

# 1. Ischemická cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka a jejich sekundární prevence u pacientů s otevřeným foramen ovale

## 2. Péče o pacienty s cévní mozkovou příhodou a hypertenzí

---

Adoptovaný doporučený postup (Stroke Foundation: Clinical Guidelines for Stroke Management – living guidelines: Secondary prevention)

Autoři: prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA, FEAN (garant); MUDr. Mgr. Radim Líčeník, Ph.D., FESO, FRCP; doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D., FESO; MUDr. Jiří Neumann, FESO; prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.; prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC; Anna Zimovjanová  
(metodický tým) PhDr. Miloslav Klugar, Ph. D.  
Verze: 3.0  
Datum: 27. 12. 2022

## Základní informace o KDP

**Administrativní číslo:** KDP-AZV-41

**Název:** Ischemická cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka a jejich sekundární prevence u pacientů s otevřeným foramen ovale. Péče o pacienty s cévní mozkovou příhodou a hypertenzí.

**Kategorie/typ:**

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

**Diagnózy:**

Kód(y) MKN10	Popis
I61	Intracerebrální krvácení
I63	Mozkový infarkt
Q21.1	Defekt síňového septa
I10	Esenciální hypertenze
I11–I15	Ostatní typy hypertenze

**Klíčová slova (MeSH):** Ischemická CMP, TIA, otevřené foramen ovale, hypolipidemika, hypertenze

**Kolektiv tvůrců:**

	Jméno	Podpis
Garant	prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA, FEAN	
Pracovní tým	MUDr. Mgr. Radim Líčeník, Ph.D., FESO, FRCP (London)	
	doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D., FESO	
	MUDr. Jiří Neumann, FESO	
	prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.	
	prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC	
	Anna Zimovjanová	
Metodik	PhDr. Miloslav Klugar, Ph. D.	

**Členové panelu:**

Jméno	Specializace	Podpis
prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc.	Imunologie a molekulární biologie, nezdravotnický pracovník	
Mgr. Alena Motalová	Pacient	

**Datum podání návrhu: 2. 9. 2021**

**Předpokládaný termín dokončení: 31. 8. 2022**

**Předpokládaný termín schválení MZ: 31. 9. 2022**

**Doporučený termín aktualizace: 31. 8. 2024**

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

## Obsah

---

ZÁKLADNÍ INFORMACE O KDP .....	2
OBSAH .....	4
SOUHRN DOPORUČENÍ .....	5
VÝCHODISKA .....	8
GUIDELINE (KLINICKÉ) OTÁZKY/OBLASTI .....	18
VYLUČOVACÍ A ZAHRNUJÍCÍ KRITÉRIA VE FORMÁTU PICO .....	19
VYHLEDÁVÁNÍ EXISTUJÍCÍCH RELEVANTNÍCH KDP .....	21
KRITICKÉ HODNOCENÍ EXISTUJÍCÍCH KDP .....	23
ROZHODOVÁNÍ O PŘIJETÍ DOPORUČENÍ A ZÁKLADNÍ POPIS METODIKY ADOLOPTOVANÝCH KDP .....	24
DOPORUČENÍ .....	29
ISCHEMICKÁ CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA NEBO TRANZITORNÍ ISCHEMICKÁ ATAKA A JEJICH SEKUNDÁRNÍ PREVENCE U PACIENTŮ S OTEVŘENÝM FORAMEN OVALE .....	29
PÉČE O PACIENTY S CÉVNÍ MOZKOVOU PŘÍHODOU A HYPERTENZÍ .....	34
MANAGEMENT KREVNÍHO TLAKU V AKUTNÍ FÁZI CMP .....	34
DLOUHODOBÝ MANAGEMENT KREVNÍHO TLAKU PO CMP .....	38
INFORMACE PRO PACIENTY .....	48
DOPORUČENÍ PRO PRAXI – PERSONÁLNÍ A MATERIÁLNÍ VYBAVENÍ .....	51
POZNÁMKA AUTORŮ KDP KE KLINICKÝM DOPORUČENÍM .....	51
DOPORUČENÍ PRO DALŠÍ VÝZKUM .....	51
DALŠÍ DOPLŇUJÍCÍ INFORMACE .....	51
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ // BUDE ZPRACOVÁN VE VERZI 3 .....	52
PŘÍLOHY .....	56

## Souhrn doporučení

Příprava tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) se řídila Národní metodikou tvorby KDP, která vychází z metodiky GRADE. Pro interpretaci použitých symbolů a typů doporučení, viz kapitola Metodika tvorby KDP.

### Doporučení č. 1

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pacienti s ischemickou CMP a/nebo TIA a s prokázaným PFO by měli být léčeni optimální terapií zahrnující protidestičkovou nebo antikoagulační terapii, pokud je tato indikována. <sup>21,22</sup>	⊕⊕⊕⊖	↑↑

### Doporučení č. 2

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů mladších 60 let, u kterých je PFO považováno za kauzální příčinu ischemického iktu a po vyloučení jiných příčin iCMP, je doporučeno provést perkutánní uzávěr PFO okludérem. <sup>23,24</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑↑

### Doporučení č. 3

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Všichni pacienti s akutní CMP by měli mít v prvních 48 hodinách od vzniku CMP pravidelně monitorován TK.	DPP	

### Doporučení č. 4

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s akutní CMP léčených intravenózní trombolýzou by měl být TK před léčbou a v prvních 24 hodinách po léčbě snížen pod 185/110 mmHg.	DPP	

### Doporučení č. 5

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s akutní ischemickou CMP (neléčených systémovou trombolýzou) a s TK > 220/120 mmHg by měl být TK během prvních 24 hodin opatrně snížen (nejvýše o 20 % za 24 hod).	DPP	

### Doporučení č. 6

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Intenzivní snížení TK v akutní fázi iCMP na cílovou hodnotu STK < 140 mmHg není doporučováno. <sup>33</sup>	⊕⊕⊕⊕	↓?

### Doporučení č. 7

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s akutním ICH by měl být TK akutně snížen na cílový STK < 140 mmHg a udržován nad 110 mmHg. <sup>34,35</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Doporučení č. 8

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Antihypertenziva, která pacient užíval před CMP, mohou být vysazena až do doby, kdy jsou pacienti neurologicky stabilní a kdy je možné bezpečně podávat léčbu. <sup>33</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Doporučení č. 9

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U všech pacientů po CMP nebo TIA s TK > 140/90 mmHg by měla být zahájena, nebo zintenzivněna dlouhodobá terapie krevního tlaku. <sup>37,38</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑↑

### Doporučení č. 10

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů po CMP nebo TIA je třeba zahájit, nebo zintenzivnit léčbu snižující TK ještě před propuštěním nebo brzy po TIA v případech, že není pacient přijat k hospitalizaci. <sup>37,38</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑↑

### Doporučení č. 11

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Jako terapie snižující krevní tlak je přijatelná kterákoli z následujících skupin léků: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonisté receptoru angiotenzinu II, blokátor kalciových kanálů, thiazidová diuretika. Betablokátory by neměly být používány jako antihypertenziva první volby, pokud pacient netrpí ischemickou chorobou srdeční. <sup>37,39</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑↑

### Doporučení č. 12

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Navrhujeme zahájit nebo zintenzivnit antihypertenzní léčby s cílem dosažení STK mezi 120–140 mmHg, a to za předpokladu, že nedojde k nežádoucím účinkům v důsledku nadměrného snížení TK.	DPP	

### Doporučení č. 13

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s STK 120–140 mmHg, kteří dosud nejsou léčeni, je vhodné zahájit antihypertenzní léčbu, přičemž nejlepší jsou důkazy pro duální léčbu (ACEi/diuretikum). <sup>38,46,47</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Doporučení č. 14

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Ideální dlouhodobá cílová hodnota TK není jednoznačně stanovena. Cíl STK < 130 mmHg může přinést větší benefit než STK < 140 mmHg, a to zejména u pacientů s CMP způsobenou postižením malých cév (za předpokladu, že nedochází k nežádoucím účinkům v důsledku nadměrného snížení TK). <sup>47,47</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

## Východiska

---

### Cíle KDP

Cílem tohoto KDP je poskytnout nástroj pro rozhodování o sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA) u pacientů s otevřeným foramen ovale (PFO) a o péči o pacienty s CMP a hypertenzí na základě nejlepších dostupných důkazů.

### Uživatelé KDP

Tento KDP je určen zdravotnickým a dalším pracovníkům v oblasti poskytování zdravotnických služeb a řízení péče o zdraví, kteří plánují, řídí a poskytují péči o pacienty s CMP a TIA.

### Cílová populace

Dospělí pacienti s CMP nebo TIA.

### Epidemiologická data o nemoci v ČR

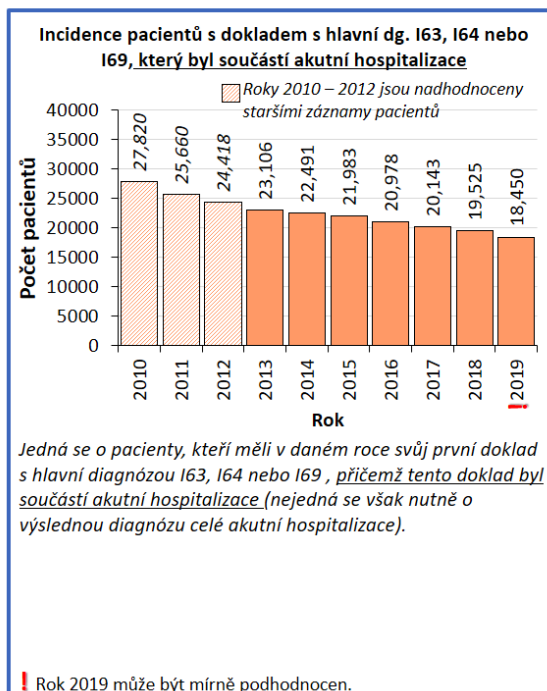
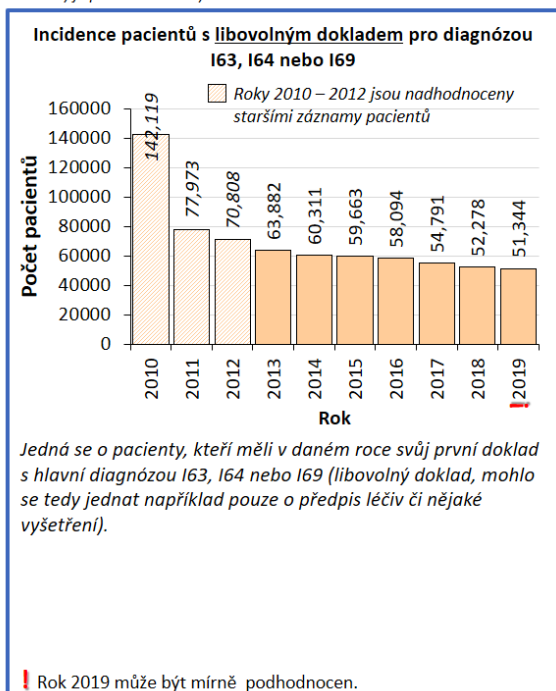
Česká republika (ČR) patří k zemím s vysokou incidencí a prevalencí cévních mozkových příhod (CMP) v Evropě. Ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) tvoří 88 % všech CMP, zbylých 12 % připadá na hemoragické CMP. V ČR je incidence iCMP v současné době 211 případů na 100 000 obyvatel za rok a prevalence se odhaduje na 240 000 případů.<sup>1</sup>



## Pacienti s iktem 2010–2019

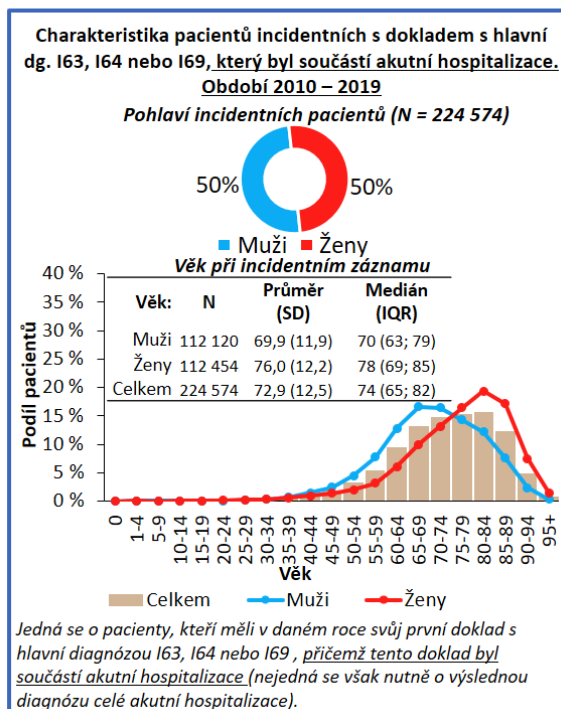
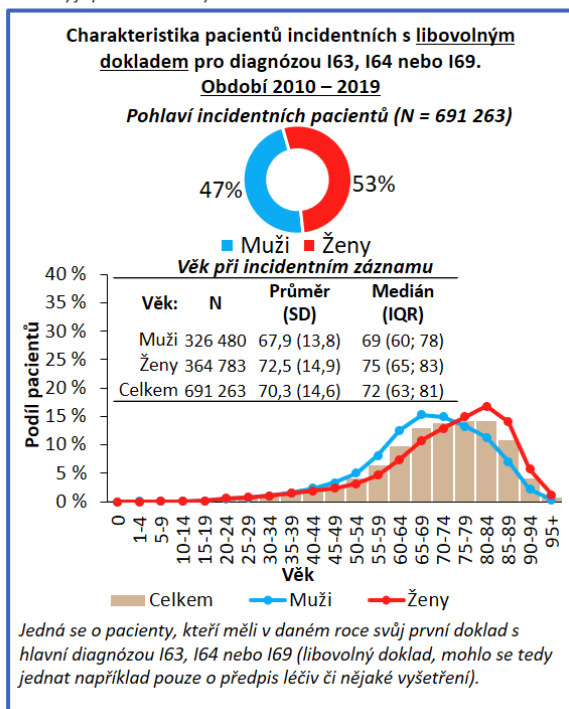
Pacienti s doklady s hlavní diagnózou I63, I64 nebo I69 v letech 2010 – 2019.

1) Pacienti s libovolným dokladem a 2) Omezeno na doklady, které jsou součástí akutní hospitalizace  
Část 2) je podмноžinou 1).



Pacienti s doklady s hlavní diagnózou I63, I64 nebo I69 v letech 2010 – 2019.

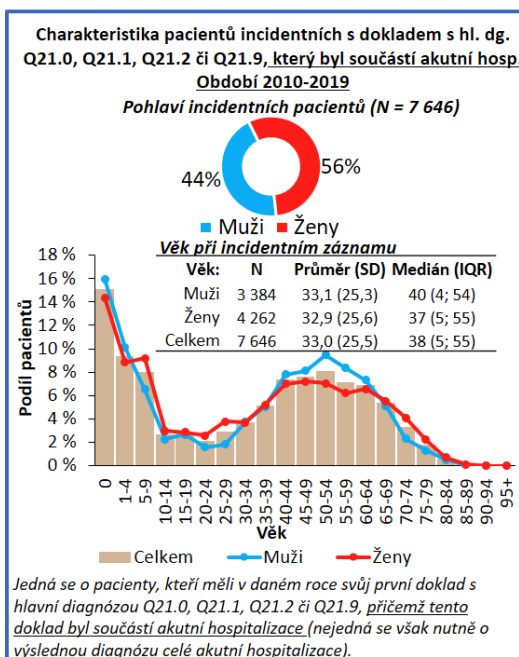
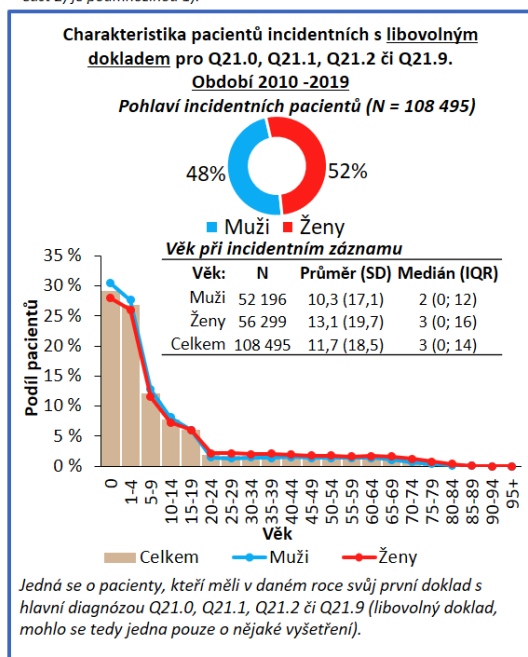
1) Pacienti s libovolným dokladem a 2) Omezeno na doklady, které jsou součástí akutní hospitalizace  
Část 2) je podмноžinou 1).



## Pacienti s vrozeným defektem septa 2010–2019

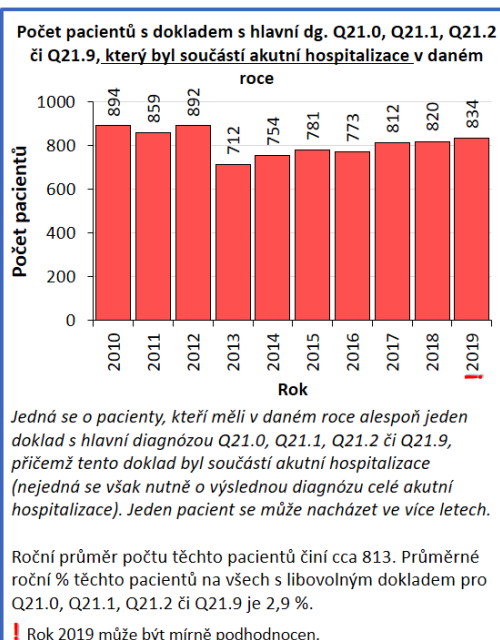
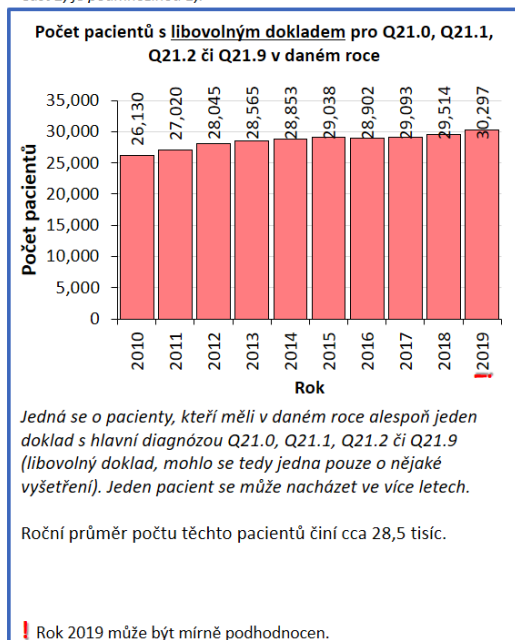
Pacienti s doklady s hlavní diagnózou Q21.0, Q21.1, Q21.2 nebo Q21.9 v letech 2010 – 2019.

1) Pacienti s libovolným dokladem a 2) Omezeno na doklady, které jsou součástí akutní hospitalizace  
Část 2) je podмноžinou 1).



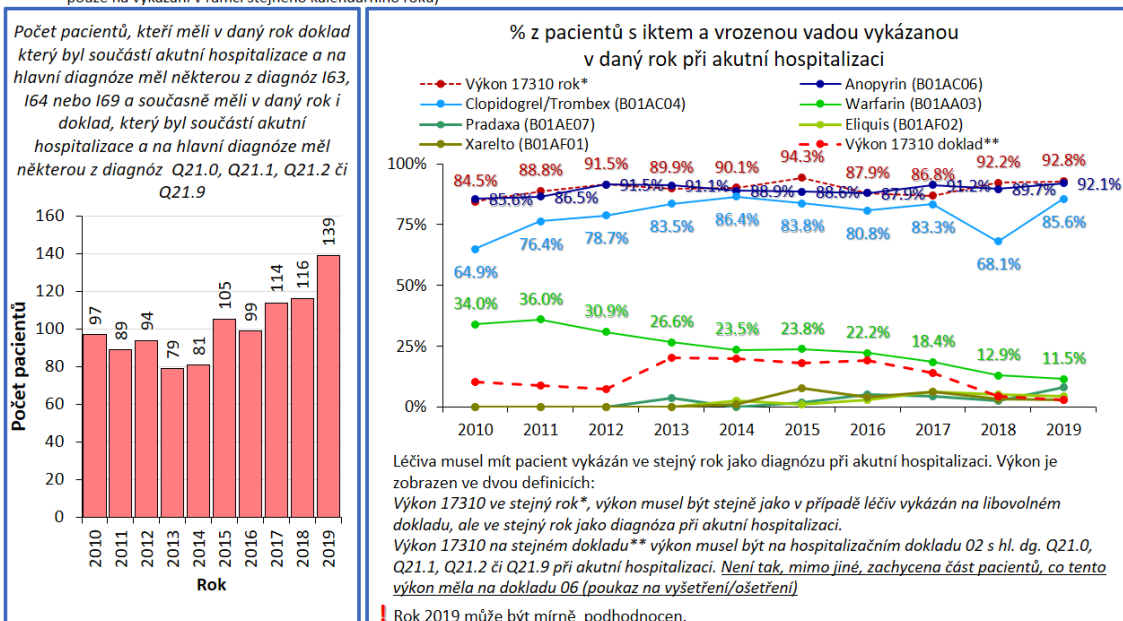
Pacienti s doklady s hlavní diagnózou Q21.0, Q21.1, Q21.2 nebo Q21.9 v letech 2010 – 2019.

1) Pacienti s libovolným dokladem a 2) Omezeno na doklady, které jsou součástí akutní hospitalizace  
Část 2) je podмноžinou 1).



## Terapie pacientů s vrozeným defektem septa 2010–2019

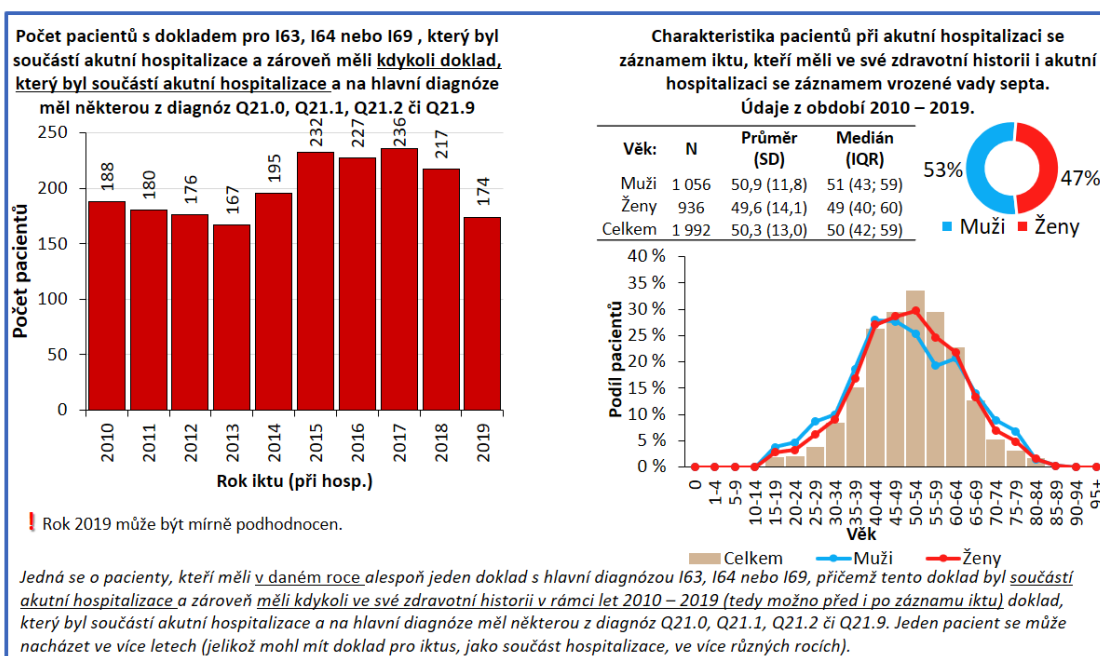
Báze: Pacienti, kteří měli ve stejný rok doklad s hlavní diagnózou iktu (I63, I64 nebo I69) i vrozené vady septa (Q21.0, Q21.1, Q21.2 či Q21.9), přičemž oba tyto doklady musely být součástí akutní hospitalizace (nezávisle na sobě, bez ohledu na časovou souslednost, požadavek je pouze na vykazání v rámci stejného kalendářního roku)



## Pacienti s vrozeným defektem septa a iktem 2010–2019

### Pacienti s iktem v daném roce (prevalence léčených) a vrozenou vadou septa vykázanou při hospitalizaci (kdykoli)

Báze: Pacienti s doklady s hlavní diagnózou I63, I64 nebo I69, které byly součástí akutní hospitalizace v letech 2010 – 2019.



## Pacienti s iktem a hypertenzí

V datech NRHZS 2010–2019 bylo identifikováno celkem 379 783 unikátních pacientů, které v těchto letech postihla cévní mozková příhoda. Podíl pacientů s CMP, kteří trpěli také hypertenzí činil 51,36 % za období 2010–2019.

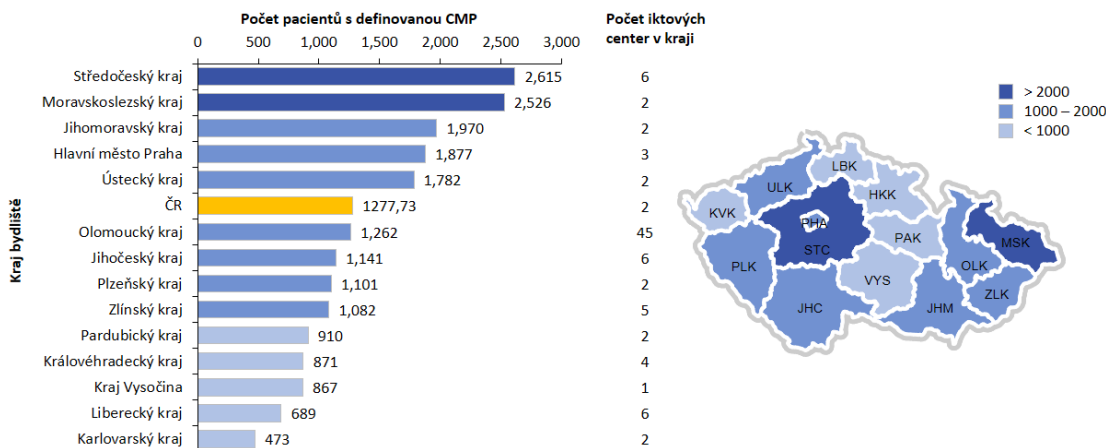
Nejvíce pacientů s CMP a hypertenzí bylo v roce 2019 ve Středočeském kraji (2615 pacientů), nejméně naopak v Karlovarském kraji (473 pacientů). Celorepublikový průměr činil 1 277,73 pacientů.

51,1 % všech pacientů s definovanou CMP a hypertenzí v roce 2019 tvořily ženy, 48,9 % muži. U mužů nastává nemoc v dřívějším věku než u žen a průměrný věk je pro muže o 5 let nižší než pro ženy. Také medián věku je u mužů o 5 let nižší než u žen (77 vs. 72 let).

		Pacienti s CMP		
		Počet	Pacienti s hypertenzí	
Rok			Počet	Procenta
	<b>2010</b>	41 194	21 394	48,55
	<b>2011</b>	40 418	20 625	47,81
	<b>2012</b>	40 671	21 436	49,32
	<b>2013</b>	39 595	20 852	49,37
	<b>2014</b>	39 609	21 292	50,31
	<b>2015</b>	38 362	22 245	54,13
	<b>2016</b>	37 031	21 749	54,82
	<b>2017</b>	35 619	20 526	53,80
	<b>2018</b>	34 204	19 296	52,58
	<b>2019</b>	33 080	19 304	54,25
	<b>2010–2019</b>	379783	208 719	51,36

## Demografický profil osob s definovanou CMP (1)

Kraj bydliště osob, u kterých byla v roce 2019 zaznamenána CMP a zároveň trpěli hypertenzí (N = 19 304 pacientů)

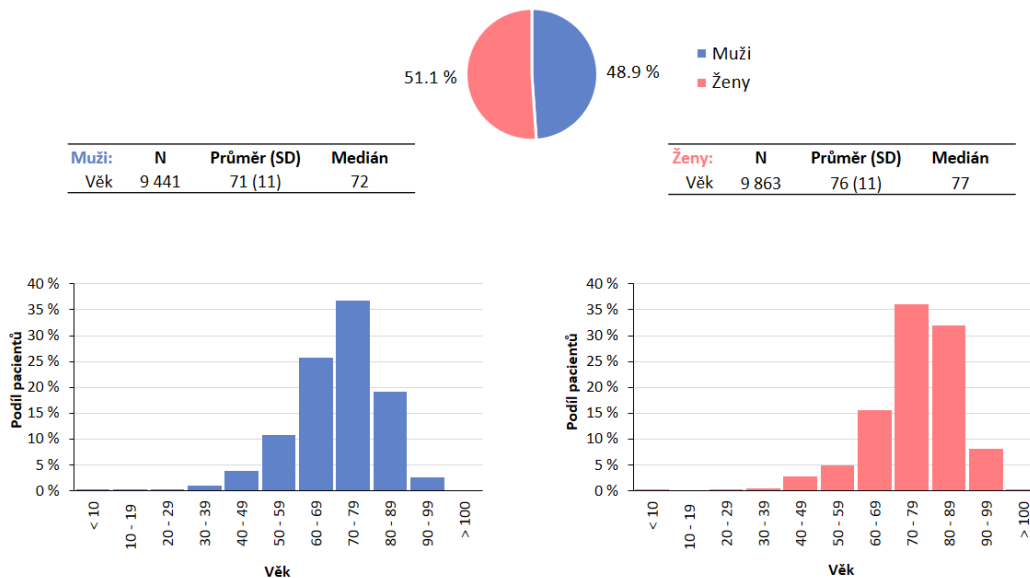


Pozn. Kraj bydliště nebyl známý u 138 pacientů.

Nejvíce pacientů bylo v roce 2019 ve Středočeském kraji (2615 pacientů), nejméně naopak v Karlovarském kraji (473 pacientů). Celorepublikový průměr činil 1277,73 pacientů.

## Demografický profil osob s definovanou CMP (2)

Pohlaví a věková struktura osob, u kterých byla v roce 2019 zaznamenána CMP a zároveň trpěli hypertenzí (N = 19 304 pacientů)



Mezi pacienty v roce 2019 převažovaly ženy, které tvořily 51,1 % všech pacientů. Při pohledu na věkovou strukturu si však lze všimnout, že u mužů je vykazována CMP v dřívějším věku. Průměrný věk je pro muže o 5 let menší než pro ženy, rovněž medián je u mužů o 5 let nižší než u žen (77 vs 72 let).

I přes pokroky v akutní léčbě a prevenci představují iCMP závažný zdravotní, sociální a ekonomický problém. Jedním ze zásadních opatření v péči o pacienty s iCMP je správná sekundární prevence s cílem minimalizovat riziko recidivy iCMP. Rekurence iCMP po prodělané tranzitorní ischemické atace (TIA) nebo iCMP je vysoká jak v prvních dnech až týdnech, tak i v dlouhodobém horizontu, kdy souhrnné riziko recidivy je 30–40 % v následujících 5–10 letech.<sup>2–4</sup> Recentně publikovaná metaanalýza 37 studií zjistila, že riziko recidivy iCMP po 3 měsících je 7,7 %, 9,5 % po 6 měsících, 10,4 % za 1 rok, 14,8 % za 5 let a 39,7 % za 12 let po první iCMP.<sup>5</sup> Recidivující iCMP tvoří více než 1/4 všech iktů za rok a jsou často důsledkem selhání sekundární prevence. Riziko rekurence po první iCMP je až 6x vyšší než riziko první iCMP v běžné populaci, bez ohledu na věk a pohlaví. Opakovaná iCMP je také spojena se signifikantně vyšší úmrtností než první příhoda a častěji vede k trvalé invaliditě i demenci. V australské komunitní studii byla 30denní mortalita při recidivě iCMP 41 % (proti 22 % při první iCMP), téměř polovina přeživších zůstala trvale invalidní a sedmina vyžadovala dlouhodobou ústavní péči.<sup>6</sup>

Recidiva iCMP je nejčastěji shodná s typem první příhody. Klíčovým krokem v účinné sekundární prevenci iCMP je správné určení její příčiny. Ke stanovení etiologie iCMP slouží klasifikační systémy. V současné době nejpoužívanější klasifikací je TOAST, podle které se rozlišuje 5 podtypů iCMP: aterosklerotické onemocnění velkých mozkových tepen (14–15 %), kardioembolizace (18–47 %), onemocnění malých mozkových tepen (14–28 %), jiné určené příčiny (1–6 %) a neurčená etiologie (25 %).<sup>7</sup> Její hlavní nevýhodou je nedostatečné určení nezjištěné nebo nejasné příčiny. TOAST klasifikace byla opakovaně aktualizována a modifikována, naposledy v roce 2005 na SSS-TOAST, nicméně základní rozlišení etiologie iCMP na 5 podtypů zůstalo neměnné.<sup>8</sup>

Další používanou fenotypickou klasifikací je ASCOD: A = ateroskleróza, S = onemocnění malých tepen, C = kardiální příčina, O = jiná příčina, D = disekce.<sup>9</sup> Pokud je příčina neurčena nebo zůstává nejasná, označujeme podtyp iCMP jako kryptogenní. V řadě případů je za kryptogenní označena také iCMP, u které je příčin více nebo dosud nebyl dokončen vyšetřovací algoritmus. V běžné klinické praxi je vhodné používat klasifikaci TOAST, resp. SSS-TOAST pro její jednoduchost, srozumitelnost a široké povědomí v odborné veřejnosti. O klasifikační systém SSS-TOAST se také opírají relevantní randomizované klinické studie.

Publikovaná data ukazují, že jednou z nejčastějších příčin kryptogenních iCMP je kardioembolizace. Vyšší záchyt této etiologie je podmíněn podrobným a extenzivním vyšetřováním zaměřeným na detekci funkčních nebo strukturálních poruch srdce s možným embolizačním potenciálem.<sup>6,9,11–14</sup> Významnou skupinu kryptogenních iCMP představují pacienti s tzv. ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source), což může být příčinou až šestiny iCMP. Pacienti s ESUS jsou mladšího věku a mají nižší výskyt konvenčních vaskulárních rizikových faktorů. U těchto pacientů byly zjištěny i další charakteristiky, kterými jsou nález kortikálního nebo subkortikálního infarktu  $\geq 15$  mm na CT nebo MRI mozku, nepřítomnost aterosklerózy velkých mozkových tepen a absence významného zdroje kardioembolizace.<sup>6,14</sup> Za nejčastější příčiny kryptogenních iCMP jsou v současné době považovány latentní paroxysmální fibrilace síní, změny morfologie levé síně a PFO.<sup>6,9,14–16</sup>

Pacient s kryptogenní iCMP by měl mít v rámci diagnostického algoritmu provedena tato vyšetření: MRI mozku s lokalizací ischemických změn a sekvencí na mikrohemoragie, vyšetření mozkových tepen k vyloučení tepenné disekce či vaskulitidy, screening trombofilních stavů, vyšetření k vyloučení vzácných příčin (vaskulopatie, systémová onemocnění, dědičné a metabolické poruchy a další)

a podrobné kardiologické vyšetření včetně dlouhodobého Holterovského monitorování EKG a transesofageální echokardiografie (TEE) bez ohledu na věk.<sup>19,23-27</sup> TEE je žádoucí zaměřit na morfologii a funkci levostranných srdečních oddílů, přítomnost morfologických změn levé síně a abnormit síňového septa zahrnující i PFO s pravo-levým zkratem.<sup>19, 27</sup> TEE nálezy podporující význam PFO na etiologii iCMP jsou velké PFO, dlouhý kanál PFO, aneurysma septa síní nebo trombus v kanále PFO.<sup>42</sup>

PFO je fyziologická varianta septa mezi pravou a levou srdeční síní. Jedná se o drobný a průchodný kanál, který je důležitý pro fetální cirkulaci. V průběhu prvních dnů života se foramen ovale u více než 70 % dětí anatomicky uzavře. PFO jako pozůstatek fetálního oběhu se vyskytuje u 15–30 % lidí a zpravidla je provázeno hemodynamicky nevýznamným levo-pravým zkratovým tokem, který pro běžnou populaci nepředstavuje zvýšené riziko iCMP.<sup>17,18</sup> Tvar a délka PFO jsou variabilní, obvykle od 3 do 24 mm. Riziko PFO spočívá v přímé komunikaci mezi velkým a malým oběhem s rizikem tzv. paradoxní embolizace, tj. možného průniku trombů z venózního řečiště do levé síně a tím do systémového oběhu při obousměrném nebo pravolevém (PL) zkratu. PFO s konstantním či provokovaným PL zkratem může být příčinou iCMP, zpravidla u pacientů mladších 50 let,<sup>19-22</sup> ale výjimkou není jeho výskyt ani u starší nemocných s diagnózou kryptogenní iCMP.<sup>27,28</sup> Dalším mechanismem, který může být zdrojem embolizace, je trombus vzniklý přímo v kanále PFO (mezi listy septum primum a septum secundum).

Zásadní otázkou v péči o pacienty s diagnózou kryptogenní iCMP a TIA s prokázaným PFO je posouzení míry rizika opakování iCMP a volba správné léčebné strategie v sekundární prevenci. Řada publikací naznačuje, že přítomnost PFO byla signifikantně vyšší u pacientů s kryptogenní iCMP oproti stejně starým kontrolním skupinám.<sup>21,27-30,41</sup> Při současném výskytu aneurysmatu síňového septa a PFO u pacientů mladších 55 let bylo riziko recidivy iCMP až 4x vyšší.<sup>21</sup> Nicméně v roce 2014 byla zveřejněna systematická metaanalýza 14 studií zahrnující 4 521 pacientů, která neprokázala, že by PFO bylo spojeno se signifikantně vyšším rizikem rekurentní iCMP anebo TIA ve srovnání s pacienty s kryptogenní CMP bez PFO.<sup>31</sup> Oproti tomu v observační studii FORI bylo zjištěno, že souhrnné riziko opakování iCMP nebo TIA v průběhu 2 let bylo u pacientů s PFO > 7 % (roční riziko 3,6 %) a že uzávěr PFO měl vyšší benefit v redukci rizika recidivy iCMP oproti standardní antitrombotické léčbě. Podobná pozitivní data potvrzují i výsledky 3 recentních randomizovaných studií (CLOSE, REDUCE a RESPECT), které shodně prokázaly významnou redukci opakování iCMP při uzávěru PFO u pacientů s kryptogenní iCMP při dlouhodobém sledování (3,5–5,9 let).<sup>21,33,34</sup> Studie ale byly zatíženy řadou významných metodologických limitací. V roce 2018 byly publikovány 3 systematické analýzy randomizovaných klinických studií, které shodně zjistily, že uzávěr PFO signifikantně snižuje riziko rekurence iCMP nebo TIA oproti standardní antitrombotické léčbě.<sup>35-37</sup> Metanalýzy také současně odhalily, že uzávěr PFO byl sice bezpečný, ale byl spojen s vyšším rizikem výskytu fibrilace síní. Při stanovení vztahu mezi přítomností PFO a příčinou kryptogenní iCMP by tak měla být vždy respektována ASCOD kritéria. Za potenciálně kauzální jsou považovány tyto stavy: PFO a trombus „in situ“ nebo PFO s PL zkratem a současná plicní embolie (EP) či hluboká žilní trombóza (HŽT) předcházející iCMP. Při současném výskytu aneurysmatu síňového septa a PFO s PL zkratem u pacientů bez předchozí EP nebo HŽT by měla být kauzalita k iCMP považována za nejistou.<sup>6</sup>

V sekundární prevenci iCMP u pacientů s prokázaným PFO lze užít léčbu farmakologickou (antiagregační, antikoagulační) nebo intervenční s uzávěrem PFO.<sup>43,45</sup> Pro stanovení míry

pravděpodobnosti, že PFO je hlavní příčinou kryptogenní iCMP, byl vytvořen tzv. RoPE index (Risk of Paradoxical Embolisation Score).<sup>38</sup> Hodnotí se přítomnost arteriální hypertenze, diabetes mellitus, kuřáctví, iCMP/TIA, kortikální ischemie na zobrazovacích metodách a věk. Současně toto skóre umožňuje stratifikovat míru rizika opakování iCMP nebo TIA v následujících 2 letech. Maximální bodová hodnota RoPE skóre je 10 a čím vyšší je skóre, tím vyšší je pravděpodobnost, že PFO je hlavní příčinou iCMP. Hodnota RoPE skóre  $\geq 4$  naznačuje, že lze očekávat prospěch z uzavěru PFO v prevenci recidivy iCMP. Dalšími stavy, které podporují riziko paradoxní embolizace cestou PFO, jsou žilní trombóza v pánvi nebo dolních končetinách, trombofilní stav (především faktor II a faktor V Leiden), Valsalvův mechanismus při vzniku iCMP/TIA a významný PL zkrat intrakardiálně.<sup>40</sup> Význam intrakardiálně lokalizovaného pravo-levého zkratu lze ověřit transkraniálním dopplerovským sonografickým vyšetřením (TCD) nebo echokardiograficky s použitím pulmolabilní echokonstrastní látky s jejím opakovaným nitrožilním podáním v klidu a po provokačních manévrech (kašel, Valsalvův manévr).<sup>44</sup> Je nutné kvalitní zobrazení s možností detekce i minimálního průniku mikrobublin z pravé do levé síně a/nebo do mozkového řečiště, přičemž průnik více než 20 mikrobublin naznačuje relativně velký a hemodynamicky významný pravolevý zkrat.

Pacienti s anamnézou iCMP nebo TIA mají vysoké riziko aterosklerotického kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního onemocnění. Proto je u nich prokazatelně účinnou prevencí intenzivní hypolipidemická terapie cílená na snížení LDL-C a současně na příznivé ovlivnění koncentrace HDL-C a triglyceridů. Cílovou hodnotou LDL-C v sekundární prevenci iCMP je  $< 1,8$  mmol/l (70 mg/dl). Léky volby jsou atorvastatin 80 mg denně nebo rosuvastatin 20 mg denně. Není-li u vysoce rizikových pacientů dosažena cílová hodnota LDL-C, má být zváženo přidání ezetimibu 10 mg denně nebo PCSK9i. U pacientů, kteří netolerují vysoké dávky statinu, mohou nižší dávky statinu v kombinaci s ezetimibem 10 mg denně dosáhnout snížení LDL-C za lepší tolerance.<sup>10,11</sup> Arteriální hypertenze (AH) je v ČR, stejně jako v ostatních rozvinutých zemích, jedním z nejčastějších onemocnění. Pro vysokou prevalenci AH v populaci a míře rizika s ní spojenou je AH nejvýznamnějším ovlivnitelným rizikovým faktorem iCMP a TIA. Dle prací českých autorů byla AH zjištěna u více než 85–90 % nemocných po prodělané iCMP.<sup>12,13</sup> Správná léčba AH je tak jedním nejúčinnějších nástrojů primární i sekundární prevence cerebrovaskulárních příhod.

Podle kritérií World Health Organisation (WHO) a International Society of Hypertension (ISH) zůstává základní hranicí AH hodnota krevního tlaku (TK) 140/90 mmHg. Podle stanoviska European Society of Hypertension (ESH) a European Society of Cardiology (ESC) jsou hodnoty TK klasifikovány do tří předstupňů AH (optimální  $< 120/80$  mmHg, normální 120–129/80–84 mmHg a vyšší normální tlak 130–139/85–89 mmHg) a tří stupňů AH. Samostatnou entitou je tzv. izolovaná systolická hypertenze, se kterou se setkáváme především u starších pacientů. Správná léčba AH patří k základním postupům preventivních opatření u nemocných ohrožených rekurentní iCMP nebo TIA.

Pro pokles rizika první i rekurentní iCMP je nejdůležitější pokles TK dosažený kterýmkoli ze základních antihypertenziv. Metaanalýza 147 studií publikovaná v roce 2009 prokázala, že pokles systolického TK o 10 mm Hg a diastolického TK o 5 mm Hg byl spojen se snížením relativního rizika (RR) iktu o 41 %.<sup>14</sup> V současné době je k dispozici 5 základních skupin antihypertenziv: inhibitory ACE, blokátory ATI receptorů pro angiotenzin II (sartany), blokátory kalciových kanálů, diuretika a betablokátory. Přestože platí, že z hlediska prevence rekurentní iCMP nebo TIA je nejdůležitějším faktorem dosažený pokles TK,



záleží i na volbě antihypertenziva. Většina nemocných po prodělané iCMP nebo TIA bude vyžadovat k dosažení cílové hodnoty TK kombinační léčbu. Kombinace antihypertenziv má podstatně lepší účinek ve srovnání s titrovanou monoterapií.<sup>15</sup> Recentní doporučení uvádějí zahájení farmakoterapie optimálně fixní kombinací inhibitoru renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) v kombinaci s blokátorem kalciového kanálu nebo thiazidovým diuretikem (do eventuální trojkombinace při nedostatečném účinku přidáváme chybějící účinnou látku). Důkazy o prospěšnosti léčby inhibitorem ACE (perindopril) v kombinaci s diuretikem (indapamid) v sekundární prevenci iCMP a TIA přinesla již před 20 lety mj. studie PROGRESS.<sup>16</sup> Nejnovější odborná doporučení vydaná ve spolupráci ESC a ESH uvádějí, že léčba AH u pacientů po prodělané iCMP a TIA má být vedena v závislosti na věku pacienta. U pacientů ve věku 18–79 let je doporučeno zahájit léčbu AH při hodnotách TK  $\geq 140$  a/nebo 90 mmHg. U pacientů ve věku nad 80 let má být farmakoterapie AH zahajována při hodnotách TK  $\geq 160$  a/nebo 90 mmHg. Cílovou hodnotu TK stanovují tato doporučení  $< 140/90$  mmHg u všech pacientů po iCMP. U pacientů mladších 65 let a diabetiků má být TK snižován k hodnotám 130/80 mmHg a při dobré toleranci i k nižším. U pacientů po iCMP a TIA ve věku nad 65 let má být cílová hodnota TK 130–139/80 mmHg. TK by neměl být snížen pod 120/70 mmHg.<sup>17</sup> Snižování TK k cílovým hodnotám je signifikantně spojeno s poklesem rizika všech typů CMP a u diabetiků i s poklesem dalších mikrovaskulárních komplikací a demence. Na druhou stranu pokles TK pod hodnoty 120/70 mmHg nepřináší další významné snížení rizika cerebrovaskulárních příhod, i z klinických studií chybí relevantní důkazy o prospěšnosti tohoto poklesu.

V akutní fázi iCMP je přístup k TK veden s ohledem na charakter specifické léčby iCMP a na přidružené komorbidity pacienta. Doporučení pro léčbu vysokého TK v akutní fázi iCMP jsou shrnuta v materiálu European Stroke Organisation (ESO) publikovaném v roce 2019 a v národním klinickém standardu pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo tranzitorní ischemickou atakou vydaném v prosinci 2011. Paušální farmakologické snižování TK v akutní fázi iCMP není doporučeno. U pacientů s iCMP, u kterých není indikována rekanalizační léčba včetně intravenózní trombolýzy, snižujeme TK v akutní fázi iCMP jen, pokud je jeho hodnota vyšší než 220/120 mmHg, přičemž snížení TK má být pozvolné a nemá přesáhnout 20 % za prvních 1–2 hodiny. Optimálně by měl být TK udržován v rozmezí 160–180/90–105 mmHg v průběhu prvních 48–72 hodin. Výjimku tvoří pacienti se současným akutním infarktem myokardu, disekcí aorty, akutním srdečním selháním nebo selháním ledvin, u kterých je doporučeno pozvolné snížení TK i při hodnotách 180–220/105–120 mmHg. Také u pacientů indikovaných k rekanalizační léčbě iCMP musí být TK farmakologicky snížen, pokud je vyšší než 180/105 mmHg, po korekci TK  $< 180/105$  mmHg je potřebné tuto hodnotu TK dále udržovat minimálně v prvních 24 hodinách. Léky první volby jsou parenterální antihypertenziva (urapidil, isosorbiddinitrát, metoprolol, klonidin, labetalol). U léčených hyperteniků je obecně doporučeno ponechat stávající farmakologickou léčbu, pokud je to racionální.

U pacientů s hemoragickou CMP (hCMP) je doporučeno agresivní a intenzivní snížení TK, optimálně v prvních 2–3 hodinách od určení diagnózy hCMP. Cílovou hodnotou TK je u pacientů s hCMP  $< 140/90$  mmHg, ale ne níže než 110 mmHg systolického TK. Po snížení TK  $< 140/90$  mmHg je nutné tuto hodnotu nadále udržovat, mj. z důvodu minimalizace rizika progresu hematomu. Doporučena jsou parenterální antihypertenziva s krátkým poločasem účinku.

## Guideline (klinické) otázky/oblasti

---

### Klinická otázka 1

Které intervence zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA a PFO (warfarin vs. aspirin)?

### Klinická otázka 2

Které intervence zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA a PFO (uzávěr PFO vs. farmakoterapie)?

### Klinická otázka 3

Které intervence snižující krevní tlak zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA (antihypertenzní léčba vs. placebo)?

### Klinická otázka 4

Které intervence snižující krevní tlak zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA (pokračování antihypertenzní léčby před CMP vs. zastavení antihypertenzní léčby před CMP)?

### Klinická otázka 5

Které intervence snižující krevní tlak zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy ICH u pacientů s akutním ICH?

### Klinická otázka 6

Které intervence snižující krevní tlak zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP?

### Klinická otázka 7

Které intervence snižující krevní tlak zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA?

## Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

### Klinická otázka 1

Které intervence zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA a PFO (warfarin vs. aspirin)?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s ischemickou CMP nebo TIA a PFO
<b>I</b>	Intervence (Expozice/Indexní test)	Warfarin
<b>C</b>	Komparace	Aspirin
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, recidiva iCMP, krvácivé komplikace

### Klinická otázka 2

Které intervence zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA a PFO (uzávěr PFO vs. farmakoterapie)?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s ischemickou CMP nebo TIA a prokázaným PFO
<b>I</b>	Intervence (Expozice/Indexní test)	Uzávěr PFO okludérem
<b>C</b>	Komparace	Farmakoterapie
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, recidiva iCMP, krvácivé komplikace

### Klinická otázka 3

Které intervence snižující krevní tlak zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA (antihypertenzní léčba vs. placebo)?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s akutní CMP
<b>I</b>	Intervence (Expozice/Indexní test)	Antihypertenzní léčba
<b>C</b>	Komparace	Placebo
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, recidiva CMP

### Klinická otázka 4

Které intervence snižující krevní tlak zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA (pokračování antihypertenzní léčby před CMP vs. zastavení antihypertenzní léčby před CMP)?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s akutní CMP
<b>I</b>	Intervence (Expozice/Indexní test)	Pokračování antihypertenzní léčby před CMP
<b>C</b>	Komparace	Zastavení antihypertenzní léčby před CMP
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, hospitalizace, recidiva iCMP

### Klinická otázka 5

Které intervence snižující krevní tlak zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy ICH u pacientů s akutním ICH?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s akutním intracerebrálním krvácením (ICH)
<b>I</b>	Intervence (Expozice/Indexní test)	Snížení krevního tlaku
<b>C</b>	Komparace	Bez terapie
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, recidiva intracerebrálního krvácení

### Klinická otázka 6

Které intervence snižující krevní tlak zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s akutní CMP
<b>I</b>	Intervence (Expozice/Indexní test)	Pokračování antihypertenzní léčby před CMP
<b>C</b>	Komparace	Zastavení antihypertenzní léčby před CMP
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, recidiva intracerebrálního krvácení

### Klinická otázka 7

Které intervence snižující krevní tlak zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s nedávno prodělanou iCMP
<b>I</b>	Intervence (Expozice/Indexní test)	Nižší cílová hladina krevního tlaku (< 130 mmHg)
<b>C</b>	Komparace	Vyšší cílová hladina krevního tlaku (130–149 mmHg)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, recidiva CMP

## Vyhledávání existujících relevantních KDP

---

Na základě primárních zahrnujících kritérií podle PICO byla stanovena vyhledávací strategie a provedeno systematické vyhledávání existujících KDP. Bylo provedeno dvoufázové hodnocení nalezených KDP na základě primárních a sekundárních zahrnujících a vylučujících kritérií.

### Zdroje vyhledávací strategie

- The GIN international guideline library and registry of guidelines in development
- BIGG international database of GRADE guidelines
- ECRI Guidelines Trust
- Guideline Central
- Epistemonikos GRADE guidelines repository
- MAGICapp
- DynaMed
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) website
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines
- The Canadian Task Force on Preventive Health Care
- Health Quality Ontario
- British Columbia Guidelines
- National Patient Safety Office, Ireland
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- Belgian Health Care Knowledge Centre
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- Sundhedsstyrelsen
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
- GuíaSalud, organismo del Sistema Nacional de Salud
- The Norwegian Institute of Public Health
- OSTEBA, Basque Office for Health Technology Assessment
- SNLG dell'Istituto Superiore di Sanità
- Domus medica Belgie
- Ministerio de Salud Chile
- KNGF, Royal Dutch Society for Physical Therapy
- EsSalud Peru
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Mexico
- National Health and Medical Research Council, Australia
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
- PubMed

## Výsledek vyhledávání

Byl nalezen jeden KDP, Clinical Guidelines for Stroke Management 2022 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 (Ličeník, 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

*\* Proveďte se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následně zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP*

Clinical Guidelines for Stroke Management 2022 byl vytvořen australskou národní charitativní organizací Stroke Foundation. Stroke Foundation sdružuje pacienty, jejich rodinné příslušníky, zdravotnické pracovníky a výzkumníky. Tento KDP je living guideline a je aktualizován ihned, jakmile se objeví nové relevantní vědecké důkazy. Clinical Guidelines for Stroke Management 2022 pokrývá široké spektrum péče o pacienty s CMP a TIA od přednemocniční péče, vyšetření, diagnostiky, akutní medicínské a chirurgické péče, sekundární prevence, rehabilitace, plánovaného 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 jejich fázích.

Clinical Guidelines for Stroke Management 2022 je living guideline a nahrazuje Clinical Guidelines for Stroke Management 2017. Poslední verze všech doporučení byla publikována 5. 8. 2022. Tvorba byla finančně podpořena australským Ministerstvem zdravotnictví a tvůrce deklarují, že celý proces nebyl ovlivněn financující institucí.

## Kritické hodnocení existujících KDP

---

### Hodnocení kvality:

Klinický doporučený postup Clinical Guidelines for Stroke Management 2022 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 adolopmentu pro používání v České republice (viz Příloha A).

### Hodnocení aktuálnosti:

KDP Clinical Guidelines for Stroke Management 2022 je vzhledem k metodologii tvorby jako living guideline vysoce aktuální. Poslední verze doporučení byla publikována 5. 8. 2022.

### Hodnocení obsahu:

Obsah Clinical Guidelines for Stroke Management 2022 je relevantní. Pro potřeby adoloptovaného KDP pro sekundární prevenci nekardioembolické iCMP nebo TIA byly vybrány oddíly Péče o pacienty s PFO a Léčba krevního tlaku ze 4. kapitoly Sekundární prevence.

### Hodnocení vědecké validity:

Oddíly Péče o pacienty s PFO a Léčba krevního tlaku ze 4. kapitoly Sekundární prevence Clinical Guidelines for Stroke Management 2022 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 Péče o pacienty s PFO a Léčba krevního tlaku ze 4. kapitoly Sekundární prevence Clinical Guidelines for Stroke Management 2022 byla hodnocena jako přijatelná a použitelná v kontextu českého zdravotnictví (viz Příloha C).

## Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adoloptovaných KDP

---

### Metodika tvorby KDP

Příprava tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) se řídila Národní metodikou tvorby KDP,<sup>18</sup> která vychází z metodiky GRADE.<sup>19</sup> Po kritickém zhodnocení byl zvolen jako zdrojový KDP:

**Stroke Foundation (2022). Clinical Guidelines for Stroke Management. Melbourne Australia.**

### Složení tvůrčího týmu KDP

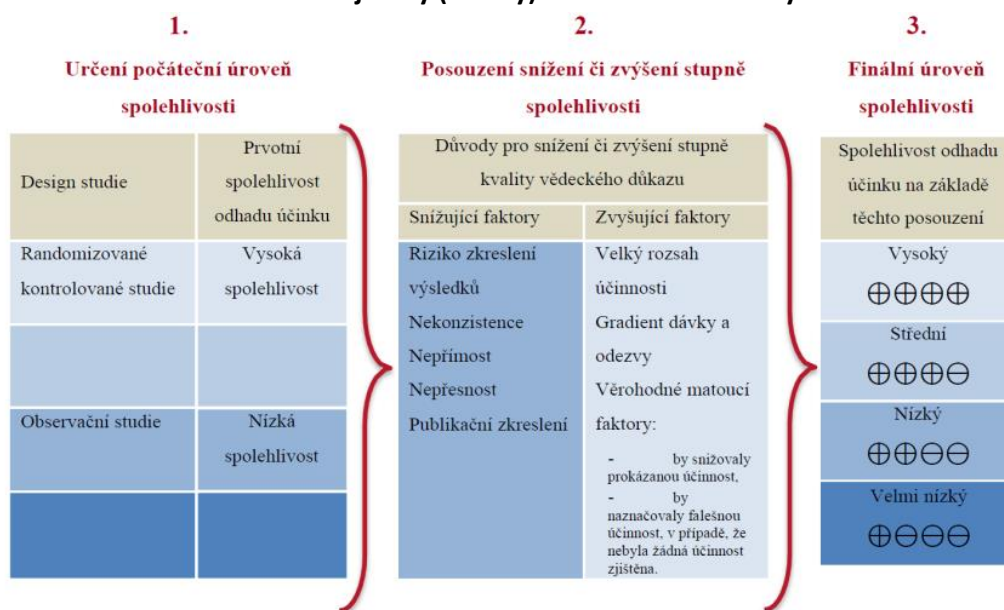
Tvůrčí tým KDP byl složen z týmu odborníků z různých pracovišť v České republice se specializací v neurologii, iktové péči, kardiologii, endokrinologii a metabolických chorobách a vnitřním lékařství a metodiků Kontrolní komise projektu Klinické doporučené postupy. Všichni členové vyplnili prohlášení o střetu zájmů před zahájením práce na KDP (formulář viz Příloha D). Žádný z členů neuvedl závažný střet zájmů.

### Metodika GRADE

**Jistota (kvalita) důkazů** byla hodnocena systémem GRADE již autory zdrojových doporučených postupů a zkontrolována metodikou i pracovním týmem KDP. Metodika GRADE klasifikuje jistotu důkazů do čtyř úrovní nejen s ohledem na design studií (RCT je primárně hodnocena jako vysoce spolehlivá, observační studie má počáteční kvalitu nízkou), ale také s ohledem na hodnocení pěti faktorů (riziko zkreslení, nepřímot, inkonzistence, nepřesnost, publikační zkreslení), které mohou počáteční kvalitu snížit, a tří faktorů (velký rozsah účinnosti, gradient dávky a odezvy, věrohodné matoucí faktory), které ji mohou zvýšit (viz. Obrázek 1.). Tabulka 1 uvádí definice jednotlivých úrovní jistoty důkazů dle GRADE.



Obrázek 1. Hodnocení úrovně jistoty (kvality) důkazů dle metodiky GRADE



Tabulka 1. Klasifikace kvality důkazů dle přístupu GRADE

Kvalita důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká kvalita/high	Další výzkum <b>velmi nepravděpodobně</b> změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita/moderate	Další výzkum <b>pravděpodobně</b> může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká kvalita/low	Další výzkum <b>velmi pravděpodobně</b> bude mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je <b>velmi nespolehlivý</b> .	⊕⊖⊖⊖

Pro každé doporučení se kromě jistoty důkazů hodnotí a přehledně uvádí i síla doporučení. Silné doporučení znamená, že všichni, nebo téměř všichni informovaní pacienti by se daným doporučením řídili (požadovali by danou intervenci). Pro zdravotníky to znamená, že postup podle daného doporučení je správným postupem u všech, nebo téměř u všech pacientů vymezených doporučením. Silná doporučení obvykle utvářejí indikátory kvality péče a správnosti klinického postupu.

Slabé doporučení znamená, že většina informovaných pacientů by se řídila doporučením, ale významná část by volila postup alternativní. Slabá doporučení by neměla sloužit jako základ pro tvorbu standardů péče. Síla doporučení nemusí souviset s úrovní jistoty důkazů. I důkazy s velmi nízkou jistotou (kvalitou) mohou vést k silnému doporučení a naopak.

U rozhodování o síle doporučení expertní panel zvažuje přínos a riziko pro pacienta, proveditelnost a nákladovost terapie, rovný přístup k léčbě, preference cílové populace (pacientů) a další faktory. Podrobné vysvětlení úsudku expertního panelu je uvedeno u jednotlivých doporučení. Metodika GRADE používá pro klasifikaci síly doporučení slovní hodnocení a symboly, které jsou uvedeny v Tabulce 2.

**Tabulka 2. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE.**

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	Doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	Navrženo udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	Navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↓↓	Doporučeno nedělat

### Doporučení dobré praxe („good practice statements“)

Kromě doporučení založených na vědeckých důkazech se v tomto KDP nacházejí tzv. „doporučení dobré praxe“ (DDP). To jsou prohlášení, která nemají určenou sílu doporučení ani jistotu důkazů. U DDP obvykle nebyla systematicky prohledána nebo nalezena relevantní vědecko-odborná literatura, přínos a význam otázky/problému však vedl tvůrčí tým k jejich formulaci a formálnímu přijetí. V případech, kdy literatura pro danou klinickou otázku byla systematicky vyhledávána, avšak doporučení je založeno na nalezených důkazech pouze částečně, metodici pracovní skupiny se shodli na označení takového doporučení rovněž jako DDP. Pracovní skupina GRADE navrhla pět kritérií k identifikaci DDP a jejich odlišení od doporučení (viz tabulka 3). DDP jsou pokyny vedoucí ke konkrétní činnosti a jejich formulování je považováno za potřebné.

**Tabulka 3. Kritéria doporučení dobré praxe**

Kritéria DDP	Vysvětlení
Je srozumitelné a vede ke konkrétní činnosti.	DDP je specifický pokyn s přesně vymezenou cílovou populací.
Je potřebné vzhledem ke zdravotnické praxi.	Bez DDP by mohlo být pro zdravotnický personál obtížné správně rozhodovat. Poznatky v dané oblasti nejsou mezi zdravotnickým personálem příliš rozšířené.
Předpokládá se velký přínos doporučení.	Poměr rizik a přínosů je dobře známý, stejně jako hodnoty a preference cílové populace. Intervence zároveň přináší úsporu nákladů, je obecně přijatelná, proveditelná a v souladu s rovným přístupem ke zdravotní péči.
Vyhledávání a shromažďování důkazů by v tomto případě bylo neefektivní.	Čas a energie pracovního týmu byly spíše vynaloženy na zajištění metodologické kvality KDP a jeho důvěryhodnosti.
Je založeno na jasném, dobře zdokumentovaném a racionálním vysvětlení na základě nepřímých důkazů.	Měl by být uveden jasný soubor důkazů, na jejichž základě bylo DDP formulováno.

### Interpretace jistoty důkazů a síly doporučení

V kapitole „Doporučení“ jsou uvedeny jednotlivé PICO otázky a tabulky uvádějící znění doporučení s příslušnou jistotou důkazů (označeno jako „Úroveň“) a silou doporučení (označeno jako „Síla“) dle metodiky GRADE tak, jak je uvádějí zdrojové doporučené postupy.

Zvolený zdrojový KDP Clinical Guidelines for Stroke Management 2022 je vytvořen metodou GRADE s využitím aplikace MAGICapp.

## Metodika epidemiologické analýzy

Analýza se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotních registrů.

Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZZ) obsahuje data zdravotních pojištěnců v hospitalizační i ambulantní oblasti včetně kompletních dat o vykázaných diagnózách, procedurách a léčbě. Byla zpracována dostupná data za období 2010–2019.

Do analýzy byli zahrnuti pacienti na základě identifikovaných dokladů s následujícími vykázanými diagnózami podle klasifikace MKN 10:

- Cévní mozková příhoda: I60–I69 a G45
- Vrozený defekt septa síní: Q21
- Hypertenze: I10 – I15

Další součástí epidemiologické analýzy:

- Součást hospitalizace – hospitalizační doklady (O2), u nichž byla na hlavní diagnóze některá z požadovaných diagnóz a současně byl tento doklad součástí akutní hospitalizace (nejedná se tedy nutně o výslednou diagnózu celého pobytu).
- Incidence – první doklad pacienta dle definice.
- Prevalence léčených – pacient je započítán v každém roce, ve kterém má alespoň jeden doklad dle definice.
- Načítací prevalence – pacient je započítán v každém roce od svého prvního dokladu dle definice až do úmrtí.
- Výsledky epidemiologické analýzy jsou uvedeny v kapitole „Východiska“

## Střet zájmu a financování

KDP byl financován z projektu Klinické doporučené postupy (CZ.03.2.63/0.0/0.0/15\_039/0008221). Financující subjekt ani vedení projektu (Garanční komise) nijak neovlivnili znění doporučení. Všichni členové pracovního týmu vyplnili prohlášení o střetu zájmů před zahájením práce na KDP (formulář viz Příloha D). Žádný z členů neuvedl závažný střet zájmů. Případný nežádoucí vliv protichůdných zájmů byl minimalizován skutečností, že vyhledávání, výběr, hodnocení vyhledané literatury a přípravu podkladů pro rozhodnutí expertního panelu prováděli metodici nezávisle na členech tvůrčího týmu (klinikách).

## Oponentura

První verze KDP byla předložena k oponentuře externím oponentům, odborníkům z oblasti intenzivní medicíny a chirurgie. Po zapracování jejich připomínek byla vytvořena druhá verze KDP, která byla předložena k veřejné oponentuře, trvající 30 dnů. Připomínky byly zapracované a vznikla třetí, finální verze KDP určena k publikaci, kterou schválila Garanční komise Projektů.

## Plánovaná aktualizace KDP

Aktualizace KDP je plánována za dva roky, případně dříve, pokud se objeví nové relevantní důkazy nebo dojde k aktualizaci zdrojového KDP v režimu living guideline.

## Doporučení

### Ischemická cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka a jejich sekundární prevence u pacientů s otevřeným foramen ovale

Otevřené foramen ovale (PFO) je diagnostikováno až u 50 % pacientů s diagnózou kryptogenní CMP, a to především u pacientů mladších 55 let. Pro stanovení pravděpodobnosti, že PFO je relevantní příčinou (kauzalitou) ischemické CMP, bylo vytvořeno tzv. RoPE skóre.<sup>20</sup> V podstatě se jedná o mladé pacienty s kortikální ischemií a méně (anebo žádným) tradičním kardiovaskulárním rizikovým faktorem, jakým jsou diabetes mellitus, hypertenze, kouření, předchozí TIA/CMP, u kterých je vyšší pravděpodobnost, že jejich CMP byla způsobena PFO.

#### Klinická otázka 1

**Které intervence zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA a PFO (warfarin vs. aspirin)?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s ischemickou CMP nebo TIA a PFO
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Warfarin
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Aspirin
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, recidiva iCMP, krvácivé komplikace

#### Doporučení č. 1

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pacienti s ischemickou CMP a/nebo TIA a s prokázaným PFO by měli být léčeni optimální terapií zahrnující protidestičkovou nebo antikoagulační terapii, pokud je tato indikována. <sup>21,22</sup>	⊕⊕⊕⊖	↑↑

#### Klíčové informace – důkazy

##### Benefity a rizika

Antitrombotika se jeví jako léky redukcující riziko recidivy CMP u pacientů s prokázaným PFO. Nebyl prokázán signifikantní rozdíl v redukcí rizika recidivy CMP mezi protidestičkovými léky a antikoagulancii u pacientů s PFO.<sup>21,22</sup> Protidestičkové léky mají navíc lepší bezpečnostní profil.

##### Spolehlivost důkazů – střední

Jediná velká randomizovaná studie s nízkým rizikem bias a jedna malá randomizovaná studie nízké (limitované) kvality.

##### Hodnoty a preference

Je očekávána významná variabilita, preference pacientů pro nasazení antikoagulační léčby významně kolísá.

## Souhrn důkazů

Velká randomizovaná studie (RCT; Homma et al [2012] (178)) neprokázala signifikantní rozdíl v riziku recidivy CMP anebo úmrtí mezi pacienty s PFO užívajícími warfarin anebo aspirin. Podskupinová analýza pacientů bez PFO a kryptogenní kohorty opět neprokázala signifikantní rozdíl. Jiná studie (RCT, n = 44; Sharlat et al [2013] (176)) rovněž neprokázala signifikantní rozdíl v klinickém outcome (recidiva CMP a/nebo úmrtí). Nicméně 2leté a 18měsíční sledování (follow-up) ve výše uvedených studiích nemusí být dostatečné pro stanovení poměru risk vs benefit.

Je pravděpodobné, že warfarin a aspirin mají totožný účinek v prevenci recidivy ischemické CMP a úmrtí. Protidestičková terapie prokazuje lepší bezpečnostní profil.

Outcome Sledované období	Výsledky	Absolutní stanovení efektu ASA vs. warfarin	Kvalita důkazů	Shrnutí
Recidiva CMP nebo úmrtí 2 roky	Hazard Ratio 1,29 (CI 95% 0,63– 2,64) Data od 630 pacientů – 1 studie (RCT) Follow-up: 2 roky	CI 95%	Střední <sup>1</sup>	Warfarin neprokazuje žádný anebo minimální rozdíl pro riziko recidivy CMP nebo úmrtí

1 Inkonsistence – není závažná. Indirectness (nepřímost) – závažná. Nedostačující časové období pro follow-up. Nepřesnost: není závažná. Malá randomizovaná studie prokázala/přinesla podobné výsledky. Publikační bias: není závažný.

## Klinická otázka 2

**Které intervence zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA a PFO (uzávěr PFO vs. farmakoterapie)?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s ischemickou CMP nebo TIA a prokázaným PFO
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Uzávěr PFO okludérem
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Farmakoterapie
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, recidiva iCMP, krvácivé komplikace

## Doporučení č. 2

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů mladších 60 let, u kterých je PFO považováno za kauzální příčinu ischemického iktu a po vyloučení jiných příčin iCMP, je doporučeno provést perkutánní uzavěr PFO okludérem. <sup>23,24</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑↑

## Praktické informace

Vyšetření na přítomnost PFO by mělo být provedeno u všech pacientů < 60 let, u kterých nebyla prokázána jiná kauzální příčina ischemického iktu na cerebrovaskulárním zobrazení (tj. CT angiografické vyšetření od oblouku aorty po vertex) a v rámci detailního vyšetření srdce. V rámci

30

klinických studií zaměřených na uzávěr PFO bylo provedení 24hodinového EKG Holter monitorování považováno za dostatečné k vyloučení paroxysmální fibrilace síní. Nicméně provedení dlouhodobého EKG Holter monitorování může být zvaženo v případě, že je vysoké/významné klinické podezření na přítomnost paroxysmální fibrilace síní. Týmová spolupráce mezi neurology a kardiology je považována za nezbytnou pro rozhodnutí o uzávěru PFO.

Transtorakální kontrastní echokardiogram (využívající mikrobulek) představuje senzitivní metodu pro detekci pravolevého zkratu a kvalita Valsalvova manévru je vyšší než v případě sedace nutné pro provedení transesofageální echokardiografie. Pokud je pomocí TTE anebo transkraniálního Dopplerovského měření s kontrastem prokázána přítomnost pravolevého zkratu, je nutné provést transesofageální echokardiografické vyšetření k ozřejmění anatomie a naplánování uzávěru PFO. Aneurysma síňového septa (hypermobilní inter-atriální septum) a přítomnost PFO jsou asociovány s vyšším rizikem recidivy CMP. Dalším významným prediktorem rizika je i velikost (plocha) pravolevého zkratu; nicméně standardně prováděné transtorakální kontrastní vyšetření (a počet bublin, které projdou přes PFO) není dostatečně senzitivní ke stanovení anatomické velikosti (plochy) PFO.

Poznámka: Ne všechny pravolevé zkraty detekované pomocí transtorakální kontrastní echokardiografie jsou intrakardiální zkraty – mohou se také vyskytnout intra-pulmonální zkraty (např. plicní AVM u hereditární hemoragické teleangiektázie), které mohou být příčinou paradoxního embolismu.

## Klíčové informace – důkazy

### Benefity a rizika

Podstatný benefit pro doporučenou alternativu.

Klinické studie zařazovaly pečlivě selektované pacienty < 60 let věku (průměr 45 let), u kterých nebyla prokázána jiná kauzální etiologie ischemické CMP. Frekvence recidiv ischemické CMP byly nízké, a to v obou skupinách (intervenční vs. kontrolní/farmakologická) – nicméně Gore-REDUCE, CLOSE and studie s dlouhodobým sledováním (follow-up) RESPECT, prokázaly signifikantní redukci rizika recidivy CMP ve skupině, která podstoupila uzávěr PFO. Nebyl však prokázán rozdíl v mortalitě. Závažné nežádoucí účinky nastaly u 2,4 % pacientů. Metaanalýza prokázala signifikantní redukci rizika recidivy CMP (RR 0,36, 95% CI 0,17–0,79, p = 0,01).<sup>23</sup> Procento recidivy CMP u pacientů užívajících aspirin je nízké (1,3 % ročně). Odhadovaný „number needed to treat“, tedy počet pacientů, který je nutné léčit, abychom předešli jedné CMP, je 67 v časovém okně 2,5 roku a 8 v časovém okně 20 let; tzn. uzávěr PFO je považován za smysluplný u mladých pacientů s dlouhou předpokládanou délkou života. Existují rovněž důkazy, že některé recidivující CMP jsou jiného mechanismu než v souvislosti s PFO, a tudíž, že i iniciální CMP mohla být jiného než PFO mechanismu – a to i navzdory rozšířené diagnostice, kterou pacienti podstoupili v rámci indikačních kritérií výše uvedených studií. Tato skutečnost zdůrazňuje a podtrhuje nutnost pečlivé selekce potenciálních kandidátů, u kterých je zvažován uzávěr PFO. Přítomnost aneurysmatu síňového septa anebo velkého zkratu pravděpodobně zvyšuje riziko recidivy CMP. Existuje však i zvýšené riziko vzniku fibrilace síní po uzávěru PFO, která je převážně přechodná a její klinická signifikance je (zatím) nejistá.

## Spolehlivost důkazů – vysoká

Kvalita důkazů je vysoká, ačkoliv nejsou dostupná kompletní data dlouhodobého sledování.

## Hodnoty a preference

U pečlivě selektovaných pacientů, věk < 60 let, u kterých byly vyloučeny jiné kauzální příčiny ischemické CMP, není očekávána významná variabilita v preferenci. Existuje zvýšené riziko periprocedurální fibrilace síní, což může být spojeno s určitým zvýšeným rizikem kardioembolické CMP. Nicméně výše uvedené studie jednoznačně prokázaly snížení rizika recidivy CMP po provedeném uzávěru PFO v přísně selektované kohortě pacientů.

## Ekonomická analýza

Nebyla provedena ekonomická analýza relevantní pro kontext zdravotní péče v České republice.

## Implementace

Nebyly stanoveny klinické indikátory pro klinický audit na národní úrovni v České republice.

## Souhrn důkazů

Endovaskulární uzávěr PFO v minulosti představoval kontroverzní téma. Nicméně studie GORE-REDUCE,<sup>25</sup> CLOSE,<sup>26</sup> DENSE-PFO,<sup>27</sup> studie s dlouhodobým sledováním RESPECT<sup>28</sup> a metaanalýza randomizovaných studií přinesly jasné důkazy o snížení rizika recidivy CMP po provedení uzávěru PFO. Pacienti zařazení do studií byli mladší < 60 let (medián ~ 45 let), s nelakunárními ikty, bez signifikantní aterosklerózy a s negativním EKG Holterovským monitorováním pro fibrilaci síní.<sup>29</sup> Procedurální komplikace byly reportovány u 2,4 %, většinou bez dlouhodobých konsekvencí. U pacientů, kteří podstoupili uzávěr PFO, bylo „mírně“ zvýšené riziko vzniku periprocedurální fibrilace síní. Při zvažování provedení uzávěru PFO u individuálního pacienta je nutné zvážit následující klíčové faktory: intenzivní vyšetření alternativních příčin iCMP (mimo jiné vyloučení asymptomatické a dosud nediodagnostikované fibrilace síní) a také, zda předpokládaná délka života povede ke zvýšenému/vysokému riziku recidivy CMP spojené s PFO. Je doporučeno zahrnout i samotné pacienty do mezioborové diskuze (neurolog, kardiolog), včetně současných důkazů o přínosech a rizicích uzávěru PFO. U pacientů s tradičními rizikovými faktory je tyto nutné pečlivě monitorovat a kompenzovat.

Outcome Časová osa	Výsledky	Absolutní stanovení efektu (absolute effect estimate) Farmakoterapie	Uzávěr PFO	Úroveň důkazů (Kvalita důkazů)	Shrnutí
Recidiva CMP Konec sledování (follow-up)	Relativní riziko 0,36 (CI 95% 0,17– 0,79) Data od 3 560 pacientů/6 studií (1)	12,7/1000  Rozdíl: 8,13 méně na 1000 pacientů (CI 95% 10,54 méně – 2,67 méně)	4,57/1000	Vysoká <sup>2</sup>	Uzávěr PFO snižuje riziko recidivy CMP u pečlivě selektovaných pacientů



	Follow-up (median): 2 až 6 let				
Recidiva CMP – double disk okludér  Konec sledování (follow-up)	Hazard Ratio 0,2 (CI 95% 0,08–0,54) Data od 2 651 pacientů/5 studií (3) Follow-up (median): 2 až 6 let	55/1000 Rozdíl: 44 méně na 1000 pacientů (50 méně – 25 méně)	11/1000	Vysoká <sup>4</sup>	Uzávěr s tzv. „double disk device“ snižuje riziko recidivy CMP u pečlivě selektovaných pacientů
Fibrilace síní  Konec sledování (follow-up)	Relativní riziko 4,33 (CI 95% 2,37–7,89) Data od 3560 pacientů/6 studií (5) Follow-up (median): 2 až 6 let	10,2/1000  Rozdíl: 33,8 více na 1000 pacientů (CI 95% 13,97 méně – 70,28 méně)	44/1000	Vysoká <sup>6</sup>	Uzávěr PFO mírně zvyšuje riziko periprocedurální fibrilace síní

1 Systematické review:<sup>29</sup> Baseline/komparátor: kontrolní rameno reference použito pro intervenci.

2 Riziko bias: nezávažný; loss of follow-up v určitých studiích, účastníci nebyli zaslepeni. Inkonzistence: nezávažná. Nepřímot: nezávažná. Studie zařazovaly mladší pacienty (průměrný věk 45 let) – výsledky nejsou aplikovatelné pro starší pacienty s PFO. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias: nezávažný.

3 Systematické review:<sup>29</sup> Baseline/komparátor: kontrolní rameno reference použito pro intervenci.

4 Riziko bias: nezávažné; loss of follow-up v určitých studiích (a byl vyšší ve skupinách léčených farmakologicky/neintervenční skupina), účastníci nebyli zaslepeni. Inkonzistence: nezávažná. Nepřímot: nezávažná. Studie zařazovaly mladší pacienty (průměrný věk 45 let) – výsledky nejsou aplikovatelné pro starší pacienty s PFO. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias: nezávažný.

5 Systematické review:<sup>29</sup> Baseline/komparátor: kontrolní rameno reference použito pro intervenci.

6 Riziko bias: nezávažné; loss of follow-up v určitých studiích (a byl vyšší ve skupinách léčených farmakologicky/neintervenční skupina), účastníci nebyli zaslepeni. Inkonzistence: nezávažná. Nepřímot: nezávažná. Studie zařazovaly mladší pacienty (průměrný věk 45 let) – výsledky nejsou aplikovatelné pro starší pacienty s PFO. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias: nezávažný.

## Péče o pacienty s cévní mozkovou příhodou a hypertenzí

Krevní tlak (TK) představuje hlavní modifikovatelný rizikový faktor CMP. Včasné zahájení sekundární preventivní léčby, včetně léčby snižující krevní tlak, před propuštěním z nemocnice je nejdůležitějším faktorem pro zlepšení míry dlouhodobého dodržování léčby po CMP.<sