

MÁSODLAGOS STROKE PREVENCIÓ

Részletek a Magyar Stroke Társaság vezetőségi tagjai által készített és az Eü. Minisztériumnak benyújtott 2007. évi protokollból

Csiba László dr.¹,
Bereczki Dániel dr.²,
Diószeghy Péter dr.³,
Fekete István dr.¹,
Horváth Sándor dr.⁴,
Szapáry László dr.⁵

¹DEOEC, Neurológiai Klinika, Debrecen;

²Semmelweis Egyetem,
Neurológiai Klinika, Budapest;

³Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei
Jósa András Kórház, Neurológiai,
Nyíregyháza,

⁴Pest Megyei Flór Ferenc Kórház,
Neurológiai Osztály, Kerepestarcsa;

⁵Pécsi Tudományegyetem,
Neurológiai Klinika, Pécs

Az első stroke-ot követő korai időszakban az újabb stroke valószínűsége igen nagy, legmagasabb az első évben: 10–12%, 2–5 éven belül 5–8%, 5 éven túl 30–40%. Három hónapon belül minden tizedik betegnek újabb stroke-ja lesz. A legmagasabb ismétlődési rizikóval ateroszklerotikus stroke esetén kell számolni, a kardiogén stroke esetén ez az érték közepes, míg agyi kisérbetegség esetén a legalacsonyabb. Az agyérbetegséghez társuló rizikófaktorok jelentősen növelik az ismétlődés kockázatát. A stroke-on átesett férfiak 22%-a, a nők 25%-a 1 éven belül meghal. Az ismételt agyi vaszkuláris események fokozzák a vaszkuláris demencia kockázatát. Az agyérbetegek-nél nagyobb az ismételt stroke elszívódásának az esélye, mint egyéb vaszkuláris szövődmények (akut miokardiális infarktus [AMI], perifériás érbetegség) kialakulása. Az előzőek miatt igen fontos a stroke után hatékony másodlagos megelőzést alkalmazni. A cikk a Magyar Stroke Társaság 2007-es ajánlásából a trombocitaaggregáció-gátló és antikoaguláns kezelésre vonatkozó legfontosabb másodlagos prevenciók javaslatokat foglalja össze.

VÉRLEMEZKEGÁTLÓK SZEREPE A SZEKUNDER PREVENCIÓBAN

A másodlagos prevenció során az antiaggregációs kezelés nagyon fontos. Az elmúlt években számos, eltérő hatásmechanizmusú, a vérlemezkék funkcióját egyre hatékonyabban gátló gyógyszer került kifejlesztésre. A legrégebben és leggyakrabban használt gyógyszer az acetilszalicilsav (ASA), amely irreverzibilisen gátolja a ciklooxygenáz (COX) enzimet. Az új trombocitaellenes szerek hatásmechanizmusa eltér az ASA-étól. A thienopyridinek csoportjába tartozó ticlopidin és clopidogrel, – amelyeket a prevencióban ma már szintén rutinszerűen használunk – adenosin-difoszfát-(ADP) receptor-anta-

gonisták, ezáltal a trombocitaaggregáció komplex folyamatába avatkoznak bele. Rendelkezésünkre állnak kombinált támadáspontú készítmények is. Számos, nagy nemzetközi tanulmány alapján az új gyógyszerek preventív hatása felülmúlja az ASA hatékonyságát. A stroke-ot követő hosszú távú antiaggregációs kezelés két és fél éves követési periódus alatt kb. 25%-kal csökkenti a nem fatális kimenetű stroke, és 36%-kal a súlyos vaszkuláris események számát.

ACETILSZALICILSAV

Az Antiplatelet Trialists' Collaboration által 1994-ben végzett nagy metaanalízis 73.247, fokozott vaszkuláris rizikójú beteg tartós trombocitaaggregáció-gátló kezelésének ki-

menetelét értékelte. Az AMI, a vaszkuláris halálozás és a stroke együttes előfordulása összességében 27%-kal, a korábban stroke-ot elszenvedett betegeknél 22%-kal csökkent. Egy *svéd tanulmányban* kis dózisú (75 mg/nap) ASA szignifikánsan csökkentette mind a stroke, mind az AMI, mind a vaszkuláris halálozás ismétlődését. A Dutch TIA Trial-ben szignifikáns effektust észleltek mind 30 mg, mind 273 mg ASA adásakor. Fenti tanulmányok mellett több vizsgálat adatai is alátámasztják, hogy a rizikócsökkenésben nincs szignifikáns különbség a kis és nagy dózisú ASA-val kezelt betegek között, ugyanakkor a kis dózisú ASA kevésbé gasztrotoxikus.

