osztályon a legjobb a javulás esélye.

→ A 4,5 órán belül kialakult stroke-ban a t-PA-val végzett intravénás trombolízis bizonyítottan hatásosabb, mint a nem specifikus terápia.

- ➔ Hatvan évnél fiatalabb betegekben a malignus media okklúzió esetében a specialis craniectomia kedvezően befolyásolja a kimenetelt.
- ➔ A 48 órán belül adott aspirin kismértékben, de szignifikánsan növeli a kedvező kimenetelt stroke esetén.

Az elmúlt évek legnagyobb áttörését azt jelentette, hogy az eddig 3 órában megszabott iszkémiás időablak 4,5 órára toldott ki az ECASS-3 vizsgálat alapján.

Felhívjuk a figyelmet arra, hogy a Magyarországon regisztrált t-PA készítmény jelenleg csak 3 órára van törzskönyvezve, tehát rutinszerű klinikai alkalmazása 3-4,5 óra között csak etikai engedély és a beteg beleegyezésének birtokában lehetséges. Azt is hangsúlyozni kell, hogy a 4,5 óra megnyúlt időablak ellenére annál nagyobb esélye van a betegnek a javulásra, illetve a tünetmentességre, minél hamarabb kezdjük el a kezelést. Míg 60 percen belüli kezelés esetén csupán 2 beteget kell kezelni ahhoz, hogy egyet tünetmentessé tegyünk 90 és 180 perc között már 9 kezelése szükséges ahhoz, hogy egy javuljon. Ezért ebben a konszenzus-anyagban is hangsúlyozzuk, hogy az éber tudatú, kardiorespiratoricusan stabil, akut stroke beteget azonnal képalkotó vizsgálatnak kell alávetni, melyvel eldől, hogy vérzése vagy iszkémiája van-e és ha egyéb kizáró tényező nincs akkor – neurológus vizsgálata és javaslata nyomán – a vénás trombolízist azonnal meg kell kezdeni. Noha nem tartozik szorosan a metabolikus konferencia tárgyköréhez, de megemlítendő, hogy a 6 órán belüli arteria cerebri media okklúzió intraarteriális trombolízissel is kezelhető illetve endovascularis beavatkozásokkal akár 8 órára is kitolható az embólia mechanikus eltávolításának időablaka. Akut stroke ilyen típusú ellátásának kiforrottságát jelzi, hogy újabb és újabb endovaskuláris eszközök jelennek meg, valamint az a tény is, hogy újabban az intravénás kezelést kombinálni próbálják (sikertelenség esetén) intraarteriális kezeléssel, illetve mechanikus embolus eltávolítással. Ezekkel kapcsolatos, evidenciákon nyugvó ajánlás azonban még nincs. A képet színesíti, hogy baziláris okklúzióban az időablak 12 órára is kinyúlik és a vénás kezelés éppen olyan hatásosnak bizonyult, mint az arteriális.

A POSZT-STROKE PREVENCIÓ

A stroke-ot szenvedett és túlélő betegek terápiás stratégiája az alábbi alapokon nyugszik:

- ➔ Lehetőleg minden iszkémiás post stroke beteg kapjon vértlemezekgátló kezelést.
- ➔ A hipertónia kezelésének alapvető az újabb stroke megelőzése szempontjából, a vérnyomáscsökkentő kezelé-

még normotenziósokban is mérlegeleendő.

- ➔ A legújabb vizsgálatok megerősítik a statin szükségességét.
- ➔ Kardiogén stroke esetében az antikoagulálás hatásosabb, mint a vértlemezekgátló kezelés.
- ➔ A minor stroke és TIA után az endarterektomia, carotis rekonstrukció mérlegeleendő, ha szignifikáns ipsilaterális szűkület van.

Noha több, nagylétszámú vizsgálatot végeztek az elmúlt időszakban poszt stroke betegekben (PROFESS, MATCH) a rutinszerű aspirin+clopidogrel kombináció nem ajánlott az iszkémiás poszt-stroke betegekben, ui. a kombinált kezelés kedvező hatását kompenzálja a megnövekedett vérzés gyakoriság. Az ESPRIT-vizsgálat tanulsága szerint azonban az aspirin+dipyridamol kezelés (2×25 mg aszpirin+2×200 mg elnyújtott hatású dipyridamol hatékonyabb, mint a magányos aszpirin.

