

Ischemická cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka nekardioembolické etiologie a jejich sekundární prevence Adaptovaný klinický doporučený postup

Doporučený postup pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou 2017
Australian Stroke Foundation

Kapitola 4.8 Sekundární prevence – Antiagregační léčba

Kapitola 4.11 Sekundární prevence – Operace krční tepny

Autoři: prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA (garant)
prim. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO, doc. MUDr. Michal Bar, Ph.D.,
FESO, prim. MUDr. Jiří Neumann, doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D.,
FESO (autoři)
MUDr. Mgr. Radim Líčeník, Ph.D., FESO (hlavní metodik)

Verze: 03

Datum: 14. 09. 2020

Základní informace o KDP

Administrativní číslo: KDP-AZV-11-ČNS

Název: Ischemická cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka nekardioembolické etiologie a jejich sekundární prevence

Kategorie/ typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

Diagnózy:

Kód (γ) MKN10	Popis
I63.0	Mozkový infarkt způsobený trombózou mozkových tepen
I63.2	Mozkový infarkt způsobený neurčenou okluzí nebo stenózou přírodních mozkových tepen
I63.3	Mozkový infarkt způsobený trombózou mozkových tepen
I63.5	Mozkový infarkt způsobený neurčenou okluzí nebo stenózou mozkových tepen
I63.8	Jiný mozkový infarkt
I63.9	Mozkový infarkt NS
I69.3	Následky mozkového infarktu
G45	Přechodné mozkové ischemické záchvaty, tranzitorní ischemická ataka

Klíčová slova (MeSH): min 5, max. 10

stroke, brain infarction, transient ischemic attack, intracranial embolism, antiplatelet therapy, carotid surgery

cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, intrakraniální embolizace, protideštičková léčba, operace krční tepny

Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA	
Pracovní tým	doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO doc. MUDr. Michal Bar, Ph.D., FESO prim. MUDr. Jiří Neumann doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D., FESO	
Metodik	MUDr. Mgr. Radim Líčeník, Ph.D., FESO	

Jméno	Specializace	Pracoviště
prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA	Neurologie	Neurologická klinika, FN Brno a LF MU Brno
doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO	Neurologie	Neurologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha
doc. MUDr. Michal Bar, Ph.D., FESO	Neurologie	Neurologická klinika, FN Ostrava a LF OU
MUDr. Jiří Neumann	Neurologie	Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s. Nemocnice Chomutov, o. z.
doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D., FESO	Neurologie	Neurologická klinika, FN Olomouc a LF UP v Olomouci
MUDr. Mgr. Radim Líčeník Ph.D.	Neurologie, vnitřní lékařství, zdravotní politika, tvorba doporučených postupů	AZV ČR IBA, CEBHCKT, LF MU Brno

Členové panelu:

Jméno	Specializace	Podpis
prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc.	Nezdravotnický pracovník, imunologie a molekulární biologie Ústav molekulární genetiky AV ČR	
MUDr. Dalibor Stoszek	Vnitřní lékařství, urgentní medicína a medicína katastrof, všeobecné praktické lékařství Praktici Dvůr, s. r. o., Dvůr Králové nad Labem Lázně Bělohrad, a. s., Lázně Bělohrad	

Datum podání návrhu: 01. 06. 2019

Předpokládaný termín dokončení: 05. 12. 2019

Předpokládaný termín schválení MZ: 30. 04. 2020

Doporučený termín aktualizace: 01. 12. 2021

Předložil garant (jméno, podpis): prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA, podpis

Obsah

Základní informace o KDP	2
Vyhledávání existujících relevantních KDP	6
Kritické hodnocení existujících KDP	8
Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP	9
Sekundární prevence – Antiagregační léčba	10
Východiska.....	10
Guideline (klinické) otázky/oblasti	13
Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO	13
Doporučení.....	15
Informace pro pacienty	35
Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení	36
Doporučení pro zdravotní politiku včetně úhrad plátců ZP	36
Doporučení pro další výzkum	36
Další doplňující informace	36
Sekundární prevence – Operace krční tepny	37
Východiska.....	37
Guideline (klinické) otázky/oblasti	38
Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO	38
Doporučení.....	40
Informace pro pacienty	60
Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení	61
Doporučení pro zdravotní politiku včetně úhrad plátců ZP	61
Doporučení pro další výzkum	61
Další doplňující informace	61
Použitá literatura.....	63
Přílohy.....	71

Vyhledávání existujících relevantních KDP

Na základě primárních zahrnujících kritérií podle PICO byla stanovena vyhledávací strategie a provedeno systematické vyhledávání existujících klinických doporučených postupů – KDP (*strategie bude doplněna metodiky kontrolní komise po odevzdání KDP*). Bylo provedeno dvoufázové hodnocení nalezených KDP na základě primárních a sekundárních zahrnujících a vylučujících kritérií.

Zdroje vyhledávací strategie

- PubMed
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- National Institute for Clinical Evidence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
- Canadian Medical Association Infobase
- Food and Drug Administration
- Directory of evidence-based information Web sites
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- CHU de Rouen – Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
- Bibliotheque médicale AF Lemanissier
- Direction de la lutte contre le cancer - Ministère de la santé et des services sociaux du Québec
- SOR: Standards, Options et Recommandations
- Registered Nurses Association of Ontario
- Agency for Quality in Medicine
- Odborná lékařská společnost ČLS JEP
- Jiný: World Stroke Organisation, European Stroke Organisation, Stroke Foundation (Australia)

Výsledek vyhledávání

Byl nalezen jeden KDP, Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 australské Stroke Foundation, který odpovídal primárním a sekundárním zahrnujícím kritériím a bylo provedeno jeho kritické hodnocení. Ostatní nalezené KDP byly vyloučeny z dalšího hodnocení především z důvodu použitých metod tvorby.

existuje relevantní KDP

je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

→ adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Líčeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013)

není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

neexistuje relevantní KDP

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 byl vytvořen australskou národní charitativní organizací Stroke Foundation. Stroke Foundation sdružuje pacienty, jejich rodinné příslušníky, zdravotnické pracovníky a výzkumníky. Tento KDP je aktualizací KDP z roku 2010 a nahrazuje jej. Hlavním cílem tohoto KDP je poskytnout doporučení pro péči o dospělé pacienty s iCMP a TIA založené na nejlepších dostupných důkazech. Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 pokrývá široké spektrum péče o pacienty s CMP a TIA od přednemocniční péče, vyšetření, diagnostiky, akutní medicínskou a chirurgickou péči, sekundární prevenci, rehabilitaci, plánování propuštění až po zapojení komunity. Nezabývá se subarachnoidálním krvácením, CMP v dětském věku a primární prevencí. Je určen pro zdravotnické a řídicí pracovníky, plátce zdravotní péče a tvůrce zdravotní politiky, kteří plánují, organizují a poskytují péči o pacienty s CMP a TIA ve všech fázích.

Tento KDP byl schválen National Health and Medical Research Council 25. července 2017 s malými úpravami a dalším schválením doporučení pro neurointervenční léčbu 9. července 2018. Je platný po dobu pěti let. Tvorba byla finančně podpořena australským Ministerstvem zdravotnictví a tvůrci deklarují, že celý proces nebyl ovlivněn financující institucí.¹

Kritické hodnocení existujících KDP

Hodnocení kvality:

Klinický doporučený postup Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 byl hodnocen pěti hodnotiteli, kliniky a metodiky AGREE II nástrojem. Celkově byl hodnocený klinický doporučený postup doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A).

Hodnocení aktuálnosti:

KDP Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 je aktuální. Byl vytvořen a schválen v roce 2017 s drobným dodatkem a dalším schválením v roce 2018. Tvůrci do budoucna plánují přechod k tzv. formátu *Living Guidelines* s častější aktualizací než v současných pětiletých intervalech.

Hodnocení obsahu:

Obsah Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 je relevantní. Pro potřeby adaptovaného KDP pro sekundární prevenci nekardioembolické iCMP nebo TIA byly vybrány oddíly 8 Antiagregační terapie a 11 Operace krční tepny ze 4. kapitoly Sekundární prevence.

Hodnocení vědecké validity:

Oddíly 8 Antiagregační terapie a 11 Operace krční tepny ze 4. kapitoly Sekundární prevence Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 byly obecně hodnoceny jako vědecky validní. Shoda mezi důkazy, jejich interpretací a doporučeními je v kontextu daných klinických otázek vysoká (viz Příloha B).

Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:





Doporučení v oddílech 8 Antiagregační terapie a 11 Operace krční tepny ze 4. kapitoly Sekundární prevence Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 byla hodnocena jako přijatelná a použitelná v kontextu českého zdravotnictví (viz Příloha C).

Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

Clinical Guidelines for Stroke Management 2017 byl vytvořen podle metodologie NHMRC standard for clinical practice guidelines a metodologie GRADE Working Group s využitím aplikace MAGIC. Celá metodologie je detailně popsána v Technické zprávě a metodologie GRADE v GRADE Handbook.

Tento KDP obsahuje několik typů doporučení:

- **Doporučení**, jejichž síla je hodnocena podle metodiky GRADE Working Group

	Silné doporučení PRO	(doporučeno udělat)	⊕⊕⊕⊕
	Slabé doporučení PRO	(navrženo udělat)	⊕⊕⊕⊖
	Slabé doporučení PROTI	(navrženo nedělat)	⊕⊕⊖⊖
	Silné doporučení PROTI	(doporučeno nedělat)	⊕⊖⊖⊖

Sekundární prevence – Antiagregační léčba

Východiska

Před více než dvaceti lety byly cévní mozkové příhody (CMP) považovány za neléčitelné onemocnění. V posledních letech především díky rozvoji rekanalizační léčby a preventivních strategií došlo k výraznému posunu ve výsledcích péče o pacienty s ischemickými i hemoragickými CMP.^{2,3} V roce 1995, kdy byla zveřejněna první publikace potvrzující intravenózní trombolýzu (IVT) jako účinnou léčbu,⁴ byly cévní nemoci mozku příčinou úmrtí 18 139 obyvatel v České republice. V roce 2016, kdy pátým rokem v ČR existovala fungující síť iktových center a rekanalizační léčba byla standardem, zemřelo na cévní nemoci mozku 8795 osob, což je pokles o 48,5 % za 20 let. Stále však jde o třetí nejčastější příčinu úmrtí v ČR.⁵

Ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) tvoří 88 % všech CMP, zbylých 12 % připadá na hemoragické CMP. V České republice je incidence iCMP v současné době 211 případů na 100 000 obyvatel za rok a prevalence se odhaduje na 240 000 případů.⁶ Venózní syndromy způsobené trombózou mozkových žilních splavů nebo kortikálních žil jsou méně časté než arteriální a tvoří méně než 1 % všech CMP.⁷

Určení etiologie iCMP ovlivňuje nejen prognózu, ale především léčebné postupy, a to včetně sekundární prevence. ICMP jsou způsobeny okluzí nebo stenózou mozkové tepny v jejím intrakraniálním či extrakraniálním průběhu, které mohou vznikat různými mechanismy. Podle klasifikace TOAST se v současné době rozlišuje 5 hlavních podtypů iCMP: aterosklerotické onemocnění velkých mozkových tepen (14–15 %), kardioembolizace (18–47 %), onemocnění malých mozkových tepen (14–28 %), jiné určené příčiny (1–6 %) a neurčené etiologie. I přes rozvoj a dostupnost vyšetřovacích metod zůstává asi 25 % iCMP neurčené etiologie, u kterých se vyšetřeními nenajde jasná příčina, příčin je více nebo není dokončen vyšetřovací program. Rozložení příčin iCMP se mění s věkem. S věkem se zvyšuje jak počet iCMP zapříčiněných kardioembolizací, tak i počet způsobený postižením velkých i malých tepen. Tyto stavy jsou celosvětově vedoucími příčinami iCMP.^{8–21}

Pacienti s iCMP z aterosklerotického postižení velkých tepen mají okluzi nebo stenózu nad 50 % magistralní mozkové tepny nebo hlavní kortikální tepny. Při vyšetření mozku CT nebo MR jsou přítomny infarkty větší než 1,5 cm v průměru v povodí postižené tepny. Prognóza nemocných se symptomatickým postižením velkých tepen je nepříznivá, pacienti mají vysoké riziko rekurence iCMP zejména v teritoriu postižené tepny.^{15,22,23}

Při postižení malých mozkových tepen dochází k lakunárním iCMP, které se klinicky projevují typickými lakunárnimi syndromy. Při vyšetření mozku CT nebo MR jsou přítomny subkortikální nebo kmenové ischemické léze menší než 1,5 cm v průměru. Současná přítomnost arteriální hypertenze a diabetes mellitus podporuje diagnózu. Pacienti by neměli mít rizikový zdroj pravděpodobné kardioembolizace nebo symptomatickou okluzi nebo stenózu velké mozkové tepny.^{15,24}

ICMP jiné určené etiologie zahrnuje pacienty se vzácnějšími příčinami, jako jsou zejména hyperkoagulační stavy, vaskulitidy nebo tepenné disekce.^{15,23}

Pro účely tohoto klinického doporučeného postupu používáme pojem nekardioembolická iCMP nebo TIA, který zahrnuje všechny výše uvedené podtypy iCMP (aterosklerotické onemocnění velkých mozkových tepen, onemocnění malých mozkových tepen, jiné určené příčiny a neurčené příčiny) mimo kardioembolické iCMP (viz. Ischemická cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka kardioembolické etiologie a jejich sekundární prevence. Adaptovaný klinický doporučený postup. KDP-AZV-03-ČNS). Významným patofyziologickým mechanismem jsou progredující aterogenní změny na extrakraniálních i intrakraniálních tepnách a aktivní úloha endotelií. Zásadní význam pro vznik a rozvoj nekardioembolické iCMP mají krevní destičky, jejich aktivace a agregabilita.^{15,17}

Rekurence iCMP po prodělané TIA nebo iCMP je vysoká jak v prvních dnech až týdnech,^{25,26} tak i v dlouhodobém horizontu, kdy souhrnné riziko recidivy je 30–40 % v následujících pěti letech.²⁷ Opakované iCMP vedou k demenci a mají vyšší fatalitu než první příhoda. Jedním ze způsobů, jak riziko recidivy iCMP snížit, je antiagregační terapie.^{22,28,29}

Antiagregancia jsou základním kamenem v sekundární prevenci nekardioembolické iCMP i TIA a při dlouhodobém užívání úspěšně snižují riziko recidivující iCMP, výskyt dalších vaskulárních příhod (hlavně infarktu myokardu) a celkovou mortalitu.^{25,28–30}

Antiagregační terapie ovlivní zejména výskyt iCMP z onemocnění velkých a malých tepen.^{22,24,28,31,32}

V současné době je známo kolem 50 různých receptorů, jejichž blokádu zabráníme funkci krevních destiček a trombóze se vznikem trombů, přičemž v klinické praxi se využívá blokáda jen některých z nich.³³ K dispozici je několik skupin antiagregancií, které blokují funkci destiček různými mechanismy, a snižují tak riziko nekardioembolické iCMP nebo TIA. Prvním, nejdéle užívaným, nejdostupnějším a nejrozšířenějším lékem je kyselina acetylsalicylová (ASA). ASA ireverzibilně inaktivuje destičkovou cyklooxygenázu. Dalším lékem je klopidogrel, který inhibuje trombocytární receptory pro adenosindisfosfát. K dlouhodobé antiagregační léčbě se využívá také fixní kombinace nízké dávky ASA a dipyridamolu s modifikovaným uvolňováním. Dipyridamol inhibuje fosfodiesterázu typu E3, E5 a tím posiluje antitrombotický efekt ASA. Tato kombinace nemá v ČR schválenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a není v ČR dlouhodobě dostupná.

V indikaci akutního koronárního syndromu jsou jako léky první volby aktuálně doporučovány blokátory trombocytárního receptoru pro adenosindisfosfát typu P2Y₁₂ tikagrelor a prasugrel. Tikagrelor nebyl významně lepší než ASA u pacientů po prodělané iCMP ve studii SOCRATES. Pacienti léčení tikagrelorem v prvních 90 dnech po prodělané iCMP nebo TIA měli 6,7% riziko primárního sledovaného cíle (CMP, infarkt myokardu nebo smrt) proti 7,5% riziku u kontrolní skupiny léčené ASA, tento výsledek nebyl statisticky významný, HR = 0,89 (95% CI, 0,78–1,01; p = 0,07).³⁴ Na základě výsledků studie TRITON TIMI-38 je prasugrel kontraindikovaný u pacientů po prodělané iCMP. Studie TRITON TIMI-38 porovnávala duální léčbu prasugrel plus ASA proti klopidogrel plus ASA v indikaci akutního koronárního syndromu s perkutánní koronární intervencí. Ve skupině pacientů po prodělané iCMP nebo TIA, kteří užívali tuto duální antiagregační léčbu, byl zjištěn trend pro vyšší výskyt závažného krvácení, HR = 2,46 (95% CI 0,94–6,42, p = 0,06). Prasugrel byl doporučen a schválen pro léčbu po akutním koronárním syndromu s kontraindikací pro pacienty, kteří prodělali iCMP.³⁵

Další léky s antiagregačním potenciálem, které nevykazují signifikantně lepší výsledky než ASA nebo klopidoogrel, jsou: cilostazol, ticlopidin, indobufen, triflusal, terutroban a saproogrelát.

Optimální výběr antiagregancia vyžaduje stanovení etiologie iCMP a individualizaci léčebné strategie. Důležitá je také adherence k léčbě, kdy až 40 % pacientů neužívá ASA či jinou antiagregační terapii.³⁶ K přerušení nebo ukončení antiagregační terapie často vede obava z nežádoucích účinků, zejména kvůli riziku krvácení nebo gastrointestinálních potíží, což je spojeno především s léčbou ASA. Lépe tolerovaný je klopidoogrel. Kombinace nízké dávky ASA a dipyridamolu s modifikovaným uvolňováním má lepší účinky ve snížení rekurence iCMP, ale je hůře tolerovaná pro časté bolesti hlavy. To snižuje adherenci k léčbě, a tím její populační účinnost.

Přestože je antiagregační léčba efektivní v sekundární prevenci nekardioembolické iCMP a TIA, nepanuje jednoznačná shoda v jejím načasování, počáteční dávce a ve výběru léčivého přípravku jak pro dlouhodobé užívání, tak pro krátkodobou léčbu u vysoce rizikových pacientů. V současné době je v ČR k dispozici pro monoterapii ASA a klopidoogrel a pro duální terapii jejich kombinace, která v časném období (10–21 dnů) vykazuje vyšší efektivitu u vysoce rizikových pacientů po TIA (ABCD2 skóre ≥ 4) nebo iCMP s lehčím nálezem (NIHSS < 4 body).^{37,38}

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Které intervence zlepšují výsledky péče u pacientů po iCMP nebo TIA nekardioembolické etiologie?

Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

P: Problém / Populace / Pacient (Problem / Population / Patient)

Dospělí pacienti s iCMP nebo TIA nekardioembolické etiologie

I: Intervence / několik intervencí (Intervention / range of interventions)

Klopidogrel

C: Komparace (Comparison)

Placebo

O: Outcomes (Výstupy)

Úmrtnost, hospitalizace, recidiva iCMP, krvácivé komplikace

P: Problém / Populace / Pacient (Problem / Population / Patient)

Dospělí pacienti s iCMP nebo TIA nekardioembolické etiologie

I: Intervence / několik intervencí (Intervention / range of interventions)

ASA

C: Komparace (Comparison)

Placebo

O: Outcomes (Výstupy)

Úmrtnost, hospitalizace, recidiva iCMP, krvácivé komplikace

P: Problém / Populace / Pacient (Problem / Population / Patient)

Dospělí pacienti s iCMP nebo TIA nekardioembolické etiologie

I: Intervence / několik intervencí (Intervention / range of interventions)

ASA a dypiridamol

C: Komparace (Comparison)

Placebo

O: Outcomes (Výstupy)

Úmrtnost, hospitalizace, recidiva iCMP, krvácivé komplikace

P: Problém / Populace / Pacient (Problem / Population / Patient)

Dospělí pacienti s iCMP nebo TIA nekardioembolické etiologie

I: Intervence / několik intervencí (Intervention / range of interventions)

ASA a klopidogrel

C: Komparace (Comparison)

Asiprin nebo klopidogrel v monoterapii

O: Outcomes (Výstupy)

Úmrtnost, hospitalizace, recidiva iCMP, krvácivé komplikace

P: Problém / Populace / Pacient (Problem / Population / Patient)

Dospělí pacienti s fibrilací síní nevhodní pro terapii antagonisty vitamínu K

I: Intervence / několik intervencí (Intervention / range of interventions)

Inhibitory faktoru Xa

C: Komparace (Comparison)

Aspirin

O: Outcomes (Výstupy)

Úmrtnost, hospitalizace, recidiva iCMP, krvácivé komplikace

Doporučení

Antiagregancia jsou léky, které ovlivněním shlukování/agregace krevních destiček snižují vznik trombů, a tímto účinkem i riziko vzniku iCMP. Antitrombotika (která antiagregancia zahrnují) jsou předepisována 97 % pacientů po prodělané CMP při propuštění³⁹, avšak adherence k léčbě po propuštění výrazně klesá – 21 % pacientů v Austrálii neužívalo žádnou antiagregační terapii.⁴⁰

Pro zlepšení dlouhodobé adherence k léčbě (sekundární prevenci) po prodělané CMP je důležité zahájení sekundární prevence ještě před propuštěním pacienta.⁴¹

V České republice je k dispozici ASA a klopidogrel. Fixní kombinace nízké dávky ASA a dipyridamolu s modifikovaným uvolňováním není v ČR dostupná.

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Dlouhodobá antiagregační léčba (např. nízká dávka ASA, klopidogrelu nebo kombinace nízké dávky ASA a dipyridamolu s modifikovaným uvolňováním) by měla být předepsána všem pacientům, s přihlédnutím k jejich komorbiditám, kteří prodělali iCMP nebo TIA a u kterých není indikována léčba antikoagulační. ^{30,42,43}	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Praktické informace

Počáteční dávka ASA je 300 mg a je následována denní dávkou 100–150 mg. Terapie klopidogrelem, jehož denní dávka je 75 mg, může být také zahájena úvodní dávkou 300 mg v případě, že je vyžadován rychlý nástup účinku. Fixní kombinace ASA a dipyridamolu obsahuje 200 mg dipyridamolu ve formě s prodlouženým uvolňováním a 25 mg ASA ve standardní (okamžité) formě.

Klíčové informace

Benefity a rizika

Podávání ASA, kombinace ASA-dipyridamol či klopidogrelu snižuje výskyt recidivy iCMP.^{24,30,42–44} U většiny pacientů absolutní benefit převyšuje riziko výskytu krvácivých komplikací. Absolutní rozdíl efektu mezi jednotlivými antiagregancii je malý.

Kvalita důkazů – vysoká

Kvalita důkazů je vysoká.

Preference – Významná variabilita neočekávána

Intolerance aspirinu se vyskytla u velmi malého počtu pacientů (< 1 %). Změny v preferencích neočekávány.

Zdroje a další úvahy/zvážení

ASA, dipyridamol, klopidogrel a kombinace těchto léčivých přípravků byly porovnávány jak mezi sebou, tak vůči placebu v několika ekonomických hodnoceních a ve dvou review.^{45,46} Ekonomická hodnocení byla provedena ve Spojeném království, USA a Francii, a proto nemusí být zcela aplikovatelná v jiných zemích.

Bylo zjištěno/prokázáno, že ASA ve srovnání s placebem je účinnější, šetří náklady⁴⁷ a je nákladově efektivní s dodatečnými náklady ve výši 1 725 USD za každý získaný rok života vztážený k jeho kvalitě (QALY) (referenční období nákladů nebylo hlášeno).⁴⁸ Kombinace ASA a dipyridamolu je ve srovnání s placebem nákladově efektivní s dodatečnými náklady ve výši 1 769 USD za získaný QALY (referenční rok nákladů neuveden).⁴⁸ Existují však protichůdné důkazy o nákladové efektivitě klopidogrelu ve srovnání s placebem, kdy jedno ekonomické hodnocení prokázalo nákladovou efektivitu klopidogrelu při dodatečných nákladech ve výši 31 200 USD za získaný QALY (referenční rok 2002);⁴⁹ a další naopak, že nákladově efektivní není (vzhledem k ochotě zaplatit 50 000 USD za každý získaný QALY) s dodatečnými náklady ve výši 57 714 USD za získaný QALY (referenční období nákladů nebylo hlášeno).⁴⁸ Obě studie byly provedeny před uvedením levnějšího generického preparátu klopidogrelu na trh.

Nejkonzistentnější ekonomické důkazy se jeví u kombinace ASA a dipyridamolu. Bylo zjištěno, že tato kombinace je ve srovnání se samotnou ASA nákladově efektivní^{45,47,50–52} a účinnější a úspornější.⁵³ Při srovnání kombinace aspirinu a dipyridamolu s klopidogrelem existuje důkaz, že ASA a dipyridamol jsou nákladově efektivní nebo účinnější a šetří náklady,^{45,47} ale tyto analýzy opět předcházely uvedení generického preparátu klopidogrelu na trh.

Dříve než byly dostupné generické přípravky klopidogrelu, bylo zjištěno, že klopidogrel je méně účinný a nákladnější než všechny ostatní antiagregancia.⁴⁸ Existují důkazy o tom, že klopidogrel nebyl nákladově efektivní (vzhledem k ochotě zaplatit 50 000 USD za každý získaný QALY) ve srovnání s ASA s dodatečnými náklady ve výši 161 316 USD na jednu CMP, které bylo zabráněno (referenční rok 1999).⁵⁰ Existují však také důkazy, že klopidogrel je nákladově efektivní s dodatečnými náklady ve výši 26 580 USD za získaný QALY (nákladový referenční rok 1998),⁵³ a nákladově efektivní pro vysoce rizikové pacienty.⁴⁷

Zdůvodnění

Antiagregační léčba zůstává základním prvkem sekundární prevence u pacientů s iCMP nebo TIA v případě, že pacient nemá fibrilaci síní nebo jiný významný zdroj kardioembolizace, kdy by měla být zahájena terapie antikoagulační. Opakovaně bylo prokázáno, že dlouhodobá antiagregační léčba snižuje riziko recidivující iCMP, avšak mírně zvyšuje riziko krvácení.^{30,43} ASA nadále zůstává nejdostupnějším, nejlevnějším a nejrozšířenějším antiagregačním lékem. Klopidogrel nebo fixní kombinace dipyridamolu s prodlouženým uvolňováním a nízké dávky ASA jsou stejně účinné a ve srovnání s ASA v monoterapii jsou účinnější při snižování rizika dalších iCMP. Léčba by měla být zahájena včasné po vzniku CMP (jakmile zobrazovací vyšetření mozku vyloučí intracerebrální krvácení) s přihlédnutím k případné alergii na ASA či dalším obtížím, jako je např. závažná dysfagie. Podávání antiagregačních přípravků zvyšuje pravděpodobnost komplikací u pacientů, kteří byli léčeni IVT. Proto

by zahájení antiagregační léčby mělo být zahájeno > 24 hodin po IVT, dokud kontrolní zobrazovací vyšetření mozku nevyloučí hemoragii nebo významnou hemoragickou transformaci.

Zahájení léčby před propuštěním z nemocnice (u těch pacientů, kteří byli přijati) zlepšuje dlouhodobou adherenci k léčbě.

Klinické otázky

Populace: Dospělí s iCMP

Intervenční skupina: Klopido-grel

Kontrolní skupina: Placebo

Souhrn

Niu a kolektiv²⁸ provedli v roce 2016 srovnávací meta-analýzu hodnotící účinnost jednotlivých antiagregancií jak ve srovnání vůči sobě navzájem, tak vůči placebo. Meta-analýza obsahovala celkem 36 studií, i když ne všechny z nich zahrnovaly placebo nebo klopido-grelem léčené skupiny pacientů. Žádná ze zahrnutých studií přímo nesrovnávala klopido-grel s placebem, takže porovnání bylo možné pouze metodami srovnávací meta-analýzy. Průměrná doba sledování byla 26,9 měsíců, a proto je v tabulce uveden střední stupeň kvality důkazu.

Studie CAPRIE prokázala superioritu klopido-grelu oproti aspirinu.⁵⁴ Primární kompozitní endpoint zahrnující CMP, infarkt myokard a/nebo úmrtí z vaskulární příčiny se vyskytl u 5,3 % pacientů léčených klopido-grelem oproti 5,8 % pacientů léčených aspirinem ($p = 0,04$). Závažné krvácení se vyskytlo u 1,4 % pacientů léčených klopido-grelem oproti 1,6 % pacientů léčených aspirinem ($p = \text{NS}$).

Výskyt gastrointestinálního krvácení byl nižší u pacientů léčených klopido-grelem (2,0 vs. 2,7 %, $p < 0,05$). Intrakraniální krvácení se vyskytlo u 0,35 % pacientů užívajících klopido-grel a u 0,49 % pacientů léčených ASA ($p = \text{NS}$). V podskupině pacientů s CMP nebo TIA, byla CMP první příhodou u 5,2 % oproti 5,7 % u ASA ($p = 0,28$)

Studie PROFESS prokázala, že klopido-grel má velmi podobnou účinnost jako kombinace ASA-dipyridamol v sekundární prevenci CMP.⁵⁵ Recidiva cévní mozkové příhody se vyskytla u 9,0 % pacientů léčených kombinací ASA-dipyridamol a u 8,8 % pacientů léčených klopido-grelem ($p = 0,56$). Závažné krvácení se vyskytlo u 4,1 % pacientů léčených kombinací ASA-dipyridamol oproti 3,6 % pacientů léčených klopido-grelem (hazard ratio/HR 1,15, 95% CI 1,00-1,32); výskyt intrakraniálního krvácení byl taktéž méně častý u pacientů léčených klopido-grelem (HR 1,42; 95% CI 1,11–1,83).

Outcome/ výsledek	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Certainty in effect estimates Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		Placebo	Klopidogrel		
Recidiva CMP (end of follow-up)	Odds Ratio 0,68 (CI 95% 0,53–0,92) Na základě dat od 24 607 pacientů ze 33 studií (RCT). ¹ Průměrná doba sledování byla 27 měsíců.			Průměrná/střed ní - pro závažnou nepřímost: Uvedený odhad je založen na srovnávací meta- analýze. Žádná studie přímo nesrovnávala klopidogrel s placebem ²	Klopidogrel pravděpodobně snižuje výskyt recidivy CMP.
Krvácení (end of follow-up)	Odds Ratio 1,79 (CI 95% 1,23–2,78). Na základě dat od 24 607 pacientů ze 30 studií (RCT). ³ Průměrná doba sledování byla 27 měsíců.			Průměrná/střed ní - pro závažnou nepřímost: Uvedený odhad je založen na srovnávací meta- analýze. Žádná studie přímo nesrovnávala klopidogrel s placebem ⁴	Klopidogrel pravděpodobně zvyšuje výskyt krvácení ve srovnání s placebem.
Závažné vaskulární příhody (end of follow-up)	Odds Ratio 0,74 (CI 95% 0,65–0,86). Na základě dat od 24 607 pacientů ze 36 studií (RCT). ⁵ Průměrná doba sledování byla 27 měsíců.			Průměrná/střed ní - pro závažnou nepřímost: Uvedený odhad je založen na srovnávací meta- analýze. Žádná studie přímo nesrovnávala klopidogrel s placebem ⁶	Klopidogrel pravděpodobně snižuje výskyt závažné vaskulární příhody ve srovnání s placebem.

1. Systematický přehled (review)³⁰ Baseline/Comparator: Kontrolní rameno reference použito jako intervence.
2. Nekonzistence: nezávažné. Nepřímost: závažná. Přímé srovnání není k dispozici; Nepřesnost: nezávažné. Publikáční zkreslení: nezávažné.

3. Systematický přehled (review)³⁰ Baseline/Comparator: Kontrolní rameno reference použito jako intervence.
4. Nekonzistence: nezávažné. Nepřímot: nezávažná. Přímé srovnání není k dispozici; Nepřesnost: nezávažné. Publikační zkreslení: nezávažné.
5. Systematické přehled (review)³⁰ Baseline/Comparator: Kontrolní rameno reference použito jako intervence.
6. Nekonzistence: nezávažné. Nepřímot: závažná. Přímé srovnání není k dispozici: žádná studie přímo neporovnávala klopidogrel s placebem; Nepřesnost: nezávažné. Publikační zkreslení: nezávažné.

Klinické otázky:

Populace: Dospělí s iCMP

Intervenční skupina: Samotná ASA

Kontrolní skupina: Placebo

Souhrn:

Niu a kolektiv³⁰ provedli v roce 2016 srovnávací meta-analýzu hodnotící účinnost jednotlivých antiagregancií, a to jak se srovnáním vůči sobě navzájem, tak vůči placebo. Meta-analýza zahrnovala celkem 36 studií, ačkoliv ne všechny z nich zahrnovaly pouze placebo nebo pouze ASA léčené skupiny pacientů. Průměrná doba sledování byla 26,9 měsíců. Intervenční skupina léčená ASA byla dle denní dávky rozdělena do 4 podskupin: velmi nízké dávky (30–50 mg/den) nízké dávky (75–162 mg/den), střední dávky (283–330 mg/den) a vysoké dávky (500–1500 mg/den). Pokles výskytu recidivy iCMP byl pozorován u všech dávek ASA, ačkoliv toto snížení rizika recidivy nebylo významné pro velmi nízké a střední dávky. Všechny dávky taktéž snížily výskyt závažných vaskulárních příhod, nicméně toto snížení nebylo opět významné pro velmi nízké dávky. Nutno však podotknout, že všechny dávky výrazně zvyšují výskyt krvácení. Mezi jednotlivými dávkami ASA nebyly zjištěny žádné významné rozdíly.

Vzhledem k tomu, že byla použita network meta-analýza, patientská data mohla být použita, přestože nepocházela ze studií přímo srovnávajících ASA s placebem. To znamená, že větší počet pacientů a studií přispěl k odhadu účinku (effect estimate), než by bylo možné v přímém srovnání. Autoři také provedli klasickou (standardní) meta-analýzu založenou na přímém srovnávání. „Effect estimates“ byly podobné, ale ne vždy dosáhly hladiny statistické významnosti.

Rothwell a kolektiv⁴² provedli systematický přehled všech randomizovaných studií srovnávajících ASA s kontrolou v krátkodobém časovém horizontu. V analýze typu time-to-event (čas k výskytu příhody) bylo pozorováno významné snížení výskytu všech CMP, a to jak v období 0–6 týdnů, tak v období 0–12 týdnů. Pouze u iCMP bylo pozorováno signifikantní snížení výskytu v obou obdobích.

V dříve publikovaném Cochrane review byly zahrnuty 4 randomizované studie porovnávající ASA s kontrolou.⁴³ Dvě z těchto studií přispěly 98 % dat. Jedna z větších studií (CAST 1997) byla dvojitě zaslepená, s placebem, další (IST 1997) však byla „open-label“, i když byla považována v podstatě za zaslepenou, protože výsledky byly hodnoceny zaslepeným hodnotitelem po 6 měsících, kdy si již většina pacientů nepamatovala své zařazení do intervenční skupiny. Užívání aspirinu bylo spojováno s malým, ale významným snížením pravděpodobnosti úmrtí nebo závislosti (OR 0,95, 95% CI 0,91 až 0,99) a recidivující CMP (OR 0,77, 95% CI 0,69 až 0,87). Vzhledem k provedené konvenční meta-analýze

tento přehled zahrnoval méně pacientů a studií než přehled opublikovaný Niu et al,³⁰ ale poskytuje důkazy založené na přímém srovnání aspirinu a kontroly.

Kwok et al²⁴ publikovali systematický přehled antiagregační terapie v sekundární prevenci po iCMP, který zahrnoval 17 studií s celkem 42 234 účastníky. Antiagregancia ve srovnání s placebem snížila celkové riziko recidivy CMP (RR 0,77, 95% CI 0,62 až 0,97), ačkoliv jediná data specifická pro ASA pocházejí z jedné studie, kdy byl použit buď ASA nebo dipyridamol.

Outcome/ výsledek Časový rámec	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Certainty in effect estimates Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		Placebo	ASA		
Recidiva CMP dlouhodobé podávání nízkých dávek (75– 162 mg/den) End of follow-up	Odds Ratio 0,78 (CI 95% 0,63–0,99) Na základě dat od 13 327 pacientů ze 33 studií (RCT). ¹ Průměrná doba sledování byla 27 měsíců.			Vysoká	Dlouhodobé užívání nízké dávky ASA snižují výskyt recidivy CMP.
Recidiva CMP krátkodobé podávání jakýchkoliv dávek 12 týdnů	Hazard Ratio 0,47 (CI 95% 0,37–0,61). Na základě dat od 9 635 pacientů ze 12 studií (RCT). ² Průměrná doba sledování byla 12 týdnů.			Vysoká ³	Krátkodobé užívání ASA snižují výskyt recidivy CMP.
Krvácení dlouhodobé podávání nízkých dávek (75– 162 mg/den) End of follow-up	Odds Ratio 2,33 (CI 95% 1,73–3,3). Na základě dat od 13 327 pacientů ze 30 studií (RCT). ⁴ Průměrná doba sledování byla 27 měsíců.			Vysoká	Dlouhodobé užívání nízkých dávek ASA zvyšuje výskyt krvácení

Outcome/ výsledek Časový rámec	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Certainty in effect estimates Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		Placebo	ASA		
Závažné vaskulární příhody dlouhodobé podávání nízkých dávek (75– 162 mg/den) End of follow-up	Odds Ratio 0,83 (CI 95% 0,71–0,96) Na základě dat od 13 327 pacientů ze 36 studií (RCT). ⁵ Průměrná doba sledování byla 27 měsíců.			Vysoká	Dlouhodobé užívání nízkých dávek ASA snižuje výskyt závažných vaskulárních příhod.
Úmrtí či závislost End of follow-up	Odds Ratio 0,95 (CI 95% 0,91–0,99) Na základě dat od 41 291 pacientů ze 4 studií (RCT). Doba sledování byla 3–6 měsíců.	462 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 13 případů méně na 1000 léčených pacientů (CI 95% o 23 méně – o 2 méně)	449 případů/1 000 léčených pacientů	Vysoká	Užívání ASA snižuje počet úmrtí či závislosti.
Úmrtí End of follow-up	Odds Ratio 0,92 (CI 95% 0,87–0,98) Na základě dat od 41 291 pacientů ze 4 studií (RCT). Doba sledování byla 3– 6 měsíců.	129 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 9 případů méně na 1000 léčených pacientů (CI 95% o 15 méně – o 2 méně)	120 případů/1 000 léčených pacientů	Vysoká	Užívání ASA snižuje počet úmrtí.

