

SRČNO-ŽILNO TVEGANJE PRI BOLNIKU PO MOŽGANSKI KAPI

CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS AFTER STROKE

AVTOR / AUTHOR:

Jurij Hanžel, štud. med.^{1*}

Žiga Piletič, dr. med.^{1*}

prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med.¹

¹ Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta
7, 1525 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: miso.sabovic@kclj.si

*Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

1 UVOD

Ateroskleroza s svojimi zapleti je vodilni vzrok smrti v razvitem svetu (1). Je sistemska bolezen velikih in srednje velikih arterij. Dejavniki tveganja za njen razvoj in napredovanje so dobro znani, vendar je njihov vpliv na po-

POVZETEK

Ateroskleroza je s svojimi zapleti vodilni vzrok smrti v razvitem svetu. Za srčno-žilne dogodke so najbolj ogroženi bolniki s prizadetostjo več arterijskih povirij in tisti, ki so srčno-žilni dogodek že doživeli. Za preprečevanje ponovnih dogodkov je ključnega pomena učinkovita sekundarna preventiva. Ta pri bolnikih po možganski kapi vključuje zdravljenje hipertenzije, hiperlipidemije in antiagregacijsko zdravljenje. Najpomembnejši dejavnik tveganja je hipertenzija. Ni pomembno, katero zdravilo uporabimo za doseganje ciljne vrednosti krvnega tlaka 140/90 mmHg. Za zdravljenje dislipidemije so priporočeni statini, ciljna vrednost lipoproteina majhne gostote (LDL) je manj kot 1,8 mmol/l. Izmed antiagregacijskih zdravil je najučinkovitejša kombinacija aspirina in dipiridamola. Za uspeh sekundarne preventive je nujno njeno dosledno izvajanje, kar zahteva dobro sodelovanje med bolnikom, farmacevtom in zdravnikom.

KLJUČNE BESEDE:

možganska kap, srčno-žilne bolezni, sekundarna preventiva, zdravila, dejavniki tveganja

ABSTRACT

Atherosclerosis with its complications is the leading cause of death in the developed world. At the highest risk for a cardiovascular event are those patients with more than one arterial bed affected and those after a cardiovascular event. To prevent recurrences of cardiovascular events, secondary prevention is of great importance. In patients after stroke it includes treatment of hypertension, hyperlipidemia and antiplatelet treatment. The most important risk factor is hypertension. The type of antihypertensive drug we use to achieve target values of blood pressure 140/90 is not important. Statins are the drugs of choice in treatment of dyslipidemia. Target values of low-density lipoprotein (LDL) are below 1,8 mmol/l. Among antiplatelet agents the combination of aspirin and dypiridamole was proven to be the most effective. For successful secondary prevention it is of great importance for it to be well managed which demands good cooperation between the patient, pharmacist and physician.

KEY WORDS:

stroke, cardiovascular disease, secondary prevention, drugs, risk factors

samezna arterijska povirja različen (2). Po podatkih mednarodnega populacijskega registra REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) je pri skoraj četrtini vseh bolnikov s simptomatsko srčno-žilno boleznijo prizadeto več kot eno arterijsko povirje, najpogosteje koronarne in možganske arterije (3). Tveganje za smrt zaradi srčno-žilnih vzrokov narašča s številom prizadetih arterijskih povirij. Ob tem, da so bili bolniki ustrezno zdravljeni, se je v prvih dveh letih opazovanja pri 5,9 % ponovila možganska kap, do miokardnega infarkta je prišlo v 2,2 %, 4,5 % bolnikov pa je umrlo zaradi srčno-žilnih vzrokov (4). Sklepamo, da bi bile te številke pomembno večje, če bolniki ne bi bili ustrezno zdravljeni. Tudi v tej raziskavi se je izkazalo, da so se navedeni srčno-žilni dogodki pogosteje pojavljali v skupini bolnikov, ki so imeli prisotno manifestno aterosklerozo v več arterijskih povirjih. Tako je bila srčno-žilna smrtnost v skupini s prizadetostjo več povirij kar približno dvakrat večja (8,4 %). V registru ugotavljajo, da ti bolniki pogosto niso ustrezno zdravljeni in ne dosegajo ciljnih vrednosti za obvladovanje posameznih dejavnikov tveganja (3). Predvidevamo lahko tudi, da bi s še boljšim zdravljenjem in nadzorom nad dejavniki tveganja navedene zaplete še dodatno zmanjšali pri vseh bolnikih, ne glede na število prizadetih povirij. Kljub skupnim dejavnikom tveganja se priporočila za sekundarno preventivo možganske kapi ter drugih srčno-žilnih bolezni med seboj nekoliko razlikujejo (2). V prispevku predstavljamo trenutno veljavna priporočila za sekundarno preventivo po možganski kapi s farmakološkimi sredstvi in izpostavljammo razlike v primerjavi s preventivo drugih srčno-žilnih bolezni. Opirali smo se na zadnje evropske smernice za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov (5), ameriške smernice za preprečevanje možganske kapi (6) ter zadnje evropske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije (7). Osnova priporočil so multicentrične velike randomizirane raziskave, kjer so dokazi prepričljivi, v nekaterih primerih, kjer tako kakovostnih raziskav ni, pa velja konsenzualno mnenje strokovnjakov. Smernice so za lečeče zdravnike pomembno vodilo pri klinični praksi, potrebno pa se je zavedati, da vsakega bolnika obravnavamo individualno.