LASSÚ FELSZÍVÓDÁSÚ DIPYRIDAMOL

A *lassú felszívódású dipyridamol (200 mg) +aszpirin (25 mg) kombináció* jobban csökkentette az újabb stroke bekövetkeztét, mint az aszpirin-monoterápia. A dipyridamol szintén csökkenti a vérlemezke kicsapódását, növelve a c-AMP és a c-GMP szintjét. Fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a dipyridammal kapcsolatban félreértések vannak. Az AHA (American Heart Association) nem ajánlja a dipyridamol használatát krónikus stabil anginában. Azonban hangsúlyozni kell, hogy ez a rövid hatású dipyridamolra vonatkozik, *míg az elnyújtott hatású dipyridamol nem növeli a kardiális események számát* olyan személyekben, akiknek előzőleg koronáriabetegségük volt.

TICLOPIDIN ÉS A CLOPIDOGREL

A *ticlopidin és a clopidogrel* a thienopyridinek közé tartozik, hatásuk az ADP-mediálta vérlemezkegátlás. A ticlopidin alkalmazását korlátozza, hogy adása első néhány hónapjában granulocytopenia alakulhat ki, ezért a rendszeres vérképpenőrzés a kezelés első időszakában mindenképpen indokolt. A clopidogrel antitrombotikus hatékonyságát a CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) vizsgálatban értékelték. A vizsgált 19.185 beteg 36 hónapos követése során, napi 75 mg clopidogrel versus 325 mg ASA direkt összehasonlításában, a kombinált végpontokban a clopidogrel szignifikáns, 8,7%-os relatív rizikócsökkenést eredményezett az ASA-hoz képest, emellett kiemelkedően magas volt az akut kardiális

eseményeket megelőző hatása. Az alcsoportanalízisek alapján a clopidogrel különösen hatékony azon betegeknél, akiknél a közelmúltban iszkémiás stroke vagy AMI zajlott le, diabéteszesek, vagy koronária-revaszkularizációjuk volt.

KOMBINÁLT TROMBOCITA- AGGREGÁCIÓ-GÁTLÁS

Az ASA+clopidogrel kombinációját több, elsősorban kardiológiai jellegű tanulmány vizsgálta. A legnagyobb, CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) vizsgálatban 12.000, akut koronária szindrómás beteg esetében a clopidogrel+ASA kombináció szignifikánsan csökkentette a vaszkuláris események, elsősorban a miokardiális infarktus rizikóját. E vizsgálatot követően végezték el a MATCH-tanulmányt (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients), amely napi 75 mg ASA+75 mg clopidogrel hatását hasonlította össze 75 mg ASA-monoterápiával 18 hónapos vizsgálati idő alatt, már ismert agyérbetegeken. A primer vaszkuláris végpontok tekintetében a vizsgálat végére nem sikerült igazolni a kombinált kezelés előnyét, ugyanis ebben a betegcsoportban a nagyobb vérzések száma szignifikánsan növekedett. Mindezek alapján a clopidogrel+ASA kombinált kezelés jól alkalmazható *akut koronáriabetegségben*, de a stroke szekunder prevenciójában helye egyelőre nem tisztázott. Figyelemre méltó, hogy a CARESS-vizsgálatban a clopidogrel+aszpirin kombináció a rövid ideig tartó kezelés alatt szignifikánsan csökkentette az embóliaforrásból történő mikroembolizáció mértékét. Ez a vizsgálat azonban mindössze 100 beteget involvált, ezért klinikai relevanciája egyelőre nincs.

AJÁNLÁS

Az iszkémiás stroke-ot és TIA-t követően a további vaszkuláris események megelőzésére megfelelő trombocitaaggregáció-gátló kezelés szükséges (I. szintű evidencia). Az alábbi három kezelési forma közül bármelyikkel lehet kezdeni (II. szintű evidencia):

- acetilszalicilsav (ASA) 100–325 mg/nap,
- ASA és elnyújtott hatású dipyridamol 25/200 mg naponta 2× (a közelmúltban lezajlott ESPRIT-vizsgálat az aszpirin – „extended release” dipyridamol szignifi-

kánsan kedvezőbb preventív hatását igazolta az ASA-monoterápiával szemben. (Az ASA+„extended release” dipyridamol-kezeltek között gyakoribb a fejfájás.)

