

Sekundárna prevencia cievnej mozgovej príhody

M. Krivošík, Z. Krivošíková

Súhrn

Cievna mozgová príhoda (CMP) predstavuje vedúcu príčinu úmrtí, trvalých následkov a demencie. Pretože má heterogénne príčiny, manažment sekundárnej prevencie musí byť komplexný a musí prihliadať na etiológiu príhody. Ateroskleróza je najzávažnejšia príčina ischemickej CMP (iCMP), ktorá môže byť efektívne preventabilná modifikáciou faktorov životného štýlu a kontrolou kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Fibrilácia predsiení predstavuje hlavnú príčinu kardioembolickej iCMP a je súčasne nezávislý prediktor infarktu myokardu alebo vaskulárnej udalosti u pacientov po CMP. Cieľom tohto prehľadu je prezentovať súčasné medicínske poznatky v sekundárnej prevencii CMP.

Kľúčové slová

cievna mozgová príhoda – ateroskleróza – fibrilácia predsiení

Summary

Secondary prevention of stroke. Stroke is a leading cause of death, disability and dementia. Because of its heterogeneous causes, the management of secondary prevention in adults with stroke must be comprehensive. Atherosclerosis is a major cause of ischemic stroke which can be effectively prevented with appropriate lifestyle modifications and control of cardiovascular risk factors. Atrial fibrillation, the main cause of cardioembolic ischemic stroke, is also an independent predictor of myocardial infarction or vascular event in stroke survivors. The aim of this review is to present recent medical breakthroughs in secondary prevention of stroke.

Key words

stroke – atherosclerosis – atrial fibrillation

ÚVOD

Desať potencionálne modifikovateľných rizikových faktorov (arteriová hypertenzia, neprítomnosť pravidelnej fyzickej aktivity, dyslipidémia, obezita, nepriaznivé psychosociálne faktory, fajčenie, kardiálne príčiny, konzumácia alkoholu a diabetes mellitus) predstavujú 90 % populačne pripísateľných rizikových faktorov ischemickej cievnej mozgovej príhody (iCMP) [1]. Ateroskleróza postihujúca stenotickými i non-stenotickými aterosklerotickými plátmí extrakraniálne a intrakraniálne mozgové artérie a oblúk aorty tvorí hlavnú príčinu iCMP. Ateroskleróza začína v skorom veku s depozíciou penových buniek v intime, nasledovanou tvorbou tukových pruhov, čo môže vyústiť do tvorby aterosklerotických plátov pod vplyvom dlhotrvajúceho efektu vaskulárnych rizikových faktorov. Fyzická inaktivita, obezita a ne-

zdravý spôsob stravovania vedie k dyslipidémii, ktorá predstavuje hlavnú hnaciu silu aterosklerózy. Artérová hypertenzia a diabetes mellitus zas spôsobujú poškodenie endotelu a akcelerujú proces aterosklerózy. Výsledky štúdií zameraných na modifikáciu agresívnych kardiovaskulárnych (KV) rizikových faktorov sľubujú značnú možnosť redukcie rizika aterosklerotickej iCMP. Fibrilácia predsiení (atrial fibrillation – AF) predstavuje hlavnú príčinu kardioembolickej iCMP. Súčasne výsledky výskumov poukazujú tiež na skutočnosť, že u pacientov s AF s konkomitantnými vaskulárnymi ochoreniami sú tieto často podliečené [2]. Treba mať na pamäti, že položky zahrnuté v skórovacom systéme CHA2DS2-VASc (použitý na výpočet embolickeho rizika u AF pacientov) sú klinické prejavy alebo rizikové faktory aterosklerotického vaskulárneho ochorenia.