2 ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Arterijska hipertenzija je najpomembnejši dejavnik tveganja za pojav možganske kapi (8,9). Zdravljenje hipertenzije po-

membno zmanjša verjetnost za ponovno možgansko kap (10). Enako kot pri večini bolnikov je tudi po možganski kapi ciljna vrednost krvnega tlaka pod 140/90 mmHg (7). Po možganski kapi je potrebno zdraviti bolnike s tlakom, višjim od ciljne vrednosti, trenutno pa ni dokazov, da bi bilo potrebno zdraviti tudi tiste s sistolnim tlakom med 130 in 139 mmHg ter diastolnim med 85 in 89 mmHg. Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo karotidnih arterij je krvni tlak potrebno znižati počasneje in pazljivo. Ta priporočila ne temeljijo na dokazih iz raziskav, temveč na kliničnih izkušnjah.

Zdravila prvega izbora za zdravljenje hipertenzije so: inhibitorji angiotenzin-konvertaze (ACE) in antagonisti angiotenzinskih receptorjev, kalcijevi antagonisti, diuretiki in beta blokatorji (7). Pomembno je poudariti, da je za uspeano preventivo nadaljnjih možganskih kapi pomembno znižanje krvnega tlaka samo po sebi, neodvisno od izbranega zdravila (11). Dosedaj niso ugotovili, da obstaja morebitna razlika med različnimi antihipertenzivi v preprečevanju posameznih srčno-žilnih zapletov (7). Torej se načeloma lahko odločimo za kateri koli antihipertenziv, vendar se v klinični praksi zdravniki v veliki večini odločijo za zdravljenje z ACE-inhibitorji in nato s kalcijevimi antagonisti. Odločanje je praviloma individualizirano. Pri večini bolnikov je za doseganje ciljnih vrednosti treba uporabiti dve ali včasih celo več zdravil. V klinični praksi to pomeni, da je tretji antihipertenziv, ki ga damo bolniku s še vedno slabo nadzorovano hipertenzijo, praviloma diuretik (5).

3 ZDRAVLJENJE HIPERLIPIDEMIJE

Povišana vrednost holesterola v krvi, natančneje lipoproteina majhne gostote (LDL), je pomemben dejavnik tveganja tako za nastanek aterosklerotičnih srčno-žilnih zapletov kot tudi ishemične možganske kapi (5,12). Zdravljenje hiperlipidemije je izjemno pomembno za znižanje tveganja za ponovno ishemično možgansko kap in druge aterosklerotične srčno-žilne dogodke ter zato ključen del sekundarne preventive možganske kapi (5,6,13).

Danes so pri zdravljenju hiperholesterolemij najpogosteje uporabljena in najučinkovitejša skupina zdravil statini, ki preko učinkovitega znižanja vrednosti LDL pomembno znižajo tveganje za nastanek srčno-žilnih zapletov in ponovne možganske kapi (5,13).