Klinikai hatástalanság esetén felmerül a másik vértlemezekgátlóra való áttérés lehetősége, de ezt evidenciák nem támasztják alá. Úgy az aszpirinnek, mint a dipyridamolnak (fejfájás) illetve a clopidogrelnek lehetnek mellékhatásai, ezért a havi rendszerességű házi orvosi ellenőrzés mellett legalább 3-6 havonta neurológus is kontrollálja a poszt-stroke beteget.

Ajánlás:

- ➔ az iszkémiás stroke-ot és TIA-t követően, amennyiben antikoagulálás nem indokolt, a további vaszkuláris események megelőzésére trombocitaaggregáció-gátló kezelés szükséges (I, A);
- ➔ amennyiben lehetséges, kombináltan aszpirint és dipyridamolt (25/200 mg naponta 2×) vagy clopidogrelt (75 mg/nap) kell adni. Alternatív terápia-ként az önmagában adott aszpirin (100–325 mg/nap) vagy a triflusal jön szóba (I., A);
- ➔ az aszpirin és a clopidogrel kombinált terápia nem javasolt a közelmúltban iszkémiás stroke-on átesett személyek számára (növeli a vérzés veszélyét; azonban szóba jönnék specifikus indikációk esetén, mint pl. instabil angina, non-Q-hullám myocardialis infarktus vagy közelmúltban lezajlott sztentelés. Ilyenkor a kombinált kezelés az eseményt követő 9 hónapig tart (I., A);
- ➔ ASA-intolerancia, mellékhatás vagy klinikai hatástalanság esetén clopidogrel javasolt (I., A);
- ➔ ha egy betegnél tienopiridinszármazék adását kezdjük, clopidogrelt kapjon ticlodidin helyett, mivel kevesebb a mellékhatása (III.);
- ➔ azok a betegek, akik sem az acetilszalicilsavat, sem a tienopiridinszármazékot nem tolerálják, dipyridammal kezelhe-

tők, napi 2×200 mg adagban (II.).

Poszt-stroke állapotokban a vérnyomás kezelés kiemelkedő fontossága van. Figyelemre méltó a PROGRESS-vizsgálat eredménye (poszt-stroke betegekben perindopril illetve perindopril indapamid kombináció) amely következtetése az volt, hogy a perindopril+indapamid kombináció (a perindopril monoterápia nem!) szignifikánsan csökkentette az újabb stroke valószínűségét még a normotenziós betegekben is. Feltételezik, hogy ennek a kombinációnak a vérnyomáscsökkentő hatáson kívüli kedvező pleiotrop hatása is van. Ezen valamint a MOSES-vizsgálat tapasztalatai alapján a Magyar Stroke Társaság még normotenziós post stroke betegekben is javasolja az antihipertenzív kezelés mérlegelését (elsősorban ACE-gátló, vízhajtóval vagy anélkül, diabéteszesekben pedig ARB adása és szigorúbb célértékét <130/80 Hgmm).

A vérnyomáscsökkentő kiválasztásánál egyéb szempontokat is mérlegelni lehet pl. a kalciumantagonisták kedvezően befolyásolják az intima media vastagságot, ezért carotis stenosis betegekben ezen szerek adása is mérlegelhető.

Ajánlás:

- ➔ a stroke-ot követően kiemelten fontos a vérnyomás rendszeres ellenőrzése és a hipertónia kezelése; a legfontosabb – függetlenül a gyógyszercsoporttól – a vérnyomás csökkentése (I., A);
- ➔ az első választandó szer a vízhajtó, valamint az ACE-gátló. Nincs teljes konszenzus az először választandó szerek vonatkozásában. Akik nem tudják szedni az ACE-gátlókat, azokat angiotenzin-receptor-blokkolókkal kezeljük, különösen, ha diabétesz vagy balkamra-hipertrofia van jelen. Béta-receptor-blokkolók jönnek szóba coronariabetegségben vagy pangásos szívelégtelenség esetén. Az egyéb típusú vérnyomáscsökkentőkkel nem volt elegendő vizsgálat stroke szekunder prevencióban.

A közelmúltban befejeződött SPARCL-vizsgálat legfontosabb következtetése az volt, hogy 80 mg atorvastatin szignifikánsan csökkentette az újabb stroke rizikóját. A primér prevenció vizsgálatok hasonló tapasztalatai alapján úgy az Európai, mint a Magyar Stroke Társaság statin adását javasolja post stroke állapotokban. Szükség esetén nemcsak a szintézis, hanem a felszívódás befolyásolása révén. Ajánlott az LDL-C legalább 50%-os csökkentése és a koleszterin, illetve az egyéb lipidparaméterek befolyásolása is.

Nemcsak statinokkal kapcsolatban készült metaanalízis. Az egyik azt igazolta, hogy az összkoleszterinszint 6 mmol/l alá való csökkentése fibrátokkal, niacinnal vagy diétával szintén csökkenti a stroke kockázatát.

A közelmúlt több mint 160.000 beteg adatait összefoglaló metaanalízise alapján nemcsak az LDL-C, hanem a triglicerid csökkentésére és a HDL-C emelésére is kell törekedni a vérnyomáscsökkentő kezeléssel együtt.

A Magyar Stroke Társaság is hangsúlyozza annak fontosságát, hogy a lipid célértékeket a rizikó függvényében kell megszabni. Minél nagyobb a rizikó, annál alacsonyabb koleszterin, illetve LDL-C-értékeket kell elérni. A hazai klinikai vizsgálatok szerint sajnos csak a poszt-stroke betegek kis százalékában sikerül elérni a célértékeket. Amennyiben a felszívódás illetve a szintézis gátlásával sem sikerült eredményt elérni, akkor egyéb gyógyszerek bekapcsolása is szükséges, melyben a metabolikus konferencia ajánlása az irányadó.

Ajánlás

- ➔ Iszkémiás stroke és TIA után sztatint kell adni (I, B).
- ➔ Mivel a post-stroke beteg nagy kockázatú, a koleszterin célérték <3,5 mmol/l, az LDL-C <1,8 mmol/l legyen.
- ➔ A célérték mellett az LDL-C szint több mint 50 %-os csökkentése is cél.

A célérték elérésére statin, ezetimib, fibrát, nikotinsav, vagy nem kellő célérték elérése esetén a koleszterin felszívódást és szintézisét is gátló kombinációt kell alkalmazni.

A KARDIOGÉN STROKE

A stroke-ok kb. 15-20%-a kardiális eredetű. Ha egyértelmű emboliaforrás van, a beteget antikoagulálni kell. A stroke-ot követő antikoaguláns terápia kezdetének optimális időpontja vitatott. TIA, illetve minor stroke után elvileg azonnal lehet antikoaguláns kezelést indítani, kardiogén minor stroke után a 4. naptól ajánlott, mivel a hemorrhagiás transzformáció veszélye fenyeget az első 72 óra belül.

Major stroke-ot követően, ha a képző eljárás során kiterjedt lágyulás látható (az ACM területének több mint 1/3-a), kb. 4 hét várakozás ajánlott. A döntés mindig egyénre szabott legyen. Számos vizsgálat próbálta a kombinált vérlemezkegátló-kezelés hatásosságát bizonyítani, de az eddigi vizsgálatok egyértelműen az antikoagulálás előnye mellett szóltak. A kardiogén embólia forrás esetén néhány kivételt leszámítva (pl. mechanikus műbillentyű, reumás mitrális sztenózis: 2,5-3,5) a cél az INR 2-3 közti értékre való beállítása. Áttörést jelent a trombin-inhibitorokkal végzett vizsgálatok sikere (pl. dabigatran), amely

segíteni fogja a pitvarfibrilláló betegek megbízható kezelését. Ameddig ezek a szerek nem lesznek törzskönyvezve addig a hagyományos antikoagulánsokat kell alkalmazni, felhívva a figyelmet az ellenőrzés fontosságára és a diétás szempontokra. Ajánlás

- ➔ Per os antikoaguláció indikált (INR 2,0-3,0) nem valvularis PF-fel összefüggő iszkémiás stroke után (I., A).
- ➔ Az orális antikoagulálás nem ajánlott az olyan betegeknek, akik gyakran elesnek, rossz az együttműködésük (demensek, a hozzátartozó nem biztosítja a pontos gyógyszerelést), a hemosztázis vizsgálat nem megoldható, nem kontrollált epilepsziában szenvednek, valamint azoknak, akiknek gasztrointesztinális vérzésük volt (III., C); ebben az esetben trombocitaaggregáció-gátló kezelés indokolt.
- ➔ Ha az orális antikoagulálás kontraindikált, alacsony dózisu aszpirin és dipyridamol kombinált adása szükséges (IV., GCP).
- ➔ Az idős kor önmagában nem kontraindikálja az orális antikoagulálást (I., A);
- ➔ Azok számára, akiknek PF-hez nem köthető cardioembóliás stroke-ja zajlott, antikoagulálás ajánlott (INR 2,0-3,0), ha a stroke-ismétlődés kockázata nagy (III., C);
- ➔ Nem kardioembóliás iszkémiás stroke után rutinszerű antikoaguláció nem javasolt, (IV., GCP);
- ➔ Mechanikus műbillentyűvel élő betegek számára tartós antikoaguláns kezelés javasolt; az INR 2,5-3,5 közötti legyen (II.);
- ➔ Igazolt trombofilia esetén, lezajlott ischaemiás stroke után tartós antikoaguláns kezelés indokolt (III.).

CAROTIS REKONSTRUKCIÓ

Minor stroke vagy TIA után, ha a stenosis meghaladja a 70%-ot, de okklúzió nincs (occlusiót nem operálunk!) a carotis rekonstrukció mérlegelendő. (Felhívjuk a figyelmet, hogy a klinikailag tünetmentes, de CT-vel vagy RII-vel igazolt ipsilaterális territoriális stroke szintén post stroke állapotnak tekintendő!). A közelmúltban közzétett megfigyelés szerint a carotis rekonstrukciót minél hamarabb el kell végezni. Ha két héten belül történik a carotis rekonstrukció akkor az 5 éves stroke rizikót 20, ha a 2-4 hét között akkor már csak 10%-al csökkentjük, 12 hét után pedig már nem szignifikáns a rizikócsökkenés a nem ope-

rált betegekhez képest. A sztentelés és endarterectomiát összehasonlító vizsgálatok tanulsága szerint néhány kivételtől eltekintve (resztenózis, poszt-irradiációs sztenózis, illetve sebészileg nem hozzáférhető sztenózis igen súlyos kardiopulmonális állapot) az endarterectomiát kell preferálni a carotis stenttel szemben.

Ajánlások

- ➔ Carotisendarterectomia (CEA) mérlegelendő 70-99%-os sztenózis esetén (I., A);
- ➔ A CEA az utolsó iszkémiás esemény után minél hamarabb elvégzendő, ideális esetben 2 héten belül (II., B);
- ➔ A CEA nem ajánlott 50%-nál kisebb sztenózis esetén (I., A);
- ➔ A betegeknek a műtét előtt és után trombocitaaggregáció-gátló szert kell szedniük (I., A);
- ➔ A carotis perkután transluminális angioplasztika és/vagy sztentelés (CAS) csak egyes válogatott betegek esetében ajánlott (I., A); a betegeknek közvetlenül a beavatkozás előtt és a sztentelést követően legalább 1 hónapig clopidogrel és aszpirin kombinált szedése ajánlott (IV., GCP);
- ➔ A carotis rekonstrukció átesett beteget a neurológus és a beavatkozást végző orvos is ellenőrizze.

ÖSSZEGEZVE

A poszt-stroke betegek gondozása házi orvos és neurológus együttes feladata. Legalább havi egyszer a gondozási füzettel a házi orvosnál megjelenő stroke beteget 3-6 havonta neurológus is lássa. A neurológiai státus, a laborparaméterek mellett még a klinikailag tünetmentes vagy változatlan állapot mellett is indokolt lehet az újabb CT elvégzése, amely új, de klinikailag néma infarktuskok esetén terápia módosítást tehet szükségessé. Fontos az egyéb stroke szövődmények kezelése is, pl. poszt-stroke depresszió, spaszticitás és a poszt-stroke fájdalom. Antidepresszáns és antispasztikus szereket kell alkalmazni (pl. zomrelaxansok, botox). A metabolikus konferencia szellemének megfelelően a Magyar Stroke Társaság azt javasolja, hogy a koronária, perifériás érbetegség és a poszt-stroke betegek optimális szekunder prevenciója olyan komplex vaszkuláris gondozó központokban lenne optimális (a nagy megyei és fővárosi kórházakhoz integrálva), ahol a felsorolt betegeket komplex módon gondozza kardiológus, neurológus és angiológus.

IRODALOM

1. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for Management of Ischaemic Stroke

and Transient Ischaemic Attack. 2008. Cerebrovasc. Dis. 2008;268:311-337.

2. Az ischaemiás stroke és transziens ischaemiás attack ellátásának szakmai irányelvei. 2008. A European Stroke Organisation (ESO) Végrehajtó

Bizottsága és az ESO Szerző Bizottsága által készített szakmai irányelvek magyar fordítása: http://www.stroketars.hu/docview.aspx?r_id=3136393035&web_id=&mode=1

3. e. Útmutató: A Magyar Stroke Társaság ajánlása. Medition Kiadó. 2009.