MODIFIKÁCIA FAKTOROV ŽIVOTNÉHO ŠTÝLU

Fajčenie je nezávislý rizikový faktor iCMP. Zvýšené riziko iCMP sa redukuje po 2 – 4 rokoch od prerušenia fajčenia. Fyzicky aktívny jedinca majú o 25 – 30 % nižšie riziko CMP alebo úmrtia. Zdraví dospelí by mali vykonávať intenzívnu aerobnú aktivitu najmenej 40 min denne 4x týždenne. Nadváha i obezita zvyšuje riziko iCMP: o 22 % u jedincov s nadváhou a o 64 % u jedincov s obezitou v porovnaní s normálnou hmotnosťou. Odporúčania American Heart Association (AHA) podporujú diétne opatrenia s preferenciou zeleniny, ovocia, celozrnných potravín a obmedzeným príjmom sladkostí, sladených nápojov, červeného mäsa, nasýtených a transtukov [3]. Socioekonomické faktory predstavujú významný rizikový faktor KV ochorení. Nizkopříjmové sociálne skupiny, osamelí

jedinci a jedinci so základným vzdelaním majú zvýšené riziko rozvoja KV ochorení a zvýšené riziko recidívy CMP.

DYSLIPIDÉMIA

Vysoká hladina cholesterolu zvyšuje riziko iCMP, zatiaľ čo nízka hladina môže zvyšovať riziko hemoragickej CMP (hCMP), čo čiastočne vysvetľuje paradox, že nie je asociácia medzi celkovou hladinou cholesterolu a mortalitou na CMP. Zvýšené riziko krvácajúcich komplikácií hrozí hlavne u sekundárnych hypolipidémii (malnutričia, hepatopatia, nádorové ochorenie, hypertyreóza). Hypolipidemiká pomáhajú dosiahnuť cieľové hodnoty celkového a LDL cholesterolu a priaznivo ovplyvňujú i koncentráciu triacylglycerolov a HDL cholesterolu. Statíny preukázali účinnosť v primárnej i sekundárnej prevencii. Vo významnej štúdii SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) použitie vysokých dávok statínu (80 mg atorvastatínu) u nekardioembolickej CMP/TIA (tranzitórna ischemická ataka) bez komitantných KV ochorení viedlo k redukcii recidívy fatálnej CMP o 43 % a inej KV udalosti o 26 % [4]. Liečba vysokými dávkami statínov taktiež vedie k rýchlejšej úprave neurologického deficitu a znižuje výskyt mikroembolických signálov pri transkraniálnom Dopplerovom monitorovaní. Aktuálne prebieha štúdia TST (Treat Stroke to Target). Podľa odporúčania AHA/ASA z roku 2018 liečba statínom by mala byť nasadená s cieľom dosiahnutia cieľového LDL cholesterolu < 2,0 mmol/l alebo aspoň s cieľom dosiahnutia 50% redukcie hladiny LDL u pacientov < 75 rokov (rosuvastatín 20 mg, resp. 40 mg, atorvastatín 80 mg, resp. 40 mg) a u pacientov > 75 rokov po zvážení risk-benefit intenzívnej statínovej terapie [5]. U pacientov, ktorí tento cieľ nedosiahnu, zväžiť kombináciu statín s fibrátom alebo s ezetimibom. Odporúča sa súčasne liečbu statínom nevyšadzovať u pacientov, ktorí boli pred iCMP liečení, nasadiť liečbu počas hospitalizácie a taktiež u pacientov s nízkym LDL cholesterolom. Významný efekt bol

preukázaný u inhibítorov PCSK9 (proteín convertase subtilisín/kexín typ 9) v štúdii FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) [6]. Kombinácia evolocumabu (monoklonálna protilátka proti PCSK9) so statínom viedla okrem významného poklesu hladiny LDL i k redukcii KV príhod – redukcia kombinovaného endpointu (infarkt myokardu, CMP, KV smrť, koronárna revascularizácia a nestabilná angína pectoris) o 15 % počas 22 mesiacov.