Tako najnovejše evropske smernice kot najnovejše ameriške smernice priporočajo uvedbo statina za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov in novih ishemičnih možganskih kapi (5,13). Za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov so ciljne vrednosti lipidov v krvi jasno določene. Posameznike po možganski kapi uvrščamo v skupino z zelo visokim tveganjem, zato so ciljne vrednosti LDL < 1,8 mmol/l oz. znižanje izhodiščnih vrednosti za > 50 % (5). Možno je, da je za učinkovito preprečevanje ponovitev možganske kapi potrebno doseči še nižje vrednosti LDL. Ena izmed pomembnih raziskav, ki proučuje to vprašanje, je francoska raziskava Treat Stroke To Target, ki trenutno še poteka (13,14). Posebno področje v zdravljenju s statini je zdravljenje takoj po možganski kapi. V tem obdobju lahko imajo pomembno vlogo tudi t. i. pleiotropni, od znižanja LDL neodvisni, učinki (11).

Raziskava SPARCL je proučevala vpliv statinov, predpisanih v visokih odmerkih (80 mg atorvastatina), ne glede na izhodiščno vrednost LDL pri bolnikih, ki so doživeli možgansko kap in niso imeli koronarne bolezni. V primerjavi s placebom se je tveganje v skupini, zdravljeni s statinom, pomembno zmanjšalo (15). Glede na trenutno znanje, se priporoča individualno odmerjanje statina do ciljne vrednosti LDL 1,8 mmol/l. Ob kasnejši analizi raziskave so opazili, da je bila v skupini, zdravljeni s statini, pojavnost hemoragične možganske kapi večja kot pri tistih, ki so jemali placebo. Razlika je bila statistično značilna in neodvisna od starosti, spola, urejenosti krvnega tlaka ali razreda velikosti padca koncentracije LDL. Ob dodatnih analizah so ugotovili, da so bili bolj ogroženi tisti preiskovanci, ki so pred vključitvijo v raziskavo utrpeli bodisi ishemično bodisi hemoragično možgansko kap zaradi bolezni malega možganskega žilja. Kljub dejstvu, da se nekoliko poveča verjetnost za hemoragično možgansko kap, pa je to tveganje mnogo manjše kot korist zdravljenja s statini. Pri posameznikih po hemoragični možganski kapi ali po intrakranialni krvavitvi tako evropske kot ameriške smernice svetujejo previdnost (6,12,13).

Poleg statinov na raven LDL holesterola v krvi vplivajo tudi druge skupine zdravil, vendar je bilo z njimi opravljenih manj raziskav, zato še nimamo jasnih dokazov o njihovi učinkovitosti in smernic za uporabo v sekundarni preventivi možganske kapi in srčno-žilnih bolezni (5).

Iz epidemioloških podatkov vemo, da so znižane koncentracije lipoproteina velike gostote (HDL) in povišane koncentracije trigliceridov v krvi povezane z večjim tveganjem

za nastanek srčno-žilnih dogodkov in tudi možganske kapi. Nimamo pa še jasnih dokazov, ali vplivanje na raven HDL in trigliceridov v sklopu primarne ali sekundarne preventive zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke. Doslej še nobena raziskava ni pokazala, da bi bilo farmakološko zviševanje HDL učinkovito. Tudi trenutne ciljne vrednosti HDL in trigliceridov so le priporočila in ne jasne smernice za zdravljenje (5,16). Meta-regresijska analiza 64 randomiziranih s placebom kontroliranih raziskav, kjer so proučevali vpliv zdravil za zniževanje lipidov na raven trigliceridov ter posledično na tveganje za možgansko kap, ni pokazala jasnega znižanja tveganja ob znižanju ravni trigliceridov v krvi. So pa ob dodatni analizi tistih raziskav, kjer so za nižanje trigliceridov uporabili fibrate ali niacin, opazili nakazano znižanje tveganja za možgansko kap (17). Seveda so na tem področju potrebne dodatne raziskave, ki bodo razjasnile odprta vprašanja.

4 ANTIAGREGACIJSKA ZDRAVILA

Antiagregacijska zdravila so že nekaj let del tako evropskih kot ameriških smernic za sekundarno preventivo srčno-žilnih in možgansko-žilnih bolezni. Veljavne smernice priporočajo dolgotrajno jemanje teh zdravil, ki jih lahko uvedemo že kmalu po možganski kapi, saj dokazano znižujejo tveganje za ponovno ishemično možgansko kap ter so pri tem učinkovitejši od antikoagulantnih zdravil. Kljub temu, da so v raziskavah opazili nekoliko povečano tveganje za nemožganske krvavitve, predvsem iz prebavil, so prednosti teh zdravil izrazito večje od slabosti (5,6,18).