- Clopidogrel 75 mg/nap. (A clopidogrel mellékhatás-profilja kedvezőbb, mint a ticlopidiné.)

ASA-hoz viszonyítva:

- ASA+elnyújtott felszabadulású dipyridamol kombináció hatékonyabb, mint az aszpirin-monoterápia (II. szintű evidencia).
- Mind az ASA+elnyújtott felszabadulású dipyridamol kombináció, mind a clopidogrel biztonságos.
- ASA-intolarenia, -mellékhatás vagy klinikai hatástalanság esetén clopidogrel javasolt,
- ASA+clopidogrel kombinált adása növeli a vérzés veszélyét, ezért rutinszerűen nem ajánlott poststroke- és TIA-betegeknek, hosszú távú prevenció céljára (III. szintű evidencia). TIA vagy iszkémiás stroke és instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus egyidejű fennállásakor napi 75 mg clopidogrel és kis dózisú acetilszalicilsav kombinációja adandó (III. szintű evidencia).
- Ha egy betegnél thienopyridinszármazék adását kezdjük, clopidogrelt kapjon ticlopidin helyett, mivel kevesebb a mellékhatása (III. szintű evidencia).
- Azok a betegek, akik sem az acetilszalicilsavat, sem a thienopyridinszármazékot nem tolerálják, dipyridamollal kezelhetők, napi 2×200 mg adagban (II. szintű evidencia).

AZ ANTIKOAGULÁNS KEZELÉS SZEREPE A SZEKUNDER PREVENCIÓBAN

Az összes iszkémiás stroke mintegy 20%-a kardiogén eredetű, az esetek többségében *pitvarfibrilláció* (PF) áll a háttérben. A pitvarfibrilláció a 60 év feletti populáció 2-4%-át, a 80 év feletti 10%-át érinti, az iszkémiás stroke rizikóját kb. 4-5-szörösére növeli. Tanulmányok alapján mind a paroxizmális pitvarfibrilláció (7 napon belül megszűnik), mind a krónikus pitvarfibrilláció esetén közel azonos stroke-rizikóval lehet számolni. Pitvarfibrilláló betegek esetén az embolizáció esélyét a társuló vaszkuláris rizikófaktorok növelik. A jelenleg érvényes irányelvek alapján a kardiogén stroke után a beteget antikoagulálni

kell. Az optimális INR-tartomány: 2,0–3,0. INR 2,0 alatti antikoaguláció nem effektív, a >2 INR megnöveli a vérzéses szövődmény valószínűségét. (Orális antikoaguláns terápia nem tanácsolt azoknál a betegeknél, akik gyakran elesnek, epilepsziás rohamaik vannak, súlyos demenciában szenvednek, vagy korábbi gasztrointesztinális vérzés ismétlődésének veszélye fennáll. Ezek fennállása esetén a beteg vérlemezkegátló kezelésben részesüljön.)

A jól körülhatárolt irányelvek ellenére a napi gyakorlatban az antikoaguláns kezelésre indikált pitvarfibrilláló betegek csak mintegy 50-60%-a kap ilyen terápiát, és a kezelt betegeknek csak fele éri el a cél-INR-tartományt. Az antikoagulálás mellett újabban vizsgált kérdés, hogy a sinusritmus konverziója csökkenti-e az embolizáció rizikóját? Négy vizsgálat értékelte, hogy frekvencia- vagy ritmuskontroll-terápiával érhető-e el hatékonyabb embóliavédelem. Az eredmények alapján pitvarfibrilláló betegek adekvát frekvencia-kontrollja antikoaguláns kezeléssel kombinálva ugyanolyan effektív, mint a ritmuskontroll+antikoaguláns kezelés, nem indokolt tehát minden esetben a sinusritmus visszaállítása törekedni.

MIOKARDIÁLIS INFARKTUS

Miokardiális infarktus akut fázisát követően a stroke éves rizikója 1-2%. A kardioembolizáció hátterét muralis thrombusképződés, hypo- vagy akinetikus régiók, kamrai aneurizmaképződés adják. Miokardiális infarktust túléltek betegek tartós antikoagulálása a stroke abszolút rizikóját évente 1%-kal csökkenti, ugyanakkor növeli a vérzéses stroke veszélyét. Nem szelektált MI-betegcsoporton a tartós antikoagulálás előnye minimális. Tartós antikoaguláns kezelés csak fokozott rizikójú betegeknél indokolt: kamrai thrombus, akinetikus area, 30% alatti ejekciós frakció fennállásakor.

CARDIOMYOPATHIA

Kardiális embolizáció esetén, ha sinusritmus van és stroke alakul ki, a cardiomyopathia a leggyakoribb ok.

Dilatatív cardiomyopathia esetén 30-50%-ban van bal kamrai thrombus, antikoagulálás nélkül az éves stroke-rizikó 3-5%.

Negatív tényezők:

- alacsony kardiális output,



- falmozgás-rendellenesség, PF, vagy koagulációs zavar.

Bár nincs nagyszámú, randomizált vizsgálat, de ajánlott az antikoagulálás, az INR 2,0–3,0 értékét célozva,

- ha a beteg magas rizikójú – beleértve, ha az ejekciós frakció <35%,
- vagy kamrai trombus,
- vagy tromboembóliás előzmény van.

BILLENTYŰBETEGSÉGEK

Reumás eredetű mitralis stenosis nagy embóliarizikót jelent, a szisztémás embólia évente 2-5%.

A veszély növekszik:

- ha PF áll fenn,
- megnagyobbodott a bal pitvar,
- alacsony az ejekciós frakció és idős a beteg.

Ha mitralis stenosis és PF is van, a stroke vagy szisztémás embolizáció veszélye 17-szeres:

- ha mitralis stenosis van, és a bal pitvar >5,5 cm, akkor antikoaguláljunk. A hosszú távú antikoagulálás során az INR 2,5 legyen.
- Akkor is antikoaguláljunk, ha a reumás eredetű mitralis stenosis pitvarfibrillációval szövődik, vagy korábbi tromboembóliás esemény szerepel a kórtörténetben.
- Ha jó antikoagulálás ellenére (INR 2,0–3,0) újabb tromboembóliás esemény jelentkezik, kiegészíthetjük a kezelést vérlemezkegátlóval.

MITRALIS PROLAPSUS

A nők 6%-ában, a férfiak 4%-ában fordul elő. Általában nem rizikófaktor, kivéve, ha myxomas eltérés is van.

Antitrombotikus kezelés általában nem szükséges, de ha

- más nem magyarázza a stroke-ot, adjunk 100 mg ASA-t,
- antikoaguláns adása csak akkor jön szóba, ha szisztémás embolizáció vagy stroke/TIA fordul elő az ASA mellett, és más etiológiai magyarázat nincs.

MŰBILLENTYŰK

Általában fokozott stroke-veszélyt jelentenek:

- mitralis műbillentyű nagyobb stroke-kockázatot jelent, mint az aorta-műbillentyű,
- mechanikus billentyű nagyobb kockázatot jelent, mint a biobillentyű.

Hosszú távú antikoaguláció szükséges:

- ha aorta-műbillentyű sinusritmussal társul, akkor INR 2,0–3,0,
- ha mitralis műbillentyű sinusritmussal társul, akkor INR 2,5–3,5.

Adekvát antikoagulálás ellenére is a betegek 4%-a szenvedhet el embolizációs eseményt, ilyenkor kiegészítő antiaggregációs (kis dózisú ASA) kezelés javasolható. Azok a betegek, akik természetes anyagból készült műbillentyűvel rendelkeznek, csak az első három hónapban igényelnek antikoaguláns kezelést, ezt követően az ASA elegendő.

SZÍVINFARKTUS UTÁNI ÁLLAPOT

AMI után az első évben 1% a stroke kockázata, főleg az első héten/hónapban.

A veszély különösen nagy

- transmuralis anterior MI,
- szívcsúcsi vagy bal kamrai trombus, PF, krónikus szívelégtelenség esetén, és akkor, ha az ejekciós frakció <35%.

Ha bármelyik a fentiek közül fennáll, antikoagulálni kell 3-6 hónapig (INR 2,0–3,0).

Akinél ezt követően nincs indok antikoagulálásra, azoknál vérlemezkegátlás elegendő.

AORTAÍV ATHEROMA

Ha 4 mm-nél vastagabb, 3-9-szeresére nő a stroke rizikója, különösen akkor, ha az atheroma mobilis, és nem meszes. Idősebb korban a kriptogen stroke gyakori oka, ritka 50 évnél fiatalabbakban. Aortaív-atheromából származó embolizáció viszonylag gyakori koronária-katéterezés és nyitott szívűműtét során. Megfigyelések szerint olyan atheromában, amely vastagabb mint 4 mm és mobilis, az embóliás esemény és a halálozás megelőzésére az antikoaguláns kezelés jobb, mint a trombocitaaggregáció-gátlás.

PITVARI FORAMEN OVALE

Kontrasztos echokardiográfiával vagy transcranialis Doppler-vizsgálattal a normálpopuláció mintegy 20%-ában kimutatható. Fiatalkori stroke-ok esetén előfordulása a 40%-ot is eléri. A vénás rendszerből eredő tromboembólia bal szívfélbe jutása révén eredményezhet stroke-ot, ennek rizikója kicsi (1%/év).

Az ún. komplex PFO (nagy kiterjedésű PFO és pitvari septumaneurizma kombinációja) esetén az embólia rizikója megnő, tartós antikoagulálás csak ilyen esetben, illetve társuló ritmuszavar, mélyvénás trombózis ese-



tén javasolt, egyébként elegendő az antiaggregációs terápia. A nyitott foramen ovale zárása sikeresen megelőzi az új neurológiai eseményeket, ezenkívül biztonságos és minimálisan invazív. Továbbra is kérdés azonban, vajon az agresszív antikoaguláns vagy a sebészi kezelés az optimális-e komplex PFO esetén.

A HOSSZÚ TÁVÚ ANTIKOAGULÁLÁS VESZÉLYEI

- A vérzésveszély megnő, ha a beteg hipertóniás, májbeteg, vagy alkoholist. Az antikoaguláns és a vérlemezkegátlás kombinációja szintén megnöveli a vérzés kockázatát. Ha az antikoagulált beteg INR értéke 2,5 és 4,5 között van, a vérzés veszélye 7-10-szeres.
- Fokozott a vérzésveszély, ha gradiens echo-MRI mikrovérzéseket igazol az agyállományban, illetve, ha a betegnek kifejezett leukoaraiosisa van.
- Az antikoaguláns okozta vérzés nőhet a stroke-ot követő első 12-24 órában, és ha a vérzés multifokális, elérheti az 50%-os mortalitást is.
- *Nem kardioembóliás eredetű stroke után nem indokolt a rutinszerű antikoaguláns kezelés. A tartós antikoagulálást az elérhető nyereség-kockázatot veszteség analízisével mérlegeljük.*

Nagyfokú óvatosság szükséges, ha egyidejűleg epilepszia, demencia, gasztrointesztinális vérzéshajlam áll fenn. Kockázatos az antikoagulálás gyakran eleső betegnél, előrehaladott agyi kisérbetegség vagy hiányos labor-

kontroll (rossz beteg-compliance) esetén. A K-vitamin-antagonista antikoaguláns kezelés fő korlátja a szűk terápiás tartomány, a laborkontroll igénye, a túlادagolás veszélye, a terápiás aktivitást befolyásoló, fokozott K-vitamin-bevitelt jelentő diéta, illetve más gyógyszerrel való interakciók.

AJÁNLÁS

- Tartós *per os* antikoaguláns terápia javasolt pitvarfibrillációval társuló stroke-ot követően (az INR célértéke 2,5; elfogadható: 2,0–3,0 között) (I. szintű evidencia).
- Egyéb kardioembóliás stroke esetén gondosan mérlegeljük az újabb embolizáció, illetve a tartós antikoaguláns kezelés veszélyét.
- Antikoaguláns kezelés nem javasolt, ha a beteg gyakran elesik, epilepsziás rosszullétei vannak, súlyosan demens, illetve nem megfelelő a beteg gyógyszereszedési együttműködése. Ebben az esetben trombocitaaggregáció-gátló kezelés indokolt.
- A mechanikus műbillentyűvel élő betegek számára tartós antikoaguláns kezelés javasolt. Az INR 2,5–3,5 közötti legyen (II. szintű evidencia).
- Ha a stroke oka nem kardiogén embolizáció volt, nincs szükség antikoaguláns kezelésre, kivéve néhány különleges állapotot, mint az aortaív-atheroma, az a. basilaris fusiformis aneurizmája, vagy a nyaki artériák disszekciója (IV. szintű evidencia).
- Igazolt thrombophilia esetén, lezajlott iszkémiás stroke után tartós antikoaguláns kezelés indokolt (III. szintű evidencia).