Outcome/ výsledek Časový rámec	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Certainty in effect estimates Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		Placebo	ASA		
Symptomatické intrakraniální krvácení během léčby	Odds Ratio 1,22 (CI 95% 1–1,5) Na základě dat od 40 850 pacientů ze 3 studií (RCT). Doba sledování byla 5 dní až 3 měsíce.	8 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 2 případy více na 1000 léčených pacientů (CI 95% o 0 až 4 více)	10 případů/1 000 léčených pacientů	Vysoká	Užívání ASA mírně zvyšuje počet symptomatických intrakraniálních krvácení.
Riziko recidivy iCMP v průběhu 6 týdnů	Hazard Ratio 0,42 (CI 95% 0,32–0,55). Na základě dat od 15 778 pacientů ze 12 studií (RCT).	24 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 14 případů méně na 1000 léčených pacientů (CI 95% o 16 méně – o 11 méně)	10 případů/1 000 léčených pacientů	Vysoká	Užívání ASA snižuje šestitýdenní riziko recidivy CMP.
Riziko recidivy fatální či invalidizující iCMP v průběhu 6 týdnů	Hazard Ratio 0,29 (CI 95% 0,2–0,42). Na základě dat od 15 778 pacientů ze 12 studií (RCT).	15 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 11 případů méně na 1000 léčených pacientů (CI 95% o 12 méně – o 9 méně)	4 případů/1 000 léčených pacientů	Vysoká	Užívání ASA snižuje riziko šestitýdenní recidivy fatální či invalidizující CMP.

1. Systematický přehled (review)³⁰ Baseline/komparátor: Kontrolní rameno reference použito jako intervence.
2. Systematický přehled (review)⁴² Baseline/komparátor: Kontrolní rameno reference použito jako intervence.
3. Nekonzistence: nezávažné. Nepřímot: nezávažná. Rozdíly mezi intervenční skupinou a studovanou populací – hodně studií provedených před rokem 2000 – standard léčby se změnil, rozdíly mezi

intervenční/kontrolní skupinou a studovanou populací – hodně pacientů zahájilo léčbu po brzké vysoce rizikové době; Nepřesnost: nezávažné. Publikační zkreslení: nezávažné.

4. Systematický přehled (review)³⁰ Baseline/komparátor: Kontrolní rameno reference použito jako intervence.
5. Systematický přehled (review)³⁰ Baseline/komparátor: Kontrolní rameno reference použito jako intervence.

Klinické otázky:

Populace: Dospělí s iCMP

Intervence: Kombinace ASA a dipyridamolu

Kontrolní skupina: Placebo

Souhrn:

Niu a kolektiv³⁰ provedli v roce 2016 srovnávací meta-analýzu hodnotící účinek jednotlivých antiagregancií jak ve srovnání vůči sobě navzájem, tak vůči placebu. Network meta-analýza zahrnovala celkem 36 studií. Z toho však ne všechny pojímaly placebem nebo kombinací ASA a dipyridamolu léčené skupiny pacientů. Průměrná doba sledování byla 26,9 měsíců. Skupiny dostávající kombinaci ASA a dipyridamolu byly rozděleny dle dávky do dvou podskupin: první (50 mg ASA + 400 mg dipyridamolu/den) a druhá (990–1300 mg ASA + 150–300 mg dipyridamolu/den). Obě dávkovací schémata významně snížila výskyt recidiv CMP a závažných vaskulárních příhod, ale zároveň významně zvýšila výskyt krvácivých příhod.

Vzhledem k tomu, že byla použita network meta-analýza, patientská data mohla být použita, přestože nepocházela ze studií přímo srovnávajících kombinaci ASA a dipyridamolu s placebem. To znamená, že větší počet pacientů a studií přispěl k odhadu účinku (effect estimate), než by bylo možné při pouhém přímém srovnávání. Autoři také provedli klasickou meta-analýzu založenou na přímém srovnání. „Effect estimates“ byly podobné, ale ne vždy dosáhly statistického významu.

Malloy a kolektiv⁴⁴ také provedli network meta-analýzu antiagregační léčby v rámci sekundární prevence iCMP. Do analýzy bylo zahrnuto 24 článků s celkovým počtem více než 88 000 pacientů. Při srovnání kombinace ASA a dipyridamolu s placebem (RR 0,63, 95% CI 0,52–0,79) zjistili výrazné snížení výskytu recidivy CMP. Nicméně účinek ASA v závislosti na jeho dávce prozkoumán nebyl. Niu a kolektiv³⁰ poznamenali, že v této meta-analýze nejsou zahrnuty dvě studie s cilostazolem, čímž naznačují menší komplexnost přehledu.

Outcome/ výsledek Časový rámec	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		Placebo	ASA + dipyridamol		
Recidiva CMP dlouhodobé podávání nízkých dávek (A 50 mg + D 400mg/den) End of follow- up	Odds Ratio 0,69 (CI 95% 0,56–0,89) Na základě dat od 20 328 pacientů ze 33 studií (RCT). ¹ Průměrná doba sledování byla 27 měsíců.			Vysoká	Dlouhodobé užívání nízké dávky ASA a dipyridamolu snižuje výskyt recidivy CMP.
Krvácení dlouhodobé podávání nízkých dávek (A 50 mg + D 400mg/den) End of follow- up	Odds Ratio 1,95 (CI 95% 1,43– 2,78). Na základě dat od 20 328 pacientů ze 30 studií (RCT). ² Průměrná doba sledování byla 27 měsíců.			Vysoká	Dlouhodobé užívání nízké dávky ASA a dipyridamolu zvyšuje výskyt krvácení.
Závažné vaskulární příhody dlouhodobé podávání nízkých dávek (A 50 mg + D 400mg/den) End of follow- up	Odds Ratio 0,72 (CI 95% 0,63– 0,83). Na základě dat od 20 328 pacientů z 36 studií (RCT). Průměrná doba sledování byla 27 měsíců.			Vysoká	Nízká dávka ASA v kombinaci s dipyridamole m snižuje výskyt závažných vaskulárních příhod ve srovnání s placebem.

1. Systematický přehled (review)³⁰ Baseline/komparátor: Kontrolní rameno reference použito jako intervence.
2. Systematický přehled (review)³⁰ Baseline/komparátor: Kontrolní rameno reference použito jako intervence.

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U všech pacientů s iCMP a TIA by měla být antiagregační léčba zahájena co nejdříve – jakmile zobrazovací vyšetření mozku vyloučí intrakraniální hemoragii. V případě, že pacient byl léčen IVT, může být antiagregační léčba zahájena po kontrolním zobrazení mozku provedeném s odstupem < 24 hodin, a které vyloučilo hemoragii nebo hemoragickou transformaci.	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Praktické informace

Počáteční dávka ASA je 300 mg a je následována nízkou denní dávkou 100–150 mg. Terapie klopido-grelem, jehož denní dávka je 75 mg, může být zahájena úvodní dávkou 300 mg v případě, že je vyžadován rychlý nástup účinku.

Zdůvodnění

Léčba by měla být zahájena brzy po vzniku iCMP (jakmile zobrazovací vyšetření mozku vyloučí intracerebrální krvácení) s přihlédnutím k dalším okolnostem, jako je alergie na ASA, přítomnost dysfagie apod. Podávání antiagregačních přípravků zvyšuje pravděpodobnost komplikací u pacientů, kteří byli léčeni IVT. Z tohoto důvodu by zahájení antiagregační léčby mělo být odloženo 24 hodin po IVT, dokud kontrolní zobrazovací vyšetření mozku nevyloží hemoragii nebo významnou hemoragickou transformaci.

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
K zabránění iCMP u vysoce rizikových pacientů s lehkou iCMP (minor stroke, NIHSS < 4 body) nebo TIA s vysokým rizikem (ABCD2 skóre \geq 4), může být v krátkodobém horizontu (první tři týdny po příhodě) podávána ASA spolu s klopido-grelem. ^{38,56,57}	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Klíčové informace

Benefity a rizika

Krátkodobá léčba ASA plus klopido-grel (7 dní – 3 týdny) ve srovnání se samotnou ASA či samotným klopido-grelem významně snížila riziko rekurence iCMP. Naopak se mírně zvyšuje riziko závažného krvácení, tento rozdíl však nebyl statisticky významný.^{38,57}

Kvalita důkazů – vysoká

Studie zahrnuté do hodnocení disponují vysokou metodologickou kvalitou, jedná se především o studie CHANCE a POINT.

Preference – Významná variabilita neočekávána

Zdroje a další úvahy/zvážení

Při ekonomickém hodnocení zaměřeném na pacienty s akutní TIA/lehkou iCMP (minor stroke) a s vysokým rizikem recidivy bylo zjištěno, že podávání klopidogrelu a ASA ve srovnání se samotnou ASA je nákladově efektivní s dodatečnými náklady ve výši 5 200 USD na získaný QALY (referenční rok nákladů 2011) a k úspoře nákladů došlo, když bylo použito generikum klopidogrelu.⁵⁸

Toto ekonomické hodnocení bylo založeno na studii provedené na čínské populaci a klopidogrel byl podáván v období prvních třech týdnů až do 90 dnů po vzniku příhody. Žádná ekvivalentní hodnocení nebyla na australské populaci provedena. Patentová ochrana klopidogrelu v Austrálii vypršela, což sníží náklady na léčbu a z čehož se předpokládá zlepšení jeho nákladové efektivity.

Implementace úvah

Je k dispozici klinický ukazatel shromažďovaný při včasné antiagregační terapii a dlouhodobé (sekundární) prevenci v „National Stroke Audit“. Antiagregační léčba je spolu s antihypertenzivou a hypolipidemikou zahrnuta ve standardu akutní klinické péče (Acute Stroke Clinical Care Standard) jakožto část souboru na důkazech založených postupů.

Odůvodnění

Krátkodobá léčba ASA plus klopidogrel (7 dní – 3 týdny) ve srovnání se samotnou ASA či samotným klopidogrelem významně snižuje riziko recurence iCMP.

Zhang a kolektiv³⁸ provedli v roce 2015 systematický přehled srovnávající kombinaci ASA plus klopidogrel s ASA nebo klopidogrelem samotným. Intervenční skupina byla dle délky léčby rozdělena do dvou podskupin: krátkodobá léčba trvající méně než 3 měsíce a dlouhodobá léčba trvající déle než 1 rok. Krátkodobá léčba významně snížila jak riziko recidivy iCMP (o 35 případů méně na 1000 léčených pacientů), tak i složeného primárního cíle (recidiva iCMP, infarkt myokardu a smrt z cévní příčiny) o 35 případů na 1000 léčených pacientů.

Johnston a kolektiv⁵⁷ publikovali v roce 2018 výsledky studie POINT: Vysoce riziková pacienta s lehkou iCMP nebo TIA byli randomizováni v 2 podskupinách ASA plus klopidogrel (n = 2422) a ASA plus placebo (n = 2449). Klopidogrel byl podáván v úvodní dávce 600 mg a následně 75 mg denně. Dávka ASA byla 30–325 mg denně. Při krátkodobé duální léčbě bylo ve skupině ASA plus klopidogrel zjištěno významné snížení rizika závažné iCMP, HR = 0,65 (p = 0,0015). Na každých 1000 léčených pacientů bylo zabráněno 15 iCMP. Složený sledovaný primární cíl (smrt z kardiovaskulární příčiny, CMP nebo infarkt myokardu) byl nižší ve skupině ASA plus klopidogrel a vyskytl se v 5,0 % ve srovnání s 6,5 % ve skupině ASA plus placebo (p = 0,02).

Při krátkodobé duální antiagregační léčbě se mírně zvyšuje riziko závažného krvácení, nicméně jeho výskyt není statisticky významný. Ve studii POINT⁵⁷ došlo k závažnému krvácení v 0,9 % případů ve skupině ASA plus klopidogrel ve srovnání s 0,4 % ve skupině ASA plus placebo (p = 0,02).

Klinické otázky:

Populace: Dospělí s iCMP nebo TIA

Intervenční skupina: Kombinace ASA a klopidogrelu

Kontrolní skupina: Monoterapie ASA nebo klopidogrel

Souhrn:

Zhang a kolektiv³⁸ provedli v roce 2015 systematický přehled srovnávající kombinaci ASA a klopidogrelu s aspirinem nebo klopidogrelem samotným. Intervenční skupina byla dle délky léčby rozdělena do dvou podskupin: krátkodobá léčba trvající méně než 3 měsíce a dlouhodobá léčba trvající déle než 1 rok.

Randomizované studie, v případě krátkodobého užívání, prokázaly významné snížení rizika recidivy CMP a kompozitního výstupu (recidiva CMP, infarkt myokardu a vaskulární příhody). Výskyt závažných krvácení byl nevýznamný.

Při dlouhodobé duální antiagregační léčbě nebylo snížení výskytu recidivující cévní mozkové příhody a kompozitního výstupu již významné, zatímco zvýšení výskytu závažných krvácivých příhod již významné bylo.

Poznámka: Publikovaná verze Zhang et al³⁸ obsahovala ve zveřejněných výsledcích několik chyb. Správné výsledky byly uvedeny v rámci „Errata“ a zde uvedené odhady pocházejí z oněch správných výsledků.

Gouya a kolektiv⁵⁹ také porovnávali v rámci svého systematického review (zahrnující do značné míry stejné studie) kombinaci ASA + klopidogrel s ASA samotnou. V rámci meta-analýzy však nerozlišovali krátkodobý a dlouhodobý výsledek, a proto uvádějí významné celkové snížení recidivující CMP (RR 0,76, 95% CI 0,68 až 0,86).

Srovnávací meta-analýza provedená Niu a kolektivem³⁰, která porovnávala kombinaci ASA + klopidogrel se samotnou ASA nebo klopidogrelem, vykázala nevýznamné rozdíly v poměru šancí na recidivu CMP. Vzhledem k tomu, že se jednalo o srovnávací meta-analýzu, mohl k těmto rozdílům přispět větší počet pacientů a studií, protože data nepocházela ze studií přímo srovnávajících léčbu. Omezení analýzy na přímé srovnání ukázalo pouze podobné výsledky jako v dříve zmíněných reviews, ačkoliv tento přehled analyzoval i dávkování ASA. V přímém srovnání kombinace ASA a klopidogrel významně snížila recidivu iCMP ve srovnání s dávkami 75–162 mg ASA denně (OR 0,77, 95% CI 0,60 až 0,99), i když toto srovnání nebylo v celkové srovnávací meta-analýze statisticky významné.

Pro lakunární CMP provedl Côté et al⁶⁰ post hoc analýzu údajů od 838 pacientů zařazených ve studii SPS3. Kombinovaná léčba ASA a klopidogrelem byla porovnána s léčbou samotným ASA. Riziko recidivující CMP při duální antiagregační terapii se ve srovnání s léčbou samotnou ASA významně nelišilo (HR 0,91, 95% CI 0,61 až 1,37).

Outcome/ výsledek Časový přehled	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		ASA nebo klopidogrel	ASA + klopidogrel		
Sekundární CMP krátkodobá léčba ¹ (< 3 měsíce)	Relative risk 0,69 (CI 95% 0,59– 0,81) Na základě dat od 5 789 pacientů z 5 studií (RCT). Doba sledování (7 dní – 3,4 let)	114 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 35 méně na 1000 (CI 95% o 22 méně – o 47 méně)	79 případů/1000 léčených pacientů	Vysoká ²	Krátkodobé užívání ASA a klopidogrelu snižuje výskyt sekundární CMP.
Sekundární CMP dlouhodobá léčba ³ (> 1 rok)	Relative risk 0,92 (CI 95% 0,83– 1,03) Na základě dat od 14 939 pacientů ze 3 studií (RCT). Doba sledování (7 dní – 3,4 let)	82 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 7 případů méně na 1000 (CI 95% o 2 méně – o 14 méně)	75 případů/1000 léčených pacientů	Střední - pro závažnou nepřesnost ⁴	Dlouhodobé užívání ASA a klopidogrelu může mírně snížit výskyt sekundární CMP.
Závažné krvácení krátkodobá léčba ⁵ (< 3 měsíce)	Relative risk 2,17 (CI 95% 0,18– 25,71) Na základě dat od 5 789 pacientů z 5 studií (RCT). Doba sledování (7 dní – 3,4 let)	3 případy/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 4 případy více na 1000 (CI 95% o 74 více – o 3 méně)	7 případů/1000 léčených pacientů	Nízká - pro závažnou nekonzistenci a nepřesnost ⁶	Krátkodobé užívání ASA a klopidogrelu může vést k nárůstu závažných krvácení.

Outcome/ výsledek Časový přehled	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		ASA nebo klopidogrel	ASA + klopidogrel		
Závažné krvácení dlouhodobá léčba ⁷ (> 1 rok)	Relative risk 1,9 (CI 95% 1,46– 2,48) Na základě dat od 14 939 pacientů ze 3 studií (RCT). Doba sledování (7 dní – 3,4 let)	25 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 23 případů více na 1000 (CI 95% o 37 více – o 12 více)	48 případů/1000 léčených pacientů	Vysoká ⁸	Dlouhodobé užívání ASA a klopidogrelu zvyšuje výskyt závažného krvácení.
Sekundární CMP, IM, cévní smrt krátkodobá léčba ⁹ (< 3 měsíce)	Relative risk 0,7 (CI 95% 0,6- 0,82) Na základě dat od 5 789 pacientů z 5 studií (RCT). Doba sledování (7 dní – 3,4 let)	116 případů/100 0 Rozdíl: o 35 případů méně na 1000 (CI 95% o 22 méně – o 47 méně)	81 případů/1000 léčených pacientů	Vysoká ¹⁰	Krátkodobé užívání ASA a klopidogrelu snižuje výskyt sekundární CMP, IM a cévní smrti.
Sekundární CMP, IM, cévní smrt dlouhodobá léčba ¹¹ (> 1 rok)	Relative risk 0,92 (CI 95% 0,84– 1,01) Na základě dat od 14 939 pacientů z 3 studií (RCT). Doba sledování (7 dní – 3,4 let)	117 případů/100 0 Rozdíl: o 9 případů méně na 1000 (CI 95% o 1 více – o 19 méně)	108 případů/1000 léčených pacientů	Střední - pro závažnou nepřesnost ¹²	Dlouhodobé užívání ASA a klopidogrelu může snížit výskyt sekundární CMP, IM a cévní smrti.

1. Krátkodobá léčba znamenala, že kombinovaná terapie byla podávána po dobu 7 dnů až 3 měsíců
2. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímot: nezávažná. Nepřesnost: nezávažná. Publikační zkreslení: nezávažné. Autoři uvedli, že nálevkové grafy (funnel plots) nebyly symetrické, ale neposkytli žádné další podrobnosti, vyhledávání v systematickém přehledu nebylo vyčerpávající: zahrnuty pouze opublikované studie.
3. Dlouhodobá léčba znamenala podávání po dobu 1 roku nebo déle.
4. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímot: nezávažná. Nepřesnost: závažná. Široké konfidenční intervaly. Publikační zkreslení (bias): nezávažné. Autoři uvádějí, že funnel plots nebyly symetrické, ale neposkytli žádné

další podrobnosti. Vyhledávání v systematickém přehledu nebylo vyčerpávající: zahrnovaly se pouze publikované studie.

5. Krátkodobá léčba znamenala, že kombinační terapie byla podávána po dobu 7 dnů až 3 měsíců
6. Nekonzistence: vážný. Statistická heterogenita byla vysoká, přičemž $I^2 = 65\%$. Směr efektu není konzistentní u zahrnutých studií; Nepřímot: nezávažné. Nepřesnost: závažná. Nízké počty událostí: v mnoha studiích byly v jedné intervenční nebo kontrolní skupině 0 závažných krvácivých příhod, intervaly širokých souvislostí; Publikační zkreslení: nezávažné. Autoři uvedli, že funnel plots nebyly symetrické, ale neposkytli žádné další podrobnosti, vyhledávání v systematickém přehledu nebylo vyčerpávající: zahrnuty pouze opublikované studie;
7. Dlouhodobá léčba znamenala podávání po dobu 1 roku nebo déle.
8. Nekonzistence: nezávažné. Velikost statistické heterogenity byla vysoká, s $I^2: 57\%$; Nepřímot: nezávažné. Nepřesnost: nezávažné. Publikační zkreslení: nezávažné. Autoři uvádějí, že funnel plots nebyly symetrické, ale neposkytli žádné další podrobnosti. Vyhledávání v systematickém přehledu nebylo vyčerpávající: zahrnovaly se pouze publikované studie;
9. Krátkodobá léčba znamenala, že kombinační terapie byla podávána po dobu 7 dnů až 3 měsíců
10. Nekonzistence: nezávažné. Nepřímot: nezávažné. Nepřesnost: nezávažné. Publikační zkreslení (bias): nezávažné. Autoři uvedli, že funnel plots nebyly symetrické, ale neposkytli žádné další podrobnosti, vyhledávání v systematickém přehledu nebylo vyčerpávající: zahrnuty pouze opublikované studie.
11. Dlouhodobá léčba znamenala podávání po dobu 1 roku nebo déle
12. Nekonzistence: nezávažné. Nepřímot: nezávažné. Nepřesnost: nezávažné. Široké konfidenční intervaly, Publikační zkreslení: nezávažné. Autoři uvedli, že funnel plots nebyly symetrické, ale neposkytli žádné další podrobnosti, vyhledávání v systematickém přehledu nebylo vyčerpávající: zahrnuty pouze opublikované studie.

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Kombinace ASA s klopidogrelem by neměla být používána k dlouhodobé sekundární prevenci cerebrovaskulárního onemocnění u lidí, kteří nemají akutní koronární onemocnění nebo nedávno implantovaný koronární stent nebo v posledních 30 dnech stent v a. carotis interna nebo a. vertebralis. ³⁸	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Klíčové informace

Benefity a rizika

Superiorita kombinované terapie (ASA + klopidogrel) vůči ASA či klopidogrelu nebyla prokázána – byl uveden pouze malý rozdíl v benefitu/přínosu, avšak za cenu značně zvýšeného riziko závažného krvácení (23 případů na 1000 léčených pacientů).³⁸

Kvalita důkazů – vysoká

Tři velké randomizované kontrolované studie.

Zdroje a další úvahy

Žádná dostupná literatura nepopisuje potenciální ekonomické důsledky tohoto doporučení.

Aspekty implementace

Existuje klinický ukazatel shromážděný při včasné antiagregační terapii a dlouhodobé (sekundární) prevenci v „National Stroke Audit“.

Odůvodnění

Meta-analýza několika rozsáhlých studií zjistila, že dlouhodobé užívání kombinace ASA a klopidogrelu ve srovnání s ASA nebo klopidogrelem samotným má malý benefit, avšak zvýšené riziko nežádoucích událostí/poškození.³⁸ Tato kombinace by proto měla být zvažována pouze v případě výskytu i jiných indikací, jako je akutní koronární onemocnění či koronární stent.

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Antiagregancia by neměla být použita v prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní. ⁶¹	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Klíčové informace

Benefity a rizika

Antiagregancia se ve srovnání s přímými perorálními antikoagulancii (DOACs) ukázaly inferiorní v prevenci kardioembolické CMP (o 21 mozkových příhod a systémových embolií více na 1000 léčených pacientů).⁶¹

Kvalita důkazů

Vysoce kvalitní důkazy z velké randomizované kontrolované studie s nízkým rizikem zkreslení.

Preference

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení a nejistými výhodami v prevenci CMP není pravděpodobné, že by pacienti chtěli užívat antiagregancia.

Nebyla identifikována žádná literatura, která by popsala potenciální ekonomické důsledky tohoto doporučení.

Odůvodnění

Pacienti s fibrilací síní a anamnézou předchozí CMP nebo TIA jsou vysoce rizikováni pro recidivu CMP. Antiagregancia jsou ve srovnání s antikoagulancii při snižování rizika recidivy CMP nedostatečně účinná. Bylo prokázáno, že apixaban proti ASA významně snižuje riziko recidivy kardioembolické CMP bez zvýšení rizika závažného krvácení. Proto by u pacientů s fibrilací síní neměla být antiagregační léčiva použita k sekundární prevenci CMP.

Je-li riziko závažného krvácení u pacienta skutečně považováno za příliš vysoké na to, aby byl podáván apixaban, pak je pravděpodobné, že stejné doporučení se týká i užívání ASA. Kombinace ASA a klopidogrelu byla testována jako alternativa k antikoagulační terapii před dostupností DOACs. Tato kombinace byla však méně účinná než warfarin a navíc způsobovala klinicky závažná krvácení.

Klinické otázky

Populace: Dospělí s fibrilací síní nevhodní pro terapii antagonisty vitamínu K

Intervenční skupina: Inhibitor faktoru Xa

Kontrolní skupina: ASA

Souhrn:

Studie AVERROES (Apixaban versus kyselina acetylsalicylová [ASA] v prevenci CMP u pacientů s fibrilací síní, u kterých selhala terapie a/nebo nejsou vhodní pro léčbu antagonisty vitamínu K) byla navržena ke stanovení účinnosti a bezpečnosti apixabanu v dávce 5 mg dvakrát denně ve srovnání s ASA v dávce 81 až 324 mg denně pro léčbu pacientů s fibrilací síní, u nichž byla léčba antagonisty vitamínu K považována za nevhodnou.⁶¹ Většina důvodů pro nezpůsobilost k užívání warfarinu se týkala adherence k terapii, pravidelných kontrol INR či preferencí pacientů, spíše než rizika krvácení. Tato studie probíhala ve 36 zemích s celkovým počtem 5599 pacientů a prokázala snížený výskyt CMP a systémové embolizace (o 21 případů méně na 1000 léčených pacientů), velmi podobné byly také počty závažných krvácení a krvácení intrakraniálního.

Rovněž byl pozorován nevýznamný trend ve snížení úmrtí/rok. V předdefinované analýze podskupiny pacientů s prodělanou CMP či TIA⁶² se benefit apixabanu jevil ještě větší (HR 0,29, 95% CI 0,15–0,60), s kumulativním rizikem (hazard ratio) za jeden rok 2,39 ve skupině s apixabanem a 9,16 ve skupině s aspirinem. Výše uvedené také zdůrazňuje fakt, že pacienti s fibrilací síní a předchozí iCMP/TIA jsou vystaveni vysokému riziku CMP.

National Clinical Guideline Centre ve Spojeném království shrnulo důkazy o použití antiagregační a antikoagulační terapie u pacientů s fibrilací síní⁶³ a dospěli k závěru, že antikoagulační terapie je účinnější při snižování rizika iCMP (HR 0,31, 95% CI 0,22–0,45), avšak zvyšuje riziko intracerebrálního krvácení (HR 3,44, 95% CI 1,12–12,50). Na druhou stranu antiagregační terapie sama o sobě riziko recidivy CMP významně nesnížila (HR 0,78, 95% CI 0,55–1,09). Duální antiagregační léčba rovněž zvyšovala riziko intracerebrálního krvácení (HR 2,10, 95% CI 0,53–9,59). Tento důkaz byl do značné míry založen na srovnání s terapií antagonistou vitamínu K (tj. warfarinem).

Bylo prokázáno, že přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC) mají ve srovnání s warfarinem příznivý „risk-benefit“ profil a rovněž významně snižují riziko iCMP, intrakraniálního krvácení a mortality, přičemž riziko závažného krvácení je podobné.⁶⁴

Outcome/ výsledek Časový přehled	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		ASA	Inhibitor faktoru Xa		
Jakékoliv úmrtí (úmrtí z jakékoliv příčiny) 1 rok	Hazard Ratio 0,79 (CI 95% 0,62– 1,02) Na základě dat od 5 599 pacientů z 1 studie (RCT). Průměrná doba sledování 1,1 rok	44 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 9 případů méně na 1000 (s CI 95% o 1 více – o 17 méně)	35 případů/1000 léčených pacientů	Střední - pro závažnou nepřesnost ¹	Inhibitory faktoru Xa pravděpodobně snižují výskyt úmrtí
CMP a systémová embolizace 1 rok	Relative risk 0,45 (CI 95% 0,32– 0,62) Na základě dat od 5 599 pacientů z 1 studie (RCT). Průměrná doba sledování 1,1 rok	37 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 21 případů méně na 1000 (s CI 95% o 14 méně – o 25 méně)	16 případů/1000 léčených pacientů	Vysoká ²	Inhibitory faktoru Xa snižují výskyt CMP a systémové embolizace
Závažné krvácení ³ 1 rok	Hazard Ratio 1,13 (CI 95% 0,74– 1,75) Na základě dat od 5 599 pacientů z 1 studie (RCT). Průměrná doba sledování 1,1 rok	12 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 2 případy více na 1000 (s CI 95% o 9 více – o 3 méně)	14 případů/1000 léčených pacientů	Vysoká ⁴	Inhibitory faktoru Xa neovlivňují nebo pouze málo ovlivňují výskyt závažného krvácení

1. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímot: nezávažná. Primární analýza nezahrnovala pacienty s anamnézou předchozí CMP, avšak analýza podskupiny této populace stále vykazovala významný benefit; Nepřesnost: Závažná. Pouze jedna studie, avšak probíhající ve více zemích, multi-centrická: jakmile konfidenční interval prořal nulovou hodnotu studie byla ukončena, takže konfidenční interval mohl být užší; Publikační zkreslení: nezávažné.

2. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímost: nezávažná. Primární analýza nezahrnovala pacienty s anamnézou předchozí CMP, avšak analýza podskupiny této populace stále vykazovala významný benefit. Nepřesnost: nezávažná. Pouze jedna studie, avšak probíhající ve více zemích, multi-centrická: Publikační zkreslení: nezávažné.
3. Primární bezpečnostní outcome pro klinicky závažné krvácení byl definován jako klinicky zjevné krvácení doprovázené jedním nebo více z následujících případů: pokles hladiny hemoglobinu o 2 g/dl nebo více během 24 hodin, nutnost podání krevní transfúze (2 nebo více), krvácení v kritickém místě (intrakraniální, intraspinální, intraokulární, perikardiální, intraartikulární, intramuskulární s kompartmentovým syndromem nebo retroperitoneální) či fatální krvácení.
4. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímost: nezávažná. Primární analýza nezahrnovala pacienty s anamnézou předchozí CMP, avšak analýza podskupiny této populace stále vykazovala významný benefit; Nepřesnost: nezávažná. Pouze jedna studie, avšak probíhající ve více zemích, multi-centrická. Publikační zkreslení: nezávažné.

Informace pro pacienty

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Dlouhodobá antiagregační léčba (nízká dávka ASA [kyselina acetylsalicylová], klopidogrelu nebo kombinace nízké dávky ASA a dipyridamolu s modifikovaným uvolňováním – léky zabraňující trombóze, tedy onemocnění, při němž dochází k ucpání cév) by měla být předepsána všem pacientům, s přihlédnutím k jejich dalším případným onemocněním, kteří prodělali iCMP (ischemickou cévní mozkovou příhodu) nebo TIA (tranzitorní ischemickou ataku) a u kterých není lékařem určená léčba antikoagulační (tj. léčba snižující srážlivost krve).	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U všech pacientů s iCMP a TIA, pokud nebyli léčeni IVT (léčba intravenózní trombolýzou spočívající v podání látky rozpouštějící krevní sraženiny), by měla být antiagregační léčba zahájena co nejdříve – jakmile zobrazovací vyšetření mozku vyloučí intrakraniální hemoragii (krvácení do mozku). V případě, že pacient byl léčen IVT, může být antiagregační léčba zahájena po kontrolním zobrazení mozku, které vyloučí hemoragii nebo závažnou hemoragickou transformaci, provedeném s odstupem < 24 hodin.	⊕⊕⊕⊕	↑↑
K zabránění iCMP u vysoce rizikových pacientů s lehkou iCMP nebo TIA s vysokým rizikem může být v krátkodobém horizontu (první tři týdny po příhodě) podávána ASA spolu s klopidogrelem. ^{38,56,57}	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Kombinace ASA s klopidogrelem by neměla být používána k dlouhodobé sekundární prevenci cerebrovaskulárního onemocnění (onemocnění mozku kvůli poruše mozkových cév s následným špatným prokrvením mozku) u lidí, kteří nemají akutní koronární onemocnění nebo nedávno implantovaný koronární stent.	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Antiagregancia by neměla být použita v prevenci CMP u pacientů s fibrilací síní.	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

V současnosti nejsou žádná specifická doporučení.

Doporučení pro zdravotní politiku včetně úhrad plátců ZP

V současnosti nejsou žádná specifická doporučení.

Doporučení pro další výzkum

V současnosti nejsou žádná specifická doporučení.

Další doplňující informace

Nejsou žádné doplňující informace.

Sekundární prevence – Operace krční tepny

Východiska

Stenóza krční tepny představuje rizikový faktor pro TIA anebo CMP. Existuje dostatek dostupných důkazů pro provedení karotické endarterektomie u pacientů se symptomatickou stenózou krční tepny.

Implementace tzv. best clinical practise pro chirurgické řešení symptomatické stenózy krční tepny vyžaduje:

- Dostupnost trénovaných sonografistů, validovaného a reprodučibilního zobrazení krčních tepen
- Dostupnost specialistů s dostatečnou úrovní klinických a intervenčních zkušeností
- Vypracovaný systém triáže umožňující rychlé zhodnocení kandidáta chirurgického řešení stenózy krční tepny a následnou intervenci
- Pravidelné audity

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Jaké jsou nejvhodnější strategie sekundární prevence aterotrombotické ischemické CMP nebo TIA u pacientů s onemocněním krčních tepen?

Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

P: Problém / Populace / Pacient (Problem / Population / Patient)

Dospělí pacienti se symptomatickou stenózou vnitřní karotidy

I: Intervence / několik intervencí (Intervention / range of interventions)

Endarterektomie karotidy

C: Komparace (Comparison)

Bez endarterektomie karotidy

O: Outcomes (Výstupy)

Úmrtnost, iCMP, recidiva iCMP

P: Problém / Populace / Pacient (Problem / Population / Patient)

Dospělí pacienti s recentní symptomatickou stenózou vnitřní karotidy

I: Intervence / několik intervencí (Intervention / range of interventions)

Stenting karotidy

C: Komparace (Comparison)

Endarterektomie karotidy

O: Outcomes (Výstupy)

Úmrtnost, iCMP, recidiva iCMP

P: Problém / Populace / Pacient (Problem / Population / Patient)

Dospělí pacienti s asymptomatickou stenózou vnitřní karotidy

I: Intervence / několik intervencí (Intervention / range of interventions)

Stenting karotidy

C: Komparace (Comparison)

Endarterektomie karotidy

O: Outcomes (Výstupy)

Úmrtnost, iCMP, recidiva iCMP

P: Problém / Populace / Pacient (Problem / Population / Patient)

Dospělí pacienti s asymptomatickou stenózou vnitřní karotidy

I: Intervence / několik intervencí (Intervention / range of interventions)

Endarterektomie karotidy

C: Komparace (Comparison)

Konzervativní terapie

O: Outcomes (Výstupy)

Úmrtnost, iCMP, recidiva iCMP

P: Problém / Populace / Pacient (Problem / Population / Patient)

Dospělí pacienti se symptomatickou okluzí karotidy

I: Intervence / několik intervencí (Intervention / range of interventions)

Extra-intrakraniální arteriální bypass (EC-IC bypass)

C: Komparace (Comparison)

Konzervativní terapie

O: Outcomes (Výstupy)

Úmrtnost, iCMP, recidiva iCMP

Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
<ul style="list-style-type: none"> Karotická endarterektomie je doporučena u pacientů s recentní (< 3 měsíců) neinvalidizující CMP anebo TIA v povodí krční tepny s prokázanou ipsilaterální stenózou arteria carotis interna (ACI) 70 až 99 % (NASCET kritéria), pokud je provedena specializovaným týmem s pravidelným auditem a s nízkým procentem perioperačních komplikací (CMP nebo úmrtí) < 6 %. Karotická endarterektomie může být zvážena u vybraných pacientů s recentní (< 3 měsíců) neinvalidizující CMP anebo TIA v povodí krční tepny s prokázanou ipsilaterální stenózou ACI 50 až 69 % (NASCET kritéria), pokud je provedena specializovaným týmem s pravidelným auditem a s nízkým procentem perioperačních komplikací (CMP nebo úmrtí) < 3 %. Karotická endarterektomie by měla být provedena co nejdříve (v průběhu dvou týdnů) od CMP/TIA. Všichni pacienti se stenózou krční tepny by měli být léčeni intenzivní sekundární preventivní léčbou.^{65,66} 	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Praktické informace

Symptomatická stenóza je definována jako klinické příznaky z daného povodí ACI v průběhu posledních 3 měsíců. Po 3 měsících je riziko CMP srovnatelné s rizikem u pacientů s asymptomatickou stenózou.

Intenzivní farmakoterapie zahrnující duální antiagregační terapii a vysokou dávku statinu může zredukovat riziko preoperační CMP/TIA u pacientů čekajících na CEA. Tato terapie zároveň příliš nezvyšuje riziko perioperačního krvácení^{67,68}

NASCET (North American Symptomatic Endarterectomy Trial) kritéria:

Průměr vnitřního lumen arterie v místě nejvýznamnějšího zúžení je srovnán s průměrem lumen distálně od místa zúžení, kde již není přítomna stenóza a kde není přítomno zúžení stěn ACI. Vzorec pro výpočet NASCET = procento stenózy = $[1 - (\text{minimum diameter}/\text{distal diameter})] \times 100$.

Klíčové informace

Benefity a rizika

U pacientů s recentní symptomatickou 70–99% stenózou krční tepny benefit CEA v rámci redukce rizika CMP jasně převyšuje riziko perioperačních komplikací (CMP) anebo úmrtí.⁶⁶ Méně významný benefit u pacientů se symptomatickou 50–69% stenózou ACI představuje obtížněji balancované rozhodnutí –

pokroky ve farmakoterapii od proběhlých RCTs přispívají k výrazné redukci rizika u této skupiny pacientů. Stenting ACI má pravděpodobně vyšší riziko perioperační CMP ve srovnání s CEA.⁶⁵

Kvalita evidence – vysoká

Dostatek kvalitních randomizovaných kontrolovaných studií (RCTs) s konzistentními výsledky.

Preference

V případě recentní symptomatické 70–99% stenózy ACI většina pacientů a lékařů volí CEA, s výjimkou pacientů s omezenou délkou předpokládaného přežití anebo s velmi vysokým perioperačním rizikem. Preference se mohou lišit u pacientů s méně významnou stenózou.

Zdroje a další úvahy

Ekonomická hodnocení CEA a standardní léčby byla provedena v USA a UK. Bylo prokázáno, že CEA je nákladově efektivní u určitých skupin pacientů a v případě nízké perioperační morbidity a mortality.^{69,70}

Shrnutí

Randomizované kontrolované studie prokázaly, že pacienti s recentní (< 6 měsíců) neinvalidizující CMP nebo TIA v povodí ACI s prokázanou 70–99% stenózou (dle kritérií NASCET) mají významný benefit z CEA ve srovnání s konzervativní terapií (NASCET/ECST) – absolutní redukce rizika (ARR – absolute risk reduction) 16 %.⁶⁶ V navazujících analýzách byl benefit omezen na pacienty léčené v průběhu 3 měsíců od symptomů z daného povodí ACI s provedenou CEA do 2 týdnů od příhody. Studie prokázaly menší benefit CEA u pacientů se symptomatickou stenózou ACI 50–69 % (NASCET kritéria), ARR 4,6 %. Pokud je ACI zcela okludovaná, riziko CMP je výrazně nižší a CEA je většinou obtížně proveditelná/neproveditelná. Studie neprokázaly benefit CEA u pacientů se stenózou ACI < 50 %.⁶⁶ Je nutné poznamenat, že farmakoterapie rovněž doznala velkého pokroku od období, kdy byly výše uvedené studie provedeny. Je vysoce pravděpodobně, že riziko CMP/TIA při užívání best medical therapy je rovněž výrazně redukováno.

Klinická otázka

Populace: Dospělí se symptomatickou stenózou ACI

Intervenční skupina: CEA

Kontrolní skupina: Bez CEA

Shrnutí

Tři RCTs relevantní k aktuální klinické praxi byly publikovány: Veterans Affairs Trial (VACSP), European Carotid Surgery Trial (ESCT) a North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). Data byla následně sdružena, Rerkasem et al⁶⁶ zhodnotili vstupní angiogramy a použili shodná kritéria pro hodnocení stupně stenózy (NASCET), a následně provedli tzv. patient-level meta-analýzu. Bylo prokázáno, že CEA je vysoce efektivní u pacientů se 70–99% symptomatickou stenózou ACI a benefit v případě 50–69% stenózy je pouze marginální. Benefit u ostatních stupňů stenózy nebyl prokázán. Pod-skupinová analýza prokázala nevýraznější benefit u pacientů, kteří podstoupili CEA v průběhu 2 týdnů od CMP/TIA (risk difference 0,17, 95 % CI 0,11–0,24).

Outcome/ výsledek Časový rámec	Výsledky	Absolute effect estimates No CEA	Absolute effect estimates CEA	Kvalita evidence	Shrnutí
CMP nebo perioperativní úmrtí – kompletní/téměř kompletní okluze	Relativní riziko 0,95 (CI 95 % 0,59–1,53) Na základě dat od 271 pacientů ze 2 studií (RCTs). ¹	219 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 11 případů méně/1000 léčených pacientů (CI 95 % 90 méně – 116 více)	208 případů/1000 léčených pacientů	Vysoká	Nízký nebo žádný rozdíl (CMP nebo perioperační mortalita)
CMP nebo perioperativní úmrtí – 70–99 %	Relativní riziko 0,53 (CI 95 % 0,42–0,67) Na základě dat od 1 095 pacientů ze 3 studií (RCTs). ²	292 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 137 případů méně/1000 léčených pacientů (CI 95 % 169 méně – 96 méně)	155 případů/1000 léčených pacientů	Střední (určitá úroveň inkonzisten- ce) ³	CEA snižuje riziko CMP nebo perioperační CMP u pacientů se 70–99 % stenózou
CMP nebo perioperativní úmrtí – 50–69 %	Relativní riziko 0,77 (CI 95 % 0,63–0,94) Data od 1 549 pacientů – 3 studie (RCTs). ⁴	232 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 53 případů méně/1000 léčených pacientů (CI 95% 86 méně – 14 méně)	179 případů/1000	Vysoká	CEA snižuje riziko CMP nebo perioperačních o úmrtí u 50–69 % stenózy

CMP nebo perioperativní úmrtí – 30–49 %	Relativní riziko 0,97 (CI 95 % 0,79–1,19) Data od 1 429 pacientů ze 2 studií (RCTs). ⁵	211 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 6 případů méně/1000 léčených pacientů (CI 95 % 44 méně – 40 více)	205 případů/1000 léčených pacientů	Vysoká	CEA má nízký anebo žádný efekt na riziko CMP anebo perioperačních o úmrtí
CMP nebo perioperativní úmrtí < 30 %	Relativní riziko 1,25 (CI 95 % 0,99–1,56) Data od 1 746 pacientů ze 2 studií (RCTs). ⁶	138 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 35 případů více/1000 léčených pacientů (CI 95 % 1 méně – 77 více)	173 případů/1000 léčených pacientů	Vysoká	CEA má nízký anebo žádný efekt na riziko CMP anebo perioperačních o úmrtí

1. Systematické review [156], zahrnuté studie: NASCET, ECST. Kontrolní rameno reference použito jako intervence.
2. Systematické review [156], zahrnuté studie: VACSP, NASCET, ECST. Baseline/komparátor: Kontrolní rameno reference použito jako intervence.
3. Inkonzistence: závažná. Vysoká míra statistické heterogenity, I², 68 %. Nepřímost: nezávažná. Nepřesnost: nezávažná.
4. Systematické review [156], zahrnuté studie: VACSP, NASCET, ECST. Baseline/komparátor: Kontrolní rameno reference použito jako intervence.
5. Systematické review [156], zahrnuté studie: NASCET, ECST. Baseline/komparátor: Kontrolní rameno reference použito jako intervence.
6. Systematické review [156], zahrnuté studie: NASCET, ECST. Baseline/komparátor: Kontrolní rameno reference použito jako intervence.

Klinická otázka

Populace: Dospělí s recentní symptomatickou stenózou ACI

Intervenční skupina: CAS

Kontrolní skupina: CEA

Shrnutí

Recentní systematické review a meta-analýza, kterou provedli Bangalore et al,⁶⁵ uvedla, že CAS byl asociován s vyšším perioperačním rizikem CMP ve srovnání s CEA. CAS je asociován s redukovanou incidencí infarktu myokardu ve srovnání s CEA, ale klinická významnost těchto srdečních příhod je

méně jasná s ohledem na skutečnost, že mnoho z nich bylo diagnostikováno na základě elevace srdečních enzymů a nebylo zjištěno významné zlepšení přežití v rámci střednědobého follow-up.

Navíc výsledný klinický stav (outcome) CAS získaný z administrativních databází⁷¹ naznačuje, že v běžné klinické praxi je CAS asociován s vyšším počtem periprocedurálních CMP než CEA. Recentní malá RCT zahrnující 150 pacientů uvádí, že nové mozkové infarkty na kontrolním MRI byly přítomny u 49 % pacientů, u kterých byl proveden stenting ve srovnání s 25 % pacientů po CEA.⁷²

Dlouhodobé sledování v rámci studie ICSS (medián 4,2 roky, max. 10 let) prokázalo, že 5leté riziko procedurální CMP nebo smrti nebo ipsilaterální CMP během sledování bylo 11,8 % ve skupině CAS versus 7,2 % ve skupině CEA (rozdíl absolutních rizik byl 4,6 %, 95 % CI 1,6–7,6 %).⁷³ Periprocedurální období a riziko ipsilaterální CMP > 30 dnů se mezi přístupy nelišilo (4,7 % vs. 3,4 % po 5 letech, HR 1,29 95%CI 0,74–2,24 p = 0,36). Rovněž nebyl zjištěn rozdíl v primárním výstupu – fatální nebo invalidizující CMP během celého sledovaného období (6,4 % vs. 6,5 %) a distribuce modifikované Rankinovy škály se rovněž nelišila (p = 0,49). Incidence závažné restenózy nebo uzávěru (okluze) byly rovněž shodné v období 5 let (10,8 % vs. 8,6 %), rozdíl absolutních rizik 2,2 % 95 % CI 1,1–5,4 %).

Dlouhodobé sledování (follow-up) studie CREST (medián 7,4 let, max. 10 let), ve kterém přibližně 50 % z 2 502 pacientů mělo symptomatickou stenózu ACI, bylo rovněž reportováno. Riziko CMP nebo periprocedurálního úmrtí v průběhu 10 let bylo 11 % ve skupině CAS versus 7,9 % ve skupině s CEA (HR 1,37 95 % CI 1,01–1,86, p= 0,04). Podskupina se symptomatickou stenózou měla 10leté riziko CMP nebo periprocedurálního úmrtí 12,8 % ve skupině CAS versus 7,8 % ve skupině s CEA (HR 1,44 95 % CI 0,98–2,13, p = 0,07). Vyšší riziko komplikací bylo opět spojeno s periprocedurálním obdobím.⁷⁴ Restenóza (> 70 % anebo vyžadující re-intervenci/revaskularizaci) se vyskytla u 12,2 % pacientů s CAS versus 9,7 % pacientů s CEA (HR 1,24; 95 % CI 0,91–1,70).

Randomizované studie rovněž prokázaly, že pacienti s recentní (< 6 měsíců) neinvalidizující CMP anebo TIA v povodí 70–99% stenózy (NASCET kritéria) měli významný benefit z CEA ve srovnání s nejlepší farmakoterapií (NASCET/ECST) – absolutní redukce rizika (ARR) 16 %. V navazující analýze byl tento benefit omezen jen na pacienty léčené v průběhu prvních 3 měsíců od vzniku symptomů CMP; efekt byl nejvýznamnější, pokud byli pacienti léčení v průběhu prvních 2 týdnů.⁶⁶ Studie rovněž prokázaly nižší benefit CEA u pacientů se symptomatickou stenózou 50–69 % (NASCET kritéria), ARR 4,6 %. Pokud je ACI uzavřena úplně (kompletní okluze), pak je riziko CMP v tomto povodí výrazně nižší a CEA je všeobecně neproveditelná. Randomizované studie neprokázaly benefit CEA u pacientů se stenózou < 50 %.⁶⁶

Outcome/ výsledek Časový rámec	Měření	CEA	CAS	Kvalita evidence	Komentář
Periprocedurální úmrťi anebo CMP	Odds Ratio 1.66 (95 % CI: 1,34– 2,07) Na základě dat od 5 807 pacientů z 11 studií (RCTs) Follow-up: perioperační	46 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 28 případů více/1000 léčených pacientů (95 % CI: 45 více – 15 více)	74 případů/100 0 léčených pacientů	Střední - pro závažnou nepřímost ¹	CAS pravděpodobně zvyšuje riziko periprocedurálního úmrťi nebo CMP
Periprocedurální CMP	Odds Ratio 1,66 (95 % CI: 1,31– 2,09) Na základě dat od 5 588 pacientů z 10 studií (RCTs)	41 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 25 případů více/1000 léčených pacientů (CI 95% 41 více – 12 více)	66 případů/100 0 léčených pacientů	Střední - pro závažnou nepřímost ²	CAS pravděpodobně zvyšuje riziko periprocedurální CMP
Úmrťi anebo CMP – dlouhodobě	Odds Ratio 1,29 (95 % CI: 1,08– 1,54) Na základě dat od 4 463 pacientů z 9 studií (RCTs) Follow-up: různý	135 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 33 případů více/1000 léčených pacientů (CI 95% 59 více – 9 více)	168 případů/100 0 léčených pacientů	Střední - pro závažnou nepřímost ³	CAS pravděpodobně zvyšuje riziko úmrťi nebo CMP – dlouhodobě

Outcome/ výsledek Časový rámec	Měření	CEA	CAS	Kvalita evidence	Komentář
CMP – dlouhodobě	Odds Ratio 1,47 (95 % CI: 1,22– 1,78) Na základě dat od 5 784 pacientů z 10 studií (RCTs) Follow-up: různý	70 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 33 případů více/1000 léčených pacientů (95 % CI: 59 více – 9 více)	100 případů/100 0 léčených pacientů	Střední -pro závažnou nepřímost ⁴	CAS pravděpodobně zvyšuje riziko CMP – dlouhodobě

1. Inkonzistence: nezávažná. Nepřímost: závažná. Není jisté, zda CAS outcome v rámci RCTs může být replikován v běžné klinické praxi. Nepřesnost: vážná. Publikační bias/zkreslení: nezávažný.
2. Inkonzistence: nezávažná. Nepřímost: závažná. Není jisté, zda CAS outcome v rámci RCTs může být replikován v běžné klinické praxi. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias/zkreslení: nezávažný.
3. Inkonzistence: nezávažná. Nepřímost: závažná. Není jisté, zda CAS outcome v rámci RCTs může být replikován v běžné klinické praxi. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias/zkreslení: nezávažný.
4. Inkonzistence: nezávažná. Nepřímost: závažná. Není jisté, zda CAS outcome v rámci RCTs může být replikován v běžné klinické praxi. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias/zkreslení: nezávažný.

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
<ul style="list-style-type: none"> • CEA by měla být provedena přednostně před CAS s ohledem na nižší perioperační riziko CMP. Nicméně, u přísně selektovaných pacientů s nepříznivou anatomí, symptomatickou restenózou po CEA anebo po předchozí radioterapii krku, může být opodstatněné provedení CAS. • U pacientů < 70 let, může být opodstatněné provedení CAS lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru intervenční radiologie nebo vaskulární intervenční radiologie nebo nositelem funkční licence intervenční angiologie (F 021) a současně lékařem s dostatečnou klinickou zkušeností s prováděním CAS (optimálně 6 a více zákroků ročně).⁶⁵ 	⊕⊕⊕⊖	↑?

Klíčové informace

Benefity a rizika

Několik RCTs srovnalo efekt CEA vs. CAS. Perioperační riziko CMP je vyšší u CAS ve srovnání s CEA. Po uplynutí periprocedurálního období je riziko ipsilaterální CMP srovnatelné.⁷³ CAS bylo spojeno s nižším

výskytem periprocedurálních infarktů myokardu, ale na rozdíl od CMP, srdeční komplikace nepravděpodobně vedly k disabilitě.

Kvalita důkazů – vysoká

Zjištění/údaje z mnoha randomizovaných studií byly konzistentní.

Preference

Perioperační infarkt myokardu nepravděpodobně odpovídá konsekvencím spojeným s CMP, a tudíž CEA je všeobecně preferovaným přístupem před CAS.

Diskuze – debata

Někteří klinici uvádí/věří, že potenciální benefit CAS je tak nízký, že CAS by neměl být vybírán jako metoda volby, zatímco ostatní argumentují, že přísně selektovaní pacienti mohou z CAS profitovat – např. ti, kteří nemohou podstoupit CEA anebo pacienti mladší 70 let, u kterých dlouhodobý benefit převyšuje krátkodobá rizika spojená s výkonem.

Zdroje a další úvahy

Tři ekonomické studie v severní Americe prokázaly, že CEA představuje více efektivní přístup, který šetří zdroje ve srovnání s CAS.^{75–77} Naopak CAS byl nákladově efektivní u pacientů s vysokým rizikem chirurgického řešení (CEA). CAS byl nákladově efektivní – dodatečné náklady ve výši 6 555 USD/získaná QALY ve srovnání s CEA u pacientů s vysokým rizikem recidivy CMP (referenční rok 2002).⁷⁸ CAS nebyl nákladově efektivní (s ohledem na ochotu zaplatit/uhradit 50 000 USD za získaný QALY) – dodatečné náklady 67 891 USD za získaný QALY ve srovnání s CEA – vztaženo k jednoletému časovému horizontu (referenční rok 2006).⁷⁹

Shrnutí

Řada studií srovnávala CEA a CAS. Meta-analýzy těchto studií prokázaly, že perioperační riziko CMP je signifikantně vyšší u CAS.^{65,73} Ačkoliv některé studie zjistily nižší riziko perioperačního infarktu myokardu u CAS ve srovnání s CEA, komplikace CMP vs. IM však nemohou být pro pacienta považovány za ekvivalentní. Vzhledem k vyššímu riziku perioperační CMP u CAS není tento přístup rutinně doporučen/preferován. Nicméně u určitých selektovaných kandidátů, u kterých komplikovaná anatomie anebo post-radiační změny technicky komplikují provedení CEA, může být CAS zvolena jako metoda volby. Sub-analýzy randomizovaných studií prokázaly, že existuje silná vazba mezi rizikem perioperační CMP a narůstajícím věkem pacienta. Tyto studie tak doporučují, že CAS může být ekvivalentní metodou k CEA u pacientů mladších 70 let.^{73,74}

Klinická otázka

Populace: Dospělí s asymptomatickou stenózou ACI

Intervenční skupina: CAS

Kontrolní skupina: CEA

Shrnutí

Recentní meta-analýza týkající se CAS u asymptomatické stenózy krční tepny prokázala nesignifikantní nárůst periprocedurální CMP u CAS vs. CEA.⁶⁵ Recentní randomizovaná studie zahrnující 1 453 asymptomatických pacientů uvádí 2,9% riziko perioperační CMP nebo úmrtí ve skupině s CAS versus 1,7 % riziko u pacientů, kteří podstoupili CEA, $p = 0,33$.⁸⁰ Dlouhodobý výsledek se významně neliší mezi oběma skupinami. Tyto výsledky se shodují s daty výše uvedenými pro symptomatickou stenózu krční tepny – perioperační riziko CMP je vyšší po provedení CAS, ale dlouhodobé riziko CMP je v rámci obou přístupů srovnatelné (pokud je ignorováno perioperační riziko). Vzhledem k nízkému riziku CMP u pacientů užívajících nejlepší možnou farmakoterapii u asymptomatické stenózy krční tepny (< 1 %/rok) se zdá jako nevhodné/nepřínosné zvažovat CAS u pacientů s asymptomatickou stenózou.⁸¹

Outcome/ výsledek Časový rámec	Měření	Absolute effect estimates CEA	Absolute effect estimates CAS	Kvalita evidence	Komentář
Periprocedurální úmrtí anebo CMP	Odds Ratio 1,7 (95 % CI: 0,87–3,33) Na základě dat od 1 503 pacientů z 3 studií (RCTs) Follow-up: perioperační	17 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 12 případů více/1000 léčených pacientů (CI 95% 37 více – 2 méně)	29 případů/1000 léčených pacientů	Střední – pro závažnou nepřímost ¹	CAS pravděpodobně zvyšuje riziko periprocedurální ho úmrtí nebo CMP
Periprocedurální CMP	Odds Ratio 1,75 (95% CI: 0,88–3,49) Na základě dat od 1 503 pacientů – z 3 studií (RCTs)	16 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 12 případů více/1000 léčených pacientů (CI 95% 38 více – 2 méně)	28 případů/1000 léčených pacientů	Střední – pro závažnou nepřímost ²	CAS pravděpodobně zvyšuje riziko periprocedurální CMP

Úmrtí anebo CMP – dlouhodobě	Odds Ratio 0,83 (95% CI: 0,46–1,49) Na základě dat od 322 pacientů z 2 studií (RCTs) Follow-up: různý	198 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 28 případů méně/1000 léčených pacientů (95 % CI: 71 více – 96 méně)	170 případů/1000 léčených pacientů	Velmi nízká – pro závažnou nepřímou nepřesnost ³	Není jisté, zda CAS zvyšuje anebo snižuje riziko úmrtí anebo CMP – dlouhodobě
CMP – dlouhodobě	Odds Ratio 1,53 (95 % CI: 0,91–2,58) Na základě dat od 1 503 pacientů z 3 studií (RCTs)	70 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 33 případů více/1000 léčených pacientů (95 % CI: 93 více – 6 méně)	103 případů/1000 léčených pacientů	Střední – pro závažnou nepřímou nepřesnost ⁴	CAS pravděpodobně zvyšuje riziko CMP – dlouhodobě

1. Inkonzistence: nezávažná. Nepřímou: závažná. Výsledky studií nemusí být reprezentativní. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias/zkreslení: nezávažný.
2. Inkonzistence: nezávažná. Nepřímou: závažná. Výsledky studií nemusí být reprezentativní. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias/zkreslení: nezávažný.
3. Inkonzistence: Závažná. Odchyly mezi studií SAPHIRE and dalšími studiemi. Nepřímou: závažná. Není jisté, zda CAS outcome v rámci RCTs může být replikován v běžné klinické praxi. Nepřesnost: závažná – nízký počet pacientů ve studii. Publikační bias/zkreslení: nezávažný.
4. Inkonzistence: nezávažná. Nepřímou: závažná. Výsledky studií nemusí být reprezentativní. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias/zkreslení: nezávažný.

Klinická otázka

Populace: Dospělí s nedávno diagnostikovanou symptomatickou stenózou ACI

Intervenční skupina: CAS

Kontrolní skupina: CEA

Souhrn:

Nedávno publikovaný systematický přehled a meta-analýza uvádějí, že karotický stenting (CAS), ve srovnání s karotickou endarterektomií (CEA), byl spojen se zvýšeným výskytem perioperačních cévních mozkových příhod. Incidence perioperačního infarktu myokardu je u CAS nižší než u CEA, avšak klinický význam těchto srdečních příhod je méně jasný, neboť mnoho z nich bylo diagnostikováno na základě

zvýšení srdečních enzymů a nebylo pozorováno zlepšení přežití ve srovnání se střednědobým sledováním (follow-up).⁶⁵

Navíc výsledky karotického stentingu získané z administrativních souborů dat, které byly analyzovány,⁷¹ naznačují, že v rutinní praxi je CAS spojen s vyšší incidencí cévních mozkových příhod než CEA. Nedávno publikovaná malá randomizovaná studie zahrnující 150 pacientů uvedla, že nové mozkové infarkty byly na MRI mozku přítomny u 49 % pacientů po CAS ve srovnání s 25 % pacientů po CEA.⁷²

Dlouhodobé sledování v rámci studie ICSS (medián doby sledování 4,2 let) zjistilo, že pětileté riziko cévní mozkové příhody, úmrtí nebo ipsilaterální cévní mozkové příhody bylo 11,8 % při CAS proti 7,2 % u CEA (absolutní rozdíl 4,6 % 95% CI 1,6–7,6 %).⁷³ Riziko ipsilaterální cévní mozkové příhody po 30 dnech bylo u obou léčebných postupů shodné (4,7 % oproti 3,4 % po 5 letech HR 1,29 95% CI 0,74–2,24 p = 0,36). Během celého sledovaného období nebyl pozorován žádný rozdíl v primárním výstupu – fatální nebo invalidizující cévní mozková příhoda (6,4 % proti 6,5 %) a taktéž se nelišila distribuce jednotlivých stupňů modifikované Rankinovy škály (p = 0,49). Rovněž výskyt těžké re-stenózy či okluze byl po 5 letech podobný (10,8 % proti 8,6 %, absolutní rozdíl riziko 2,2 %, 95% CI 1,1–5,4 %).

Výsledky dlouhodobého sledování v rámci studie CREST (medián doby sledování 7,4 let až 10 let), u kterého přibližně 50 % z 2 502 pacientů mělo symptomatickou stenózu karotidy, byly také zveřejněny. Celkové riziko cévní mozkové příhody nebo periprocedurální smrti po desetiletém sledování bylo 11 % u CAS versus 7,9 % u CEA (HR 1,37 95% CI 1,01–1,86, p = 0,04). U podskupiny se symptomatickou stenózou vnitřní karotidy bylo 10leté riziko cévní mozkové příhody nebo periprocedurální smrti 12,8 % u CAS oproti 7,8 % u CEA (HR 1,44 95% CI 0,98–2,13, p = 0,07). Vysoké riziko bylo opět pozorováno v periprocedurálním období.⁷⁴ Restenóza (definovaná jako > 70% stenóza či stenóza vyžadující revaskularizaci) byla zjištěna u 12,2 % pacientů po CAS proti 9,7 % pacientů s CEA (HR 1,24; 95% CI 0,91–1,70).

Randomizované kontrolované studie (RCT) také uvádějí, že pacienti s nedávnou (< 6 měsíců) neinvalidizující cévní mozkovou příhodou nebo TIA v terénu 70–99% stenózy vnitřní karotidy (kritéria NASCET) mají nejvyšší benefit z CEA ve srovnání s nejlepšími konzervativními léčebnými postupy (best medical management) (NASCET/ECST) s absolutním snížením rizika (ARR) na 16,0 %. Následné analýzy prokázaly benefit pouze u pacientů léčených do 3 měsíců od vzniku symptomů, přičemž největší benefit byl popsán u pacientů léčených do 2 týdnů.⁶⁶ Studie také uvedly, že pacienti s nedávnou symptomatickou 50–69% stenózou (kritéria NASCET) z CEA profitují méně, ARR 4,6 %. Jakmile je tepna uzavřená, riziko následné cévní mozkové příhody je podstatně nižší a endarterektomie navíc není proveditelná. Benefit CEA u pacientů s < 50% stenózou vnitřní karotidy nebyl prokázán.⁶⁶

Outcome/ výsledek Časový rámec	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Certainty in effect estimates Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		CEA	CAS		
Periprocedurální úmrťi nebo CMP	Odds Ratio 1,66 (95 % CI: 1,34– 2,07) Na základě dat od 5 807 pacientů z 11 studií (RCT). ¹ Perioperační follow-up	46 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 28 případů více na 1000 léčených pacientů (CI 95% 41 více – 15 více	74 případů/1000 léčených pacientů	Střední - pro závažnou nepřímou ¹	CAS pravděpodobně zvyšuje výskyt perioperačního úmrťi či CMP
Periprocedurální CMP	Odds Ratio 1,66 (95 % CI: 1,31– 2,09) Na základě dat od 5 588 pacientů z 10 studií (RCT). ¹	41 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 25 případů více na 1000 léčených pacientů (CI 95% 41 více – 12 více	66 případů/1000 léčených pacientů	Střední - pro závažnou nepřímou ²	CAS pravděpodobně zvyšuje výskyt perioperační CMP
Úmrťi nebo CMP – dlouhodobě	Odds Ratio 1,29 (95 % CI: 1,08– 1,54) Na základě dat od 4 463 pacientů z 9 studií (RCT). follow-up různý	135 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 33 případů více na 1000 léčených pacientů (CI 95% 59 více – 9 více	168 případů/1000 léčených pacientů	Střední - pro závažnou nepřímou ³	CAS pravděpodobně z dlouhodobého hlediska zvyšuje výskyt úmrťi či CMP

Outcome/ výsledek Časový rámec	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Certainty in effect estimates Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		CEA	CAS		
CMP – dlouhodobě	Odds Ratio 1,47 (95 % CI: 1,22– 1,78) Na základě dat od 5 784 pacientů z 10 studií (RCT). follow-up různý	70 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 30 případů více na 1000 léčených pacientů (CI 95% 48 více – 14 více	100 případů/1000 léčených pacientů	Střední - pro závažnou nepřímou ⁴	CAS pravděpodobně z dlouhodobého hlediska zvyšuje výskyt CMP

1. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímou: závažná. Zůstává nejasné, zdali výsledky CAS ze studií by byly zopakovatelné v rutinní praxi. Nepřesnost: nezávažná. Publikáční zkreslení: nezávažná.
2. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímou: závažná. Zůstává nejasné, zdali výsledky CAS ze studií by byly zopakovatelné v rutinní praxi. Nepřesnost: nezávažná. Publikáční zkreslení: nezávažná.
3. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímou: závažná. Zůstává nejasné, zdali výsledky CAS ze studií by byly zopakovatelné v rutinní praxi. Nepřesnost: nezávažná. Publikáční zkreslení: nezávažná.
4. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímou: závažná. Zůstává nejasné, zdali výsledky CAS ze studií by byly zopakovatelné v rutinní praxi. Nepřesnost: nezávažná. Publikáční zkreslení: nezávažná.

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s asymptomatickou stenózou vnitřní karotidy by karotická endarterektomie ani stenting neměly být prováděny. ^{65,80,82}	⊕⊕⊕⊕	↓?

Klíčové informace

Benefity a rizika

Dříve provedené randomizované kontrolované studie prokázaly, že pacienti s asymptomatickou 60–99% karotickou stenózou profitují z CEA ve srovnání se samotnými nejlepšími konzervativními léčebnými postupy (best medical management) (přibližné 10leté absolutní snížení rizika CMP je 4,6 %).⁸² Benefit je avšak spojen se zvýšeným rizikem periprocedurální cévní mozkové příhody a týká se pouze pacientů mladších 75 let a těch, kteří přežili více než 3 roky. Nedávno publikované studie však naznačují, že došlo ke zlepšení konzervativní terapie, neboť uvádějí, že při jejím poskytnutí je roční riziko CMP v terénu asymptomatické karotické stenózy < 1%/rok.⁸³

Řada studií porovnávala CAS a CEA u pacientů s asymptomatickou karotickou stenózou. Meta-analýza CAS u asymptomatických pacientů zaznamenala nesignifikantní zvýšení výskytu cévní mozkové příhody u pacientů léčených CAS než CEA.⁶⁵ Nedávno proběhlá rozsáhlá studie zahrnující 1453 asymptomatických pacientů uvedla 2,9% výskyt perioperační cévní mozkové příhody či úmrtí ve skupině pacientů s CAS ve srovnání s 1,7% ve skupině pacientů s CEA ($p = 0,33$).⁸⁰ Vzhledem k nízkému riziku cévní mozkové příhody, které bylo hlášeno při konzervativní terapii asymptomatické karotické stenózy ($< 1 \%$ /rok), se rutinní provedení CAS nebo CEA pro asymptomatickou stenózu vnitřní karotidy nedoporučuje. Další studie zahrnující tyto pacienty probíhají.

Kvalita důkazů – střední

Výsledky randomizovaných kontrolovaných studií byly konzistentní, ale nyní jsou již pravděpodobně zastaralé – zdá se, že došlo ke zlepšení konzervativní terapie.

Preference

V preferencích jednotlivých možností terapie asymptomatické karotické stenózy (CEA vs. CAS vs. konzervativní terapie) jsou mezinárodně velké rozdíly. Výsledky vycházející ze současných registrů mohou počet perioperačních cévních mozkových příhod podhodnocovat, což naznačuje, že provedení CAS u pacientů s asymptomatickou stenózou karotidy by v mnoha případech mohlo vést k jejich poškození periprocedurální cévní mozkovou příhodou.⁷¹

Odůvodnění

Ačkoli dostupné randomizované studie prokázaly malý benefit CEA u pacientů s asymptomatickou stenózou vnitřní karotidy (ACI), je konsenzuálně přijímáno stanovisko, že od provedení těchto studií došlo ke zlepšení konzervativní terapie. Dokládá to fakt, že současné roční riziko cévní mozkové příhody u pacientů s intenzivní konzervativní léčbou je nižší než riziko periprocedurální cévní mozkové příhody. Existují však také důkazy podporující selekci vysoce rizikových pacientů s asymptomatickou karotickou stenózou – jako jsou pacienti s prokázanými tzv. tichými mozkovými infarkty („silent cerebral infarcts“), dále pacienti s četnými na TCCS detekovanými mikroemboly či znepokojující morfologií plaků (např. echolucentní plak). Žádná randomizovaná studie však neprokázala benefit selektivního přístupu a praktická aplikace spolehlivých způsobů identifikace nestabilních plaků v centrech po celém světě se ukázala jako velmi obtížná. U pacientů s asymptomatickou karotickou stenózou probíhá řada studií. V současné době se však rutinní intervence pro asymptomatickou karotickou stenózu nedoporučuje.

Klinická otázka

Populace: Dospělí s asymptomatickou stenózou ACI

Intervenční skupina: CEA

Kontrolní skupina: Konzervativní terapie

Souhrn:

Systematický přehled a meta-analýza starších studií provedená Ramanem a kolektivem⁸² jasně prokázaly, že CEA ve srovnání s konzervativní terapií dlouhodobě snižuje výskyt ipsilaterální cévní

mozkové příhody. Benefit je však relativně malý a tato výhoda je doprovázena zvýšeným rizikem cévní mozkové příhody v horizontu krátkodobém (tj. periprocedurálním), což znamená, že aby pacienti z CEA profitovali, musí být očekáváno jejich dlouhodobé přežití.⁸⁴

Nedávno publikované studie však naznačují, že došlo ke zlepšení konzervativní terapie, neboť uvádějí, že při jejím poskytnutí je roční riziko CMP v terénu asymptomatické karotické stenózy < 1 %/rok.⁸³ To, zda jsou tyto analýzy reprezentativní pro všechny druhy/stupně/typy asymptomatické karotické stenózy, je nejasné a probíhající studie snad objasní, zda je samotná konzervativní léčba pro pacienty s asymptomatickou karotickou stenózou vhodná.

Prozatím je tedy nejvhodnější léčba asymptomatické karotické stenózy nejasná. Observační studie naznačují, že k prevenci 40–50 cévních mozkových příhod je třeba provést 1000 karotických endarterektomií, z čehož vyplývá pouze malý populační benefit.⁸⁵ Někteří preferují přísnou selekci pacientů, avšak optimálními způsoby identifikace vysoce rizikových asymptomatických karotických stenóz (vhodných k CEA) nebyly zatím jasně stanoveny. K tomuto účelu byla použita řada technik zahrnující ultrazvuk s vysokým rozlišením nebo jiné formy zobrazování stenózy karotidy, transkraniální Dopplerovské zobrazení pro identifikaci mikroembolů a zobrazování mozku s cílem detekce „tichých mozkových infarktů“. Žádná studie však neprokázala, že by určitá podskupina pacientů z provedení karotické endarterektomie profitovala více.

Zdá se, že současné důkazy podporují u pacientů s asymptomatickou karotickou stenózou konzervativní terapii, pokud se ošetřující lékař nedomnívá, že pacient je vysoce rizikový pro vznik CMP a zároveň se očekává jeho dlouhodobé přežití. V tomto případě může volit lékař CEA jako metodu léčby.

Outcome/ výsledek Časový rámeček	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Certainty in effect estimates Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		Konzervativní léčba	CEA		
CMP ¹	Relative Risk 0,72 (95 % CI: 0,58–0,9) Na základě dat od 5 223 pacientů z 3 studií (RCT). follow-up různý	69 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 19 případů méně na 1000 léčených pacientů (CI 95% 29 méně – 7 méně	50 případů/1 000 léčených pacientů	Nízká - pro velmi závažnou nepřímou ¹	CEA může snížit risk výskytu CMP

1. Ipsilaterální cévní mozková příhoda, jakákoliv cévní mozková příhoda během 30 dní

2. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímot: velmi závažná. Je zde obava, že pacienti zařazení do studie nebyli léčeni nejlepší možnou konzervativní terapií s ohledem na fakt, že došlo k jejímu zlepšení od roku 2000, kdy bylo zařazování do studií ukončeno. Nepřesnost: nezávažná. Publikáční zkreslení: nezávažná.

Klinická otázka

Populace: Dospělí s asymptomatickou stenózou ACI

Intervenční skupina: CAS

Kontrolní skupina: CEA

Souhrn:

Nejnovější meta-analýza zaměřená na CAS u pacientů s asymptomatickou stenózou vnitřní karotidy uvádí nevýznamné zvýšení výskytu periprocedurálních mozkových příhod oproti pacientům, kteří podstoupili CEA.⁶⁵ Nedávno proběhlá rozsáhlá studie zahrnující 1 453 asymptomatických pacientů s karotickou stenózou uvedla nevýznamný rozdíl ve výskytu perioperační cévní mozkové příhody v obou skupinách (2,9 % ve skupině pacientů s CAS ve srovnání s 1,7 % ve skupině pacientů s CEA, $p = 0,33$).⁸⁰ Dlouhodobé výsledky se pro kompozitní end-pointy významně nelišily. Data jsou v souladu s výše uvedenými poznatky týkající se symptomatické stenózy karotidy a to, že výskyt perioperační cévní mozkové příhody je při CAS vyšší, avšak dlouhodobé riziko cévní mozkové příhody je u obou terapeutických postupů téměř shodné (pokud je perioperační riziko ignorováno). Vzhledem k nízkému riziku cévní mozkové příhody, které bylo hlášeno při konzervativní léčbě asymptomatické karotické stenózy (< 1%/rok), by nebylo vhodné uvažovat o CAS u asymptomatických karotických stenóz.⁸¹

Outcome/ výsledek Časový rámec	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Certainty in effect estimates Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		CEA	CAS		
Periprocedurální úmrtí nebo CMP	Odds Ratio 1,7 (95 % CI: 0,87–3,33) Na základě dat od 1 503 pacientů z 3 studií (RCT). Perioperační follow-up	17 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 12 případů více na 1000 léčených pacientů (CI 95% 37 více – 2 méně)	29 případů/100 0 léčených pacientů	Střední - pro závažnou nepřímot ¹	CAS pravděpodobně zvyšuje výskyt perioperačního úmrtí či CMP

Outcome/ výsledek Časový rámec	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Certainty in effect estimates Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		CEA	CAS		
Periprocedurální CMP	Odds Ratio 1,75 (95 % CI: 0,88– 3,49) Na základě dat od 1 503 pacientů z 3 studií (RCT).	16 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 12 případů více na 1000 léčených pacientů (CI 95% 38 více – 2 méně)	28 případů/100 0 léčených pacientů	Střední - pro závažnou nepřímost ²	CAS pravděpodobně zvyšuje výskyt perioperační CMP
Úmrtí nebo CMP – dlouhodobě	Odds Ratio 0,83 (95 % CI: 0,46– 1,49) Na základě dat od 322 pacientů ze 2 studií (RCT). follow-up různý	198 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 28 případů méně na 1000 léčených pacientů (CI 95% 71 více – 96 více)	170 případů/100 0 léčených pacientů	Velmi nízká - pro závažnou nekonzistenci, nepřímost a nepřesnost ³	Není jisté, zda CAS z dlouhodobého hlediska zvyšuje či snižuje výskyt úmrtí či CMP
CMP – dlouhodobě	Odds Ratio 1,53 (95 % CI: 0,91– 2,58) Na základě dat od 1 503 pacientů z 3 studií (RCT).	70 případů/100 0 léčených pacientů Rozdíl: o 33 případů více na 1000 léčených pacientů (CI 95% 93 více – 6 méně)	103 případů/100 0 léčených pacientů	Střední - pro závažnou nepřímost ⁴	CAS pravděpodobně z dlouhodobého hlediska zvyšuje výskyt CMP

1. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímost: velmi závažná. Zjištění v populačních vzorcích naznačují, že výsledky studie nemusí být zcela reprezentativní. Nepřesnost: nezávažná. Publikační zkreslení: nezávažné.

2. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímot: velmi závažná. Zjištění v populačních vzorcích naznačují, že výsledky studie nemusí být zcela reprezentativní. Nepřesnost: nezávažná. Publikační zkreslení: nezávažné.
3. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímot: velmi závažná. Rozdíl mezi SAPPHIRE a dalšími studii. Nepřesnost: závažná. Není jasné, zda jsou výsledky karotického stentingu zopakovatelné/aplikovatelné v rutinní klinické praxi. Publikační zkreslení: nezávažné.
4. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímot: velmi závažná. Zjištění v populačních vzorcích naznačují, že výsledky studie nemusí být reprezentativní. Nepřesnost: nezávažná. Publikační zkreslení: nezávažná.

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů se symptomatickou karotickou okluzí se provedení extra-intrakraniálního (EC-IC) bypassu nedoporučuje. ^{86,87}	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Doporučení pro klinickou praxi

- Provedení extra-intrakraniálního bypassu může být zváženo u pečlivě selektované skupiny pacientů s opakovanými iCMP, „limb shaking“ syndromem či tlakově vázaným neurologickým deficitem i přes maximální konzervativní terapii. Tato léčba by měla být vyhrazena pouze pro centra vysoce specializované cerebrovaskulární péče s dostatečně velkým počtem pacientů a výskytem peri-operačních komplikací EC-IC bypassu do 7–10 %.

Klíčové informace

Benefity a rizika

Tři randomizované studie neprokázaly žádný benefit extra-intrakraniálního (EC-IC bypass) bypassu u pacientů se symptomatickou okluzí karotidy.^{86,87} V nejnovější studii byl výskyt perioperační cévních mozkových příhod při extrakraniálním/intrakraniálním bypassu 14,3 %.⁸⁶ S ohledem na tato zjištění se provedení EC-IC bypassu u symptomatické okluze karotidy jeví pro pacienta jako poškozující.

Kvalita důkazů – vysoká

Výsledky třech randomizovaných studií byly konzistentní.

Preference

Vzhledem k prokázaným rizikům a nedostatečnému benefitu není důvod preferovat intervenci.

Odůvodnění

U pacientů s karotickou okluzí bylo na základě konzistentních výsledků z několika studií prokázáno, že při provedení EC-IC bypassu převažuje riziko poškození nad benefity.

Klinická otázka

Populace: Dospělí se symptomatickou karotickou okluzí

Intervenční skupina: Extra-intrakraniální arteriální bypass (EC-IC bypass)

Kontrolní skupina: Konzervativní léčba

Souhrn:

Systematický přehled randomizovaných kontrolovaných studií publikovaný před rokem 2010⁸⁷ neprokázal superioritu či inferioritu EC-IC bypassu ve srovnání s konzervativní terapií, avšak ne u všech pacientů byl pozorován hemodynamický kompromis. V nejnovější studii Powerse a kolektivu,⁸⁶ přestože zařadila pouze pacienty s vyčerpanou vazomotorickou reaktivitou, nebylo pozorováno snížení výskytu cévní mozkové příhody či úmrtnosti a perioperační riziko cévní mozkové příhody bylo v intervenované skupině 14,3 %. Závěrem lze říci, že provedení extra-intrakraniální bypassu nevedlo ke snížení výskytu cévní mozkové příhody a úmrtí u dospělých se symptomatickou okluzí vnitřní karotidy.

Outcome/ výsledek Časový rámec	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Certainty in effect estimates Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		Konzervativní léčba	EC-IC bypass		
Úmrtí	Odds Ratio 0,81 (95 % CI: 0,62– 1,05) Na základě dat od 1 691 pacientů z 2 studií (RCT). Doba sledování 56 a 25 měsíců	181 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 29 případů méně na 1000 léčených pacientů (CI 95% 7 více – 60 méně)	152 případů/100 0 léčených pacientů	Nízká - pro závažnou nepřímost a nepřesnost ¹	Provedení EC-IC bypassu může mírně snižovat úmrtnost
Úmrtí nebo závislost	Odds Ratio 0,94 (95 %CI: 0,74– 1,21) Na základě dat od 1 377 pacientů z 1 studie (RCT).	251 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 11 případů méně na 1000 léčených pacientů (CI 95% 41 více – 52 méně)	240 případů/100 0 léčených pacientů	Nízká - pro závažnou nepřesnost a nepřímost ²	Provedení EC-IC bypassu neovlivňuje anebo pouze minimálně ovlivňuje úmrtnost či závislost

Outcome/ výsledek Časový rámec	Výsledky studie a měření	Absolute effect estimates		Certainty in effect estimates Kvalita důkazů	Stručný souhrn
		Konzervativní léčba	EC-IC bypass		
CMP	Odds Ratio 0,99 (95 % CI: 0,79– 1,23) Na základě dat od 1 691 pacientů z 2 studií (RCT). Doba sledování 56 a 25 měsíců	263 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 2 případy více na 1000 léčených pacientů (CI 95% 42 více – 43 méně)	261 případů/100 0 léčených pacientů	Nízká - pro závažnou nepřímost a nepřesnost ³	Provedení EC-IC bypassu neovlivňuje nebo pouze minimálně ovlivňuje výskyt CMP
Ipsilaterální iCMP 30 dní	N/A Na základě dat od 195 pacientů z 1 studie (RCT). Doba sledování 2 roky	20 případů/1000 léčených pacientů Rozdíl: o 124 případů více na 1000 léčených pacientů	144 případů/100 0 léčených pacientů	Střední - pro velmi významné riziko bias ⁴	Provedení EC-IC bypassu pravděpodobně zvyšuje riziko CMP v průběhu 30 dní

1. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímost: závažná – ne všichni zařazení pacienti měli hemodynamický kompromis; Nepřesnost: závažná. Široké konfidenční intervaly; Publikační zkreslení: nezávažné.
2. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímost: závažná – ne všichni zařazení pacienti měli hemodynamický kompromis; data pouze z 1 studie. Nepřesnost: závažná. Široké konfidenční intervaly; Publikační zkreslení: nezávažné.
3. Nekonzistence: nezávažná. Nepřímost: závažná – ne všichni zařazení pacienti měli hemodynamický kompromis; Nepřesnost: závažná. Široké konfidenční intervaly; Publikační zkreslení: nezávažné.
4. Riziko zkreslení: Velmi závažné. Nedostatečné či chybějící zaslepení, jak účastníků, tak personálu potenciálně vedoucí ke zkresleným výsledkům. Studie byla ukončena dříve, než bylo plánováno, což mohlo potenciálně vést k nadhodnocení benefitů. Nekonzistentnost: nezávažná. Nepřímost: nezávažná. Nepřesnost: nezávažná. Publikační zkreslení: nezávažné. Studie ukončena předčasně pro futilitu/bezvýslednost.

Informace pro pacienty

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Karotická endarterektomie (chirurgická operace umožňující snížit riziko rozvoje ischemické cévní mozkové příhody) je doporučena u pacientů s nedávnou (méně než 3 měsíce) neinvalidizující CMP nebo TIA v povodí krční tepny s prokázanou ipsilaterální stenózou arteria carotis interna (jednostranné zúžení vnitřní tepny zásobující mozek krví) 70 až 99 % (NASCET kritéria), pokud je provedena specializovaným týmem s pravidelným auditem a s nízkým procentem perioperačních komplikací (CMP nebo úmrtí) < 6 %.	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Karotická endarterektomie může být zvážena u vybraných pacientů s recentní (méně než tři měsíce) neinvalidizující CMP nebo TIA v povodí krční tepny s prokázanou ipsilaterální stenózou arteria carotis interna 50 až 69 % (NASCET kritéria), pokud je provedena specializovaným týmem s pravidelným auditem a s nízkým procentem perioperačních komplikací (CMP nebo úmrtí) < 3 %.	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Karotická endarterektomie by měla být provedena co nejdříve (v průběhu dvou týdnů) od CMP/TIA.	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Všichni pacienti se stenózou krční tepny by měli být léčeni intenzivní sekundární preventivní léčbou.	⊕⊕⊕⊕	↑↑
CEA by měla být provedena přednostně před CAS s ohledem na nižší perioperační riziko CMP. Nicméně, u přísně selektovaných pacientů s nepříznivou anatomíí, symptomatickou restenózou po CEA nebo po předchozí radioterapii krku, může být opodstatněné provedení CAS.	⊕⊕⊕⊖	↑?
U pacientů < 70 let může být opodstatněné provedení CAS lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru intervenční radiologie nebo vaskulární intervenční radiologie nebo nositelem funkční licence intervenční angiologie (F 021) a současně lékařem s dostatečnou klinickou zkušeností s prováděním CAS (optimálně 6 a více zákroků ročně).	⊕⊕⊕⊖	↑?
U pacientů s asymptomatickou stenózou vnitřní karotidy by karotická endarterektomie ani stenting neměly být prováděny.	⊕⊕⊖⊖	↓?
U pacientů se symptomatickou karotickou okluzí se provedení extra-intrakraniálního (EC-IC) bypassu nedoporučuje.	⊕⊖⊖⊖	↓↓

Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

V současnosti nejsou žádná specifická doporučení.

Doporučení pro zdravotní politiku včetně úhrad plátců ZP

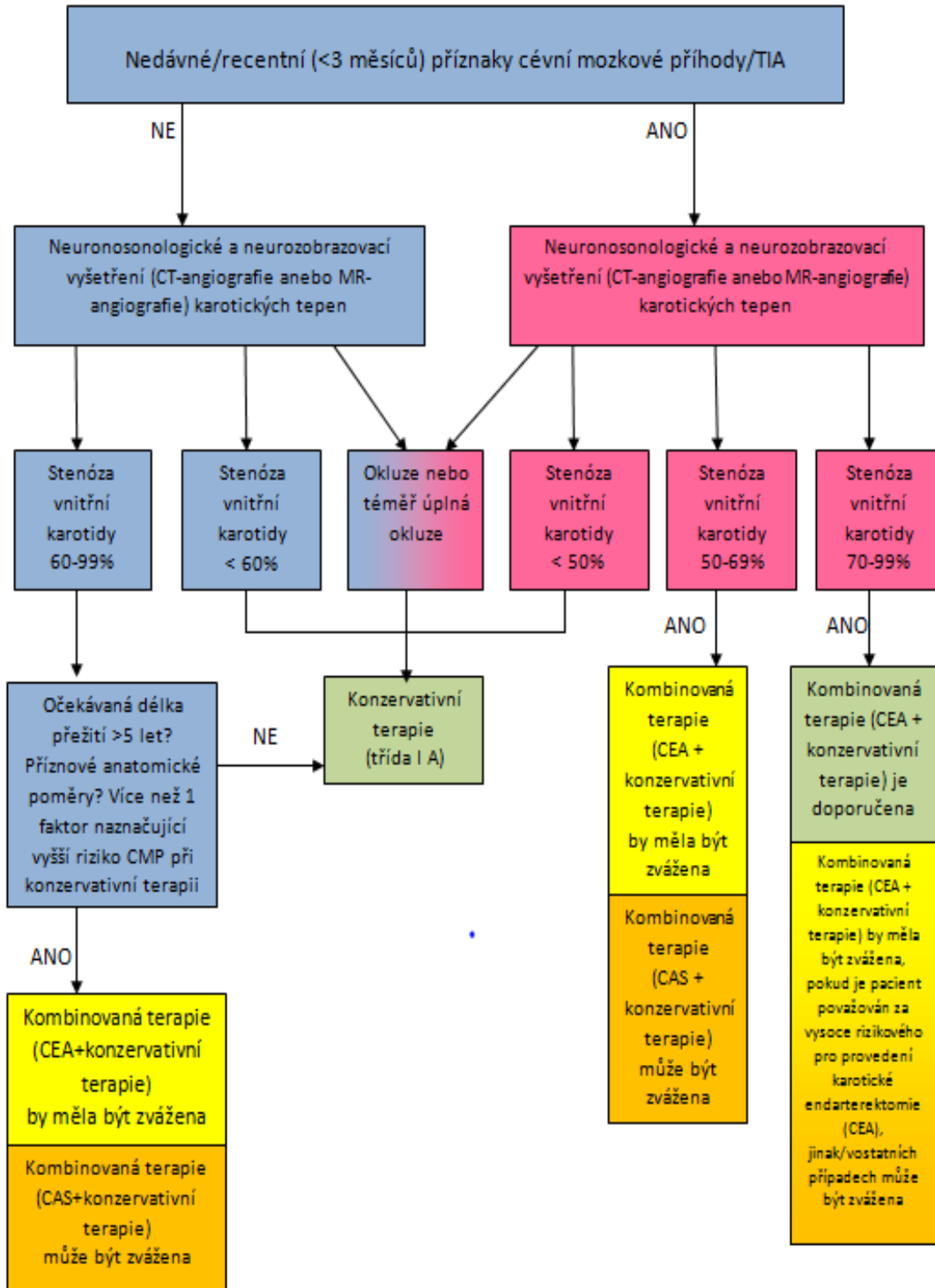
Je vhodné provést hodnocení vysoce specializovaných center cerebrovaskulární péče, která mají dostatečné zkušenosti a jsou schopna provádět EC-IC bypass v indikaci posílení průtoku při okluzi vnitřní karotidy z pohledu počtu výkonů, výsledků klinických a publikačních, technického vybavení a personálního zabezpečení a vybavení pro mikrochirurgický trénink. Tato centra budou podléhat pravidelné akreditaci/auditů Ministerstvem zdravotnictví ČR ve spolupráci s příslušnými odbornými společnostmi.

Doporučení pro další výzkum

V současnosti nejsou žádná specifická doporučení.

Další doplňující informace

Na základě konsenzu autorského týmu byl doplněn algoritmus „Management extrakraniální aterosklerózy vnitřních karotických tepen“ převzatý z 2017 European Society of Cardiology Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (*European Heart Journal* 2018, 39, 763-821).



Management extrakraniální aterosklerózy vnitřních karotických tepen.

* – s post-stenotickou vnitřní karotidou zúženou do obrazu téměř úplné okluze.

^b - Viz tabulku 4

^c - Věk nad 80 let, významné srdeční onemocnění, závažné onemocnění plic, kontralaterální okluze vnitřní karotidy, kontralaterální obrna nervus laryngem recurrens, předchozí operace či radioterapie v oblasti krku a rekurentní stenóza po karotické endarterektomii

Použitá literatura

1. Klugar M, Klugarová J, Pokorná A, et al. *Metodika Tvorby Klinických Doporučených Postupů*. 2018
2. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018;392(10154):1257-1268. doi:10.1016/S0140-6736(18)31878-6
3. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha J-H, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet*. 2018;392(10154):1247-1256. doi:10.1016/S0140-6736(18)31874-9
4. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke (Alteplase, Activase®) | National Institute of Neurological Disorders and Stroke. <https://www.ninds.nih.gov/About-NINDS/Impact/NINDS-Contributions-Approved-Therapies/Tissue-Plasminogen-Activator-Acute>. Accessed February 3, 2020.
5. ÚZIS. Zdravotnická ročenka, Zemřelí 2016. 2017.
6. Sedova P, Brown RD, Zvolisky M, et al. Incidence of Hospitalized Stroke in the Czech Republic: The National Registry of Hospitalized Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2017;26(5):979-986. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.006
7. Einhäupl K, Stam J, Boussier M-G, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010;17(10):1229-1235. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03011.x
8. Král M, Šaňák D, Školoudík D. Kardioembolizace je nejčastější příčinou akutní ischemické cévní mozkové příhody u pacientů přijatých do Komplexního cerebrovaskulárního centra do 12 hodin od začátku příznaků – výsledky studie HISTORY. *Cesk Slov Neurol N*. 2016;79(1):61-67.
9. Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk RAC, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke? A clinical practice guideline. *BMJ*. 2018;362:k2515. doi:10.1136/bmj.k2515
10. Saver JL. CLINICAL PRACTICE. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2065-2074. doi:10.1056/NEJMc1503946
11. Wolf ME, Grittner U, Böttcher T, et al. Phenotypic ASCO Characterisation of Young Patients with Ischemic Stroke in the Prospective Multicentre Observational sifap1 Study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2015;40(3-4):129-135. doi:10.1159/000434760
12. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2015;14(9):903-913. doi:10.1016/S1474-4422(15)00132-5

13. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol.* 2013;70(1):51-57. doi:10.1001/jamaneurol.2013.575
14. Schulz UGR, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke.* 2003;34(8):2050-2059. doi:10.1161/01.STR.0000079818.08343.8C
15. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.str.24.1.35
16. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2005;58(5):688-697. doi:10.1002/ana.20617
17. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke.* 2001;32(12):2735-2740. doi:10.1161/hs1201.100209
18. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009;40(4):1195-1203. doi:10.1161/STROKEAHA.108.529883
19. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(1):188-197. doi:10.1161/CIR.0b013e3182456d46
20. Pandian JD, Gall SL, Kate MP, et al. Prevention of stroke: a global perspective. *Lancet Lond Engl.* 2018;392(10154):1269-1278. doi:10.1016/S0140-6736(18)31269-8
21. 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 Lond Engl.* 2016;388(10046):761-775. doi:10.1016/S0140-6736(16)30506-2
22. Neumann J, Škoda O. Sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod - přehled současných možností. *Medicína Praxi.* 2007;4(5):233-236.
23. Školoudík D, Šaňák D. *Rekanalizační Terapie Akutní Ischemické Cévní Mozkové Příhody.* Praha: Maxdorf; 2013.
24. Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, Myint PK, Loke YK, Benavente OR. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. *Stroke.* 2015;46(4):1014-1023. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008422
25. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2007;6(12):1063-1072. doi:10.1016/S1474-4422(07)70274-0

26. Škorňa M, Neumann J, Peška S, Mikulík R. Transient Ischemic Attack and Minor Stroke Management. *Cesk Slov Neurol N*. 2016;79/112(2):178-187. doi:10.14735/amcsnn2016178
27. Kalita Z. *Akutní Cévní Mozkové Příhody : Diagnostika, Patofyziologie, Management.*; 2006. <http://www.medvik.cz/link/MED00153609>. Accessed February 3, 2020.
28. Diener H-C, Weimar C, Weber R. Antiplatelet therapy in secondary stroke prevention--state of the art. *J Cell Mol Med*. 2010;14(11):2552-2560. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01163.x
29. Greving JP, Diener H-C, Reitsma JB, et al. Antiplatelet Therapy After Noncardioembolic Stroke. *Stroke*. 2019;50(7):1812-1818. doi:10.1161/STROKEAHA.118.024497
30. Niu P-P, Guo Z-N, Jin H, Xing Y-Q, Yang Y. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(3):e009013. doi:10.1136/bmjopen-2015-009013
31. Rajkumar CA, Floyd CN, Ferro A. Antiplatelet therapy as a modulator of stroke aetiology: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):331-341. doi:10.1111/bcp.12630
32. Adamek T. Controversies in antiplatelet therapy in the secondary prevention of stroke. *Eur Geriatr Med*. 2016;7(1):65-69. doi:10.1016/j.eurger.2015.12.007
33. www.MeDitorial.cz. Laboratorní účinnost kyseliny acetylsalicylové v sekundární prevenci ischemických cévních mozkových příhod. <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2019-1-2/laboratorni-ucin-nost-kyseliny-acetylsalicylove-v-sekundarni-prevenci-ischemicky-ch-cev-nich-mozkovy-ch-prihod-107571>. Accessed February 3, 2020.
34. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;375(1):35-43. doi:10.1056/NEJMoa1603060
35. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes | NEJM. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0706482>. Accessed February 3, 2020.
36. Lago A, Tembl JJ, Pareja A, et al. Adherence to aspirin in secondary prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2006;21(5-6):353-356. doi:10.1159/000091542
37. Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018;363:k5130. doi:10.1136/bmj.k5130
38. Zhang Q, Wang C, Zheng M, et al. Aspirin plus clopidogrel as secondary prevention after stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2015;39(1):13-22. doi:10.1159/000369778
39. National Stroke Foundation. *National Stroke Audit – Acute Services Report 2015*. Melbourne, Australia; 2015.

40. Reid C, Nelson MR, Shiel L, Chew D, Connor G, DeLooze F. Australians at risk: management of cardiovascular risk factors in the REACH Registry. *Heart Lung Circ.* 2008;17(2):114-118. doi:10.1016/j.hlc.2007.07.009
41. Thrift AG, Kim J, Douzmanian V, et al. Discharge is a critical time to influence 10-year use of secondary prevention therapies for stroke. *Stroke.* 2014;45(2):539-544. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003368
42. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener H-C, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2016;388(10042):365-375. doi:10.1016/S0140-6736(16)30468-8
43. Sandercock PAG, Counsell C, Tseng M-C, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD000029. doi:10.1002/14651858.CD000029.pub3
44. Malloy RJ, Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL. Evaluation of antiplatelet agents for secondary prevention of stroke using mixed treatment comparison meta-analysis. *Clin Ther.* 2013;35(10):1490-1500.e7. doi:10.1016/j.clinthera.2013.09.004
45. Malinina D, Zema C, Sander S, Serebruany V. Cost-effectiveness of antiplatelet therapy for secondary stroke prevention. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2007;7(4):357-363. doi:10.1586/14737167.7.4.357
46. Jones L, Griffin S, Palmer S, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2004;8(38):iii-iv, 1-196. doi:10.3310/hta8380
47. Heeg B, Damen J, Van Hout B. Oral antiplatelet therapy in secondary prevention of cardiovascular events: an assessment from the payer's perspective. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(12):1063-1082. doi:10.2165/00019053-200725120-00007
48. Matchar DB, Samsa GP, Liu S. Cost-effectiveness of antiplatelet agents in secondary stroke prevention: the limits of certainty. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2005;8(5):572-580. doi:10.1111/j.1524-4733.2005.00050.x
49. Schleinitz MD, Weiss JP, Owens DK. Clopidogrel versus aspirin for secondary prophylaxis of vascular events: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med.* 2004;116(12):797-806. doi:10.1016/j.amjmed.2004.01.014
50. Shah H, Gondek K. Aspirin plus extended-release dipyridamole or clopidogrel compared with aspirin monotherapy for the prevention of recurrent ischemic stroke: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther.* 2000;22(3):362-370; discussion 360-361. doi:10.1016/S0149-2918(00)80041-7
51. Marissal J-P, Selke B. Economic assessment of the secondary prevention of ischaemic stroke with dipyridamole plus aspirin (Aggrenox/Asasantin) in France. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(10):661-670. doi:10.2165/00019053-200422100-00004

52. Chambers M, Hutton J, Gladman J. Cost-effectiveness analysis of antiplatelet therapy in the prevention of recurrent stroke in the UK. Aspirin, dipyridamole and aspirin-dipyridamole. *PharmacoEconomics*. 1999;16(5 Pt 2):577-593. doi:10.2165/00019053-199916050-00013
53. Sarasin FP, Gaspoz JM, Bounameaux H. Cost-effectiveness of new antiplatelet regimens used as secondary prevention of stroke or transient ischemic attack. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2773-2778. doi:10.1001/archinte.160.18.2773
54. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet Lond Engl*. 1996;348(9038):1329-1339. doi:10.1016/s0140-6736(96)09457-3
55. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238-1251. doi:10.1056/NEJMoa0805002
56. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RA, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;363. doi:10.1136/bmj.k5108
57. 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
58. Pan Y, Wang A, Liu G, et al. Cost-effectiveness of clopidogrel-aspirin versus aspirin alone for acute transient ischemic attack and minor stroke. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000912. doi:10.1161/JAHA.114.000912
59. Gouya G, Arrich J, Wolzt M, et al. Antiplatelet treatment for prevention of cerebrovascular events in patients with vascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):492-503. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002590
60. Côté R, Zhang Y, Hart RG, et al. ASA failure: does the combination ASA/clopidogrel confer better long-term vascular protection? *Neurology*. 2014;82(5):382-389. doi:10.1212/WNL.000000000000076
61. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-817. doi:10.1056/NEJMoa1007432
62. Diener H-C, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(3):225-231. doi:10.1016/S1474-4422(12)70017-0
63. National Clinical Guideline Centre (UK). *Atrial Fibrillation: The Management of Atrial Fibrillation*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248059/>. Accessed February 3, 2020.

64. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2014;383(9921):955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
65. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, et al. Carotid artery stenting vs carotid endarterectomy: meta-analysis and diversity-adjusted trial sequential analysis of randomized trials. *Arch Neurol.* 2011;68(2):172-184. doi:10.1001/archneurol.2010.262
66. Rerkasem K, Rothwell PM. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(4):CD001081. doi:10.1002/14651858.CD001081.pub2
67. Shahidi S, Owen-Falkenberg A, Gottschalksen B, Ellemann K. Risk of early recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis after best medical therapy and before endarterectomy. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2016;11(1):41-51. doi:10.1177/1747493015609777
68. Batchelder A, Hunter J, Cairns V, Sandford R, Munshi A, Naylor AR. Dual Antiplatelet Therapy Prior to Expedited Carotid Surgery Reduces Recurrent Events Prior to Surgery without Significantly Increasing Peri-operative Bleeding Complications. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2015;50(4):412-419. doi:10.1016/j.ejvs.2015.07.019
69. Henriksson M, Lundgren F, Carlsson P. Cost-effectiveness of endarterectomy in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Br J Surg.* 2008;95(6):714-720. doi:10.1002/bjs.6157
70. Benade MM, Warlow CP. Costs and benefits of carotid endarterectomy and associated preoperative arterial imaging: a systematic review of health economic literature. *Stroke.* 2002;33(2):629-638. doi:10.1161/hs0202.102880
71. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR. Stroke/Death Rates Following Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Contemporary Administrative Dataset Registries: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2016;51(1):3-12. doi:10.1016/j.ejvs.2015.07.032
72. Kuliha M, Roubec M, Procházka V, et al. Randomized clinical trial comparing neurological outcomes after carotid endarterectomy or stenting. *Br J Surg.* 2015;102(3):194-201. doi:10.1002/bjs.9677
73. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2015;385(9967):529-538. doi:10.1016/S0140-6736(14)61184-3
74. Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1021-1031. doi:10.1056/NEJMoa1505215
75. Vilain KR, Magnuson EA, Li H, et al. Costs and cost-effectiveness of carotid stenting versus endarterectomy for patients at standard surgical risk: results from the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke.* 2012;43(9):2408-2416. doi:10.1161/STROKEAHA.112.661355

76. Almekhlafi MA, Hill MD, Wiebe S, et al. When is carotid angioplasty and stenting the cost-effective alternative for revascularization of symptomatic carotid stenosis? A Canadian health system perspective. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(2):327-332. doi:10.3174/ajnr.A3682
77. Young KC, Holloway RG, Burgin WS, Benesch CG. A cost-effectiveness analysis of carotid artery stenting compared with endarterectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2010;19(5):404-409. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.08.003
78. Mahoney EM, Greenberg D, Lavelle TA, et al. Costs and cost-effectiveness of carotid stenting versus endarterectomy for patients at increased surgical risk: results from the SAPHIRE trial. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2011;77(4):463-472. doi:10.1002/ccd.22869
79. Maud A, Vázquez G, Nyman JA, Lakshminarayan K, Anderson DC, Qureshi AI. Cost-effectiveness analysis of protected carotid artery stent placement versus endarterectomy in high-risk patients. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2010;17(2):224-229. doi:10.1583/09-2938.1
80. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1011-1020. doi:10.1056/NEJMoa1515706
81. Spence JD, Naylor AR. Endarterectomy, Stenting, or Neither for Asymptomatic Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1087-1088. doi:10.1056/NEJMe1600123
82. Raman G, Moorthy D, Hadar N, et al. Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(9):676-685. doi:10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00007
83. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke*. 2009;40(10):e573-583. doi:10.1161/STROKEAHA.109.556068
84. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, et al. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg*. 2013;57(3):619-626.e2; discussion 625-626. doi:10.1016/j.jvs.2012.08.107
85. Naylor AR. Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(2):116-124. doi:10.1038/nrcardio.2011.151
86. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA*. 2011;306(18):1983-1992. doi:10.1001/jama.2011.1610
87. Fluri F, Engelter S, Lyrer P. Extracranial-intracranial arterial bypass surgery for occlusive carotid artery disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2):CD005953. doi:10.1002/14651858.CD005953.pub2
88. Líčeník R, Kurfürst P, Ivanová K. *AGREE II: Nástroj pro Hodnocení Doporučených Postupů pro Výzkum a Evaluaci*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci; 2013.

89. Líčeník R, Nešťáková K, Krchňáková T, Strojil J, Kilian J, Mihál V. Febrile Seizures – Guidelines for Examination of a Child with Simple Febrile Seizures, Adapted from the Guidelines of the American Academy of Pediatrics. *Cesk Slov Neurol N*. 2017;80/113(2):228-231. doi:10.14735/amcsnn2017228
90. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. 2009. <https://g-i-n.net>.

Přílohy

Příloha A: AGREE II Standardizovaný nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze)⁸⁸

Příloha B: Příklad matice doporučení ze dvou zdrojových KDP⁸⁹

Příloha C: Nástroj k hodnocení vědecké validity klinických doporučených postupů (shoda mezi důkazy, interpretací a doporučeními)^{88,90}

Příloha D: Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost^{88,90}

Příloha E: Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů (Vyplní každý člen panelu KDP)

Příloha A

Hodnocení Doporučeného postupu pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou 2017 Australian Stroke Foundation AGREE II. nástrojem pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze).

Hodnotitelé:

1. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D. – člen pracovního týmu
2. MUDr. Jiří Neumann – člen pracovního týmu
3. PhDr. Petra Bůřilová, BBA – metodik
4. MUDr. Tomáš Nečas – metodik
5. MUDr. Mgr. Radim Líčeník, Ph.D. – hlavní metodik

5 hodnotitelů přidělilo v **1. doméně** (Rámec a účel) následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	7	21
Hodnotitel 4	7	7	7	21
Hodnotitel 5	7	7	7	21
Celkem	35	35	35	105

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 105

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 15

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

5 hodnotitelů přidělilo v **2. doméně** (Zapojení zainteresovaných osob) následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	7	21
Hodnotitel 4	7	7	7	21
Hodnotitel 5	7	7	7	21
Celkem	35	35	35	105

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 105

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 15

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

5 hodnotitelů přidělilo v **3. doméně** (Přísnost tvorby) následující skóre:

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotitel 2	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotitel 3	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotitel 4	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotitel 5	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Celkem	35	35	35	35	35	35	35	35	280

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 280

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 40

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

5 hodnotitelů přidělilo v **4. doméně** (Srozumitelnost) následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	7	21
Hodnotitel 4	7	7	7	21
Hodnotitel 5	7	7	7	21
Celkem	35	35	35	105

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 105

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 15

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

5 hodnotitelů přidělilo v **5. doméně** (Použitelnost) následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
Hodnotitel 1	7	6	6	7	26
Hodnotitel 2	7	6	6	7	26
Hodnotitel 3	7	6	6	7	26
Hodnotitel 4	7	7	7	6	27
Hodnotitel 5	7	7	7	7	28
Celkem	35	32	32	34	133

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 140

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 20

Celkové skóre pro doménu je: 94 %

5 hodnotitelů přidělilo v **6. doméně** (Ediční nezávislost) následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
Hodnotitel 1	7	6	13
Hodnotitel 2	7	6	13
Hodnotitel 3	7	6	13
Hodnotitel 4	7	7	14
Hodnotitel 5	7	7	14
Celkem	35	32	67

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 70

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 10

Celkové skóre pro doménu je: 95 %

5 hodnotitelů přidělilo v **doméně Celkové hodnocení doporučeného postupu** následující skóre:

	Položka Celkové hodnocení	Doporučeno k používání v praxi	Celkem
Hodnotitel 1	7	ANO	7
Hodnotitel 2	7	ANO	7
Hodnotitel 3	7	ANO	7
Hodnotitel 4	7	ANO	7
Hodnotitel 5	7	ANO	7
Celkem	35	ANO	35

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 1 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 35

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 1 (položky) x 5 (hodnotitelé) = 5

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

Hodnocený klinický doporučený postup byl doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice.

Příloha B: Hodnocení Doporučeného postupu pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou 2017 Australian Stroke Foundation; Nástrojem k hodnocení vědecké validity klinických doporučených postupů (shoda mezi důkazy, interpretací a doporučeními).

Klinická otázka	Doporučený postup ASF		
	Ano	Ne	Nevím
Celkově vzato, důkazy byly validní	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vzhledem k vyhledávací strategii je riziko, že byly opomenuty relevantní důkazy, nízké	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kritéria pro vyhledávání důkazů jsou explicitní	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prostředí a protokoly vybraných studií odpovídají zdravotní otázce	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Výsledky byly klinicky silné (např. trvání celkového bezpříznakového přežití může být považováno za příliš slabý důkaz v porovnání s celkovým přežitím)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kritéria použitá pro hodnocení kvality a validity vybraných studií jsou uvedena odpovídajícím způsobem (typ studií, metody randomizace, udržení pacientů ve skupinách atd.)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Riziko uvedení neobjektivních důkazů je nízké	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Výsledky byly považovány za klinicky silné (např. trvání celkového bezpříznakového přežití může být považováno za příliš slabý důkaz v porovnání s celkovým přežitím)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Když byla prováděna metaanalýza, statistické analýzy byly odpovídající. Byla analyzována senzitivita a testována heterogenita.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Koherence mezi důkazy a doporučeními	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Důkazy byly přímé. Pacienti a intervence ve studiích byli srovnatelné s těmi, na které byla zaměřena doporučení	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Závěry byly podpořeny daty nebo analýzami; výsledky se shodovaly mezi studii. Pokud existoval nesoulad v datech, bylo provedeno a uvedeno posouzení	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Závěry jsou klinicky relevantní. (Statistická významnost ne vždy znamená klinickou významnost)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Závěry vyvozené z dat ukazují na účinnost/neúčinnost intervence a doporučení je odpovídajícím způsobem napsáno	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Existuje zdůvodnění pro doporučení/nedoporučení intervence i přesto, že důkazy jsou slabé	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hierarchie síly důkazů je odpovídajícím způsobem popsána	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Celkově vzato, vědecká kvalita tohoto doporučení nepředstavuje riziko neobjektivity	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Síla důkazů přisuzovaných doporučení je odpovídajícím způsobem popsána a zdůvodněna	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Byla porovnána rizika s výhodami	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Komentáře		

Příloha C:

Hodnocení Doporučeného postupu pro péči o pacienty s cévní mozkovou příhodou 2017

Australian Stroke Foundation: Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost

Klinická otázka	Doporučený postup ASF	
	Ano	Nevím Ne
Celkově vzato, doporučení je přijatelné	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Komentáře	
Celkově vzato, doporučení je použitelné	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Komentáře	

Příloha E.

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Příloha F.

Hodnocení KDP “Aterotrombotická ischemická CMP nebo TIA a jejich sekundární prevence – operace krční tepny“ členy odborného a laického panelu

Bude doplněno po hodnocení členů panelu s výslednou verzí 0.4.