ARTÉRIOVÁ HYPERTENZIA

Hypertenzia je rizikovým faktorom iCMP i hCMP. Priemerný krvný tlak (TK) 133/76 mm Hg v porovnaní s TK 140/81 mm Hg bol asociovaný s redukcii rizika CMP o 22 % v metaanalýze primárnych i sekundárnych štúdií. Efekt je ešte silnejší (27 %), keď boli zahrnuté len sekundárne štúdie a redukcia systolického i diastolického TK korelovala spoločne so znížením rizika rekurencie CMP [7]. Posledné odporúčania (ACC/AHA z roku 2017) potvrdzujú dôležitosť prísnej kontroly TK a eliminujú termín prehypertenzie [8]. Tlak krvi v rozmedzí 130/80 mm Hg až 140/90 mm Hg je v súčasnosti považovaný za štádium 1 artériovej hypertenzie a mal by byť liečený u všetkých symptomatických jedincov s aterosklerotickými KV ochoreniami (atherosclerotic cardiovascular disease – ASCVD) a u jedincov asymptomatických s 10ročným rizikom ASCVD > 10 %. Systolický TK pod 130 mm Hg je odporúčaný taktiež u pacientov po lakunárnej CMP. V rámci farmakoterapie artériovej hypertenzie a sekundárnej prevencie je odporúčané preferovať lieky s 24hod účinnosťou a je vhodnejšia kombinovaná liečba (napr. fixné dvojkombinácie), ktorá znižuje riziko CMP významnejšie.

DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus (DM) akceleruje rozvoj aterosklerózy a potencuje i rozvoj mikroangiopatie. Zvýšené riziko trombotických príhod súvisí i so súčasne sa vyskytujúcou dyslipidémiou, endotelálnou dysfunkciou, hyperreaktivitou krv-

ných doštičiek a porušením fibrinolytickej rovnováhy. DM zvyšuje KV morbiditu a mortalitu a je nezávislým rizikovým faktorom CMP. Modifikácia faktorov životného štýlu a farmakoterapia s dosiahnutím cieľovej hodnoty glykovaného hemoglobínu < 6,5 % spolu s liečbou artériovej hypertenzie a dyslipidémie je kľúčová v redukcii ASCVD u pacientov s DM a prediabetom. V štúdii ACCORD BP (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure) intenzívna kontrola TK viedla k redukcii rizika CMP o 41 % u pacientov s DM a zvýšeným rizikom ASCVD [9]. Kyselina acetylsalicylová je indikovaná u diabetických pacientov s vysokým rizikom ASCVD v primárnej prevencii KV udalostí, hoci nie je úplne jasné či prispieva aj k primárnej prevencii CMP [10]. Metformín zostáva liekom prvej voľby u pacientov s DM 2. typu s potencionálnym benefitom aj u pacientov s klinickým aterosklerotickým ochorením [11]. U pacientov s DM a aterosklerotickým iktom bola na základe klinických štúdií zistená významná redukcia následných aterosklerotických vaskulárnych udalostí aj pri užívaní SGLT2 inhibítorov (empagliflozín a canagliflozín), GLP-1 receptorových agonistov (liraglutid) a pioglitazónu.

ANTIAGREGAČNÁ LIEČBA

Iniciácia liečby kyselinou acetylsalicylovou v prvých 48 hod po iCMP vedie k významnej redukcii rekurencie CMP. Pridanie dipyridamolu preukázalo mierne vyššiu účinnosť ako kyselina acetylsalicylová samostatne a klopidogrel preukázal rovnakú efektívnosť v sekundárnej prevencii CMP v porovnaní s kyselinou acetylsalicylovou s dipyridamolom. Klopidogrel taktiež predstavuje voľbu v sekundárnej prevencii po nekardioembolickej CMP u pacienta, ktorý bol v predchorobí liečený kyselinou acetylsalicylovou. Benefit dlhodo- bej duálnej antiagregačnej liečby (kyselina acetylsalicylová a klopidogrel viac ako 3 mesiace) nebol preukázaný u pacientov s iCMP. Čínska štúdia potvrdila, že krátkodobé 90dňové užívanie duálnej antiagregačnej liečby po TIA a ľah-

kej iCMP redukuje riziko rekurencie, čo bolo následne preukázané i v rámci bielej rasy [12,13]. Na druhej strane užívanie duálnej antiagregačnej liečby zvyšuje riziko veľkého krvácania (predovšetkým extrakraniálneho) po 90 dňoch v porovnaní s kyselinou acetylsalicylovou samostatne. Na základe výsledkov štúdie POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke) sa pravdepodobne stane u TIA a ľahších iCMP štandardom 30dňové užívanie duálnej antiagregačnej liečby, kde bol práve preukázaný maximálny efekt v prevencii rekurencie iCMP, následne už narastalo riziko krvácajúcich komplikácií. Novšie antiagregans (prasugrel, tikagrelol) nie sú u CMP schválené.

ANTIKOAGULAČNÁ LIEČBA

Fibrilácia predsiení je najdôležitejšou pretrvávajúcou srdcovou arytmiou, ktorá nezávisle zvyšuje riziko mortality a morbiditu iCMP a systémového tromboembolizmu. Prevalencia je približne 1 % a postihuje 4,5 milióna ľudí v EÚ. AF je spojená s 5-násobne zvýšeným rizikom iCMP u ľudí, ktorí nedostávajú antitrombotickú liečbu a tvoria takmer 25 % všetkých pacientov s iCMP. Okrem toho pacienti s ischemickou CMP spojenou s AF sú vystavení riziku recidívy, definovanej ako nová mozgová príhoda s predpokladaným embolickým pôvodom vyskytujúca sa počas prvých dvoch týždňov po prvej iCMP. Miera udalostí sa odhaduje na 0,1 – 1,3 % za deň a je najvyššia počas prvých 30 dní po iCMP. Antikoagulačná liečba je vysoko účinná v sekundárnej prevencii CMP u pacientov s AF. V skutočnosti antagonisty vitamínu K znižujú riziko iCMP o dve tretiny v porovnaní s placebom (zníženie relatívneho rizika RRR 62 %; 95% CI 48 – 72 %). Naproti tomu kyselina acetylsalicylová je menej účinná ako antagonisty vitamínu K, zníženie rizika o jednu pätinu v porovnaní s placebom (RRR 22 %; 95% CI 3 – 38 %), zatiaľ čo antagonisty vitamínu K znižujú riziko o jednu tretinu v porovnaní s kyselinou acetylsalicylovou (RRR 39 %; 95% CI 19–53 %) [14]. Priame antikoagulanty (direct oral anticoagu-

lant – DOAC) preukázali jasnú výhodu v porovnaní s warfarínom u pacientov s nonvalvulárnou fibriláciou predsiení sú pri prevencii recidivujúcej mozgovej príhody (redukcia rizika recidívy iCMP o 19 % v porovnaní s warfarínom), a súčasne nižší výskyt symptomatickej intracerebrálnej hemoragie (redukcia výskytu intracerebrálneho krvácania o 50 %). Metaanalýza štyroch randomizovaných kontrolovaných štúdií (ROCKET AF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48) ukázala, že liečba s DOAC viedla k priaznivému profilu rizika a prínosu, s významným znížením výskytu CMP, intrakraniálneho krvácania a úmrtnosti, ako aj podobným veľkým krvácaním v porovnaní s warfarínom, antagonistom vitamínu K [15–18]. Doteraz DOAC neboli priamo porovnávané v „head-to-head“ štúdiu a takéto priame porovnanie nebude ani v budúcnosti zrealizované z dôvodu vysokých nákladov a potreby vysokého počtu sledovaných pacientov. V MEDLINE, SCOPUS a Cochran databázach boli identifikované publikácie s 15 240 pacientmi po CMP, ktorí užívali novú antikoagulantia (NOAK) alebo antagonistu vitamínu K. Pri primárnom endpointe (účinnosť a bezpečnosť) a sekundárnom endpointe (riziko iCMP a hCMP) bol apixaban vyhodnotený ako liečba s pravdepodobne najlepším pomerom benefit-riziko medzi hodnotenými NOAK. Apixaban bol zaradený ako prvá najprínosnejšia voľba v redukcii CMP/SE, iCMP, závažného krvácania a druhá voľba pri redukcii hCMP. Existuje značná neistota o optimálnom načasovaní iniciácie antikoagulačnej liečby po akútnej liečbe iCMP, aby sa zabránilo recidíve. Na základe výsledkov 24 randomizovaných kontrolovaných štúdií zahŕňajúcich 23 748 pacientov s akútnou iCMP antikoagulačná liečba počas prvých niekoľkých dní po iCMP znížila výskyt alebo recidívu iCMP, ale zvýšila riziko symptomatického intracerebrálneho krvácania [19]. Podobne dve metaanalýzy nepredložili žiadny dôkaz podporujúci podávanie heparínu u pacientov s akútnou iCMP a AF v priebehu prvých 48 hod [20,21]. European Stroke

Organisation a American Stroke Organisation preto neodporúčajú používanie antikoagulantov v hyperakútnom období a za optimálny čas na začatie antikoagulačnej liečby pri sekundárnej prevencii iCMP považujú obdobie 4–14 dní po inzulte. Niektorí lekári obhajujú pravidlo 1-3-6-12 dní, t. j. začínajú antikoagulačnú liečbu u pacientov s TIA po 1 dni, s malým infarktcom po 3 dňoch, so stredne závažným infarktcom po 6 dňoch a pri infarktcoch postihujúcich veľké časti arteriálneho územia po 2 (alebo dokonca 3) týždňoch. Ostatní lekári prijali opatrnejší prístup a odporúčajú čakať aspoň 2 týždne pred obnovením liečby antikoagulantami. Doteraz neexistuje vysoká úroveň dôkazov o rovnováhe prínosov a rizikách predchádzajúcej iniciácie liečby DOAC, ktorá by umožnila riadiť rozhodnutie, kedy začať liečbu v každomdennej praxi.

V roku 2017 boli publikované výsledky štúdie COMPASS (Cardiovascular Outcome for People Using Anticoagulation Strategies), v ktorej bola použitá kombinácia antikoagulačnej liečby (rivaroxaban 2 × 2,5 mg) a antiagregačnej liečby (kyselina acetylsalicylová) u pacientov so stabilným aterosklerotickým ochorením. Táto štúdia zahŕňala rôzne formy vyjadrenia aterosklerózy: koronárne, periférne, karotické artérie, so symptomatickou i asymptomatickou stenózou. Zložený výsledný stav zahŕňajúcich ischemické i hemoragické udalosti bol v jednoznačnej signifikantnej dominancii kombinovanej liečby v porovnaní s monoterapiou či už rivaroxabanom samostatne alebo kyselinou acetylsalicylovou samostatne. Čo bolo taktiež veľmi významné bola redukcia relatívneho rizika iCMP až o 50 % [22].

SYMPTOMATICKÉ EXTRAKRANIÁLNE KAROTICKÉ OCHORENIA

Karotická endarterektómia (CEA) a karotický stenting (CAS) pri symptomatickej karotickej stenóze > 70 % je indikovaná v prvých 2 týždňoch po prekonaní ipsilaterálnej, neinvalidizujúcej CMP alebo TIA. Počet pacientov potrebných liečiť (NNT),

aby sme predišli jednej CMP v nasledujúcich 2 rokoch, je 6 [23]. V časovom intervale od CMP po intervenciu je indikovaná duálna antiagregačná liečba. U pacientov nad 70 rokov je preferovaná CEA. CAS predstavuje terapeutickú variantu hlavne u pacientov s komorbiditami, zložitými anatomickými pomermi, predchádzajúcou operáciou krku alebo ožarovaním, post-CEA restenózou, alebo kontralaterálnou karotickou oklúziou. Kľúčové hľadisko pri výbere intervencie zohráva aj periproceduálne riziko, ktoré je závislé na operatérovi. Súčasné odporúčania pri výbere intervencie udávajú perioperačné riziko morbidity a mortality < 6 %. Menší benefit revaskularizácie bol preukázaný pri symptomatickej karotickej stenóze (50 – 69 %). NNT pri stredne závažnej symptomatickej karotickej stenóze predstavuje 15 jedincov. Výskum ukazuje, že výber pacientov k intervencii v tejto skupine stenóz bude podmienený koreláciou s vulnerabilnými karotickými plakmi pri 18F-FDG PET/CT, resp. pri high-resolution magnetickou rezonanciou.

ASYMPTOMATICKÉ EXTRAKRANIÁLNE KAROTICKÉ OCHORENIA

Na základe výsledkov Framinghamskej štúdie sa udáva prevalencia > 50 % karotickej stenózy u 7 % žien a 9 % mužov starších ako 65 rokov [24]. V súčasnosti je indikovaná CEA len u asymptomatických pacientov s karotickou stenózou > 70 % pri perioperatívnom riziku menej ako 3 % a CAS možno zvážiť len u vysoko selektívnej skupiny pacientov [25]. Stále zostáva neobjasnené, ktoré kritéria možno použiť na identifikáciu vysokorizikových pacientov. Jednou z metód identifikácie vysokého rizika arterio-arteriálnej embolizácie pri asymptomatickej karotickej stenóze je charakter vulnerability aterosklerotických plátov pri ultrasonografickom vyšetrení. Heterogénne aterosklerotické pláty predstavujú zvýšené riziko pre vznik CMP, a môžu byť preto hodnotené ako indikácia k intervencii. Ďalšou ultrasonografickou metódou na selekciu vysoko rizikových pacientov predstavuje transkraniálna sonografia (TCD) s detek-

ciou mikroembolických signálov (MES). Pacienti so záchytom MES pri TCD majú absolútne ročné riziko CMP pri ipsilaterálnej > 70% asymptomatickej karotickej stenóze 3,7 %, zatiaľ čo pacienti bez dôkazu MES len 0,7 %. K selekcii vysoko rizikových pacientov sa taktiež používa CT angiografia (nízka senzitivita k detekcii krvácania a tukového jadra v aterosklerotickom pláte) a high-resolution MR (lepšia zobraziteľnosť intraplakových hemoragií ako kritického markeru instability plátu). V súčasnosti odpoveď na tieto a ďalšie otázky očakávame na základe výsledkov troch randomizovaných kontrolovaných štúdií (predpokladaný termín prezentácie je v roku 2020): CREST – 2 (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial) porovnávajúca samostatne CEA a CAS pri asymptomatickej karotickej stenóze vs. konzervatívna liečba, ACST – 2 (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) porovnávajúcej CEA a CAS pri asymptomatickej karotickej stenóze, ECST – 2 (European Carotid Surgery Trial), kde súčasne prebieha nábor i pacientov so symptomatickou karotickou stenózou [26].

EXTRAKRANIÁLNE VERTEBRÁLNE OCHORENIA

Vertebrobazilárne riečisko je často postihnuté aterosklerotickým procesom. Ultrasonografia vertebrálnych artérií má nižšiu výpovednú hodnotu, pretože sa dokázalo, že až u 50 % pacientov nie sú vertebrálne artérie správne zobraziteľné [27]. Vyššiu senzitivitu má CT angiografia a kontrast enhancement MR angiografia. Výsledky štúdií na vertebrálnom riečisku porovnávajúce intervenciu s konzervatívnou liečbou (CAVATAS, VAST, VIST) priniesli záver, že vertebrálna intervencia zostáva rezervovaná len pre zriedkavé príčiny recidívy CMP napriek adekvátnej liečbe založenej na princípe best medical treatment [28].

INTRAKRANIÁLNE ATEROSKLEROTICKÉ OCHORENIA

Intrakraniálne aterosklerotické ochorenia sú ďalšou manifestáciou systémo-

vej aterosklerózy s vyššou prevalenciou v ázijskej populácii, s viacerými možnými mechanizmami vedúcimi k iCMP – arterio-arteriálna embolizácia, trombóza a hemodynamické postihnutie hypoperfúziou. Základné terapeutické opatrenie v prípade symptomatickej i asymptomatickej intrakraniálnej stenózy predstavuje agresívna liečba KV rizikových faktorov s antiagregačnou liečbou (možné zváženie i duálnej antiagregačnej liečby na obdobie 3 mesiacov). Intrakraniálnu angioplastiku/stenting zvážiť len ako ultimatum refugium pri zlyhaní medikamentózne liečby u intrakraniálnych stenóz > 70 % [29].

ZÁVER

Posledných 5 rokov bolo jedno z najvzrušujúcich období v zmene liečby akútnej iCMP, pričom paradigma liečby sa stále vyvíja. Súčasne sa spoločnosť vytvorením akčného plánu starostlivosti o pacientov s CMP (Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030) zaviazala objavovať a realizovať najúspešnejšiu kontinuálnu starostlivosť pre pacientov s CMP. Cieľom akčného plánu starostlivosti o pacientov s CMP je zníženie absolútneho počtu pacientov s CMP o 10 %, zabezpečenie liečby > 90 % pacientov s CMP v iktových centrách, vytvorenie národných plánov zahŕňajúcich celý reťazec starostlivosti od primárnej prevencie až po život po CMP a plne implementovať národné stratégie pre multisektorálne intervencie v oblasti verejného zdravia.

Literatúra

- O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388(10046): 761–775. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
- Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One* 2018; 13(1): e0191592. doi: 10.1371/journal.pone.0191592.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Associa-

- tion Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl 2): S76–S99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
4. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559.
 5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3): e46–e101. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
 6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
 7. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E et al. Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and metaregression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension* 2017; 69(1): 171–179. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08485.
 8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6): 1269–1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
 9. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1575–1585. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
 10. Butalia S, Leung AA, Ghali WA et al. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 25. doi: 10.1186/1475-2840-10-25.
 11. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S86–S104. doi: 10.2337/dc18-S009.
 12. Wang Y, Wang Y, Zhao X et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369(1): 11–19. doi: 10.1056/NEJMoa1215340
 13. Johnston SC, Easton JD, Farrant M et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018; 379(3): 215–225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410.
 14. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857–867.
 15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
 16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
 17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
 18. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
 19. Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD000024. doi: 10.1002/14651858.CD000024.pub3.
 20. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF Study. *Stroke* 2015; 46(8): 2175–2182. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008891.
 21. Whiteley WN, Adams HP Jr, Bath PM et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2013; 12(6): 539–545. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70079-6.
 22. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
 23. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361(9352): 107–116.
 24. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 1994; 44(6): 1046–1050.
 25. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(12): 3754–3832.
 26. Meschia JF, Klaas JP, Brown RD Jr et al. Evaluation and management of atherosclerotic carotid stenosis. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(7): 1144–1157. doi: 10.1016/j.jmayocp.2017.02.020.
 27. Rozeman AD, Hund H, Westein M et al. Duplex ultrasonography for the detection of vertebral artery stenosis: a comparison with CT angiography. *Brain Behav* 2017; 7(8): e00750. doi: 10.1002/brb3.750.
 28. 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(7): 2160–2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
 29. Fiorella D, Derdeyn CP, Lynn MJ et al. Detailed analysis of periprocedural strokes in patients undergoing intracranial stenting in Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS). *Stroke* 2012; 43(10): 2682–2688. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.661173.
 30. Katsanos AH, Mavridis D, Parissis J et al. Novel oral anticoagulants for the secondary prevention of cerebral ischemia: a network meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(5): 359–368. doi: 10.1177/1756285616659411.

MUDr. Marek Krivošík¹
MUDr. Zuzana Krivošíková²

¹ II. neurologická klinika
 LF UK a UN Bratislava

² PRADOS s.r.o. ambulancia všeobecného lekára, Most pri Bratislave
 marekrivosik@gmail.com