Zadnje evropske smernice za preventivo žilnih dogodkov pri bolnikih po možganski kapi iz te skupine zdravil priporočajo uporabo aspirina, kombinacije aspirina in dipiridamola ali klopidoogrel, zadnje ameriške pa omenjajo še tiklopidin, s katerim je bilo do danes opravljenih le malo raziskav, opažali pa so tudi veliko stranskih učinkov, zato je le redko predpisovan (5,6).

Aspirin je največkrat proučevano in najbolj uveljavljeno zdravilo v sekundarni preventivi po ishemični možganski kapi, z njim v raziskavah primerjajo vsa ostala antiagregacijska zdravila in njihove kombinacije. Meta-regresijska analiza raziskav, kjer so primerjali učinkovitost aspirina in placeba v sekundarni preventivi po možganski kapi, je po-

kazala, da jemanje aspirina zniža relativno tveganje za novo možgansko kap za 15 %. Učinek je bil podoben, ne glede na odmere v razponu od 50 mg do 1500 mg dnevno, več krvavitev pa so ugotovili ob višjih dozah. Ob uporabi aspirina so sicer opazili zvišano tveganje za hemoragično možgansko kap v primerjavi s placebom, vendar je to tveganje mnogo nižje, kot je tveganje za pojav ishemične možganske kapi ob ne-jemanju aspirina, zato je, gledano v celoti, zdravilo še vedno priporočljivo in učinkovito (6,19).

Glede na metaanalizo randomiziranih kontroliranih raziskav, kjer so primerjali učinkovitost monoterapije z aspirinom in kombinacije aspirina in dipiridamola, je slednja nekoliko učinkovitejša od aspirina v zniževanju splošne umrljivosti in umrljivosti zaradi srčno-žilnih dogodkov v sekundarni preventivi po možganski kapi. V primerjavi z aspirinom samim so pri kombinirani terapiji opazili za 18 % manj žilnih dogodkov in 22 % manj ponovnih možganskih kapi. Ob tem tveganje za krvavitve ni bilo pomembno večje v primerjavi z aspirinom, so pa pri kombinirani terapiji opazili več stranskih učinkov na prebavila in predvsem glavobolov, zaradi katerih so bolniki terapijo opuščali (6,20). V Sloveniji je kombinacija aspirina in dipiridamola uvrščena na vmesno listo z omejitvijo predpisovanja. Predpisovanje je dovoljeno le bolnikom po prebolelem ishemičnem možgansko-žilnem dogodku, vendar v trajanju največ dve leti po zadnjem dogodku.

Klopidogrel je novejšo zdravilo od aspirina in tudi njegove kombinacije z dipiridamolom. Doslej so opravili dve randomizirani raziskavi, v katerih so primerjali klopidogrel bodisi z aspirinom bodisi s kombinacijo aspirina in dipiridamola. Glede na rezultate je učinkovitost klopidogrela primerljiva s kombinacijo aspirina in dipiridamola in boljša od aspirina. Pacienti so ga lažje prenašali kot kombinacijo aspirina in dipiridamola, ravno tako so ob klopidogrelu opažali nekaj manjše tveganje za krvavitve kot ob kombinaciji aspirina in dipiridamola. Pogostnost ostalih srčno-žilnih dogodkov je bila podobna ne glede na uporabljeno terapijo (6,13). Tudi klopidogrel je v Sloveniji na vmesni listi z omejitvijo predpisovanja. Bolnikom po ishemičnih žilnih dogodkih je lahko predpisan le v primeru kontraindikacij za zdravljenje z acetylsalicilno kislino.

Opravljene so bile tudi raziskave, kjer so antitrombotična zdravila primerjali z antikoagulantnimi. Ugotovili so, da antikoagulantna zdravila niso učinkovitejša, poleg tega pa je ob njihovi uporabi večje tveganje za pomembne krvavitve.

Antikoagulantna zdravila tako niso del priporočil za sekundarno preventivo ishemične možganske kapi, imajo pa vlogo pri preventivi kardioembolične možganske kapi (6).

Glede na navodila iz trenutno veljavnih smernic je kot najučinkovitejša terapija priporočena kombinacija aspirina in dipiridamola ali klopidogrel, medtem ko je sam aspirin nekoliko manj učinkovit. O predpisu antiagregacijske terapije se je zato potrebno odločati individualno, glede na to, kako dobro bolnik predpisano zdravilo prenaša, kakšna je lahko komplanca, ne smemo pa pozabiti na možnost prisotnosti aspirinske intolerance.

5 NEJASNOSTI V SMERNICAH

Kljub njihovi izčrpnosti smernice ne podajajo jasnih navodil za nekatera področja, predvsem zato, ker ustrezne raziskave še niso bile opravljene. V teh primerih se moramo opreti na konsenzualna mnenja strokovnjakov, ki upoštevajo številne nerandomizirane raziskave, kohortne raziskave, epidemiološke podatke in predvsem racionalno klinično razmišljanje. Poleg že predstavljenih razhajanj glede ciljnih vrednosti za obvladovanje posameznih dejavnikov tveganja je potrebno poudariti, da se priporočila nanašajo na možgansko kap, nastalo zaradi ateroskleroze zunajlobanjskih arterij. Raziskav, ki bi preučevale možgansko kap zaradi ateroskleroze večjih znotrajlobanjskih arterij, je razmeroma malo, zato priporočila, predvsem za antiagregacijsko zdravljenje, niso tako jasno podprta z dokazi. Načeloma pa velja, da so navodila pri teh bolnikih podobna navodilom za možgansko kap, ki je posledica sprememb zunajmožganskih arterij.

6 SKLEP

Število bolnikov, ki utrpijo možgansko kap, je v Sloveniji in razvitem svetu razmeroma visoko. Invalidnost, ki je posledica možganske kapi, predstavlja hudo breme tako za bolnika, njegovo družino in zdravstveni sistem. Znano je, da imajo bolniki, ki utrpijo možgansko kap močno povečano tveganje za njeno ponovitev. S sekundarno preventivo



lahko to verjetnost pomembno zmanjšamo, potrebno pa je dosledno in natančno upoštevanje trenutno veljavnih smernic. Osnova sekundarne preventive je zdravljenje arterijske hipertenzije, hiperlipidemije in antiagregacijsko zdravljenje. Prav nobenega dvoma ni, da bomo z ustrezno sekundarno preventivo zmanjšali število ponovitev možganske kapi, zato moramo biti pri njenem izvajanju tako zdravniki kot farmacevti dosledni. K doslednosti spada tudi natančno informiranje bolnika o pomenu sekundarne preventive, zato je izjemno pomembno svetovanje bolnikom s strani farmacevta.

7 LITERATURA

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013; 129 (3): e28–e292.
2. Jashari F, Ibrahim P, Nicoll R, et al. Coronary and Carotid Atherosclerosis: Similarities and differences. *Atherosclerosis* 2013; 227 (2): 193–200.
3. Suarez C, Zeymer U, Limbourg T, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. *Insights from the REACH Registry. Vasc Med* 2010; 15 (4): 259–65.
4. Venketasubramanian N, Röther J, Bhatt DL, et al. Two-year vascular event rates in patients with symptomatic cerebrovascular disease: the REACH registry. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 254–60.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635–701.
6. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–236.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34 (28): 2159–219.
8. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. BMJ* 1996; 313 (7050): 147.
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360 (9349): 1903–13.
10. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events: A Systematic Review. *Stroke* 2003; 34 (11): 2741–8.
11. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
12. Sett AK, Robinson TG, Mistri AK. Current status of statin therapy for stroke prevention. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9 (10): 1305–14.
13. Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet* 2011; 377 (9778): 1681–92.
14. Lackland DT, Elkind MSV, D'Agostino R, et al. Inclusion of Stroke in Cardiovascular Risk Prediction Instruments: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43 (7): 1998–2027.
15. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355 (6): 549–59.
16. Deplanque D, Amarenco P. Blood Lipids and Stroke: What More Can We Do Besides Reducing Low-Density Lipoprotein Cholesterol? *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13 (4): 306–13.
17. Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, et al. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: Systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis* 2010; 212 (1): 9–15.
18. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324 (7329): 71–86.
19. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
20. Halkes PHA, Gray LJ, Bath PMW, et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (11): 1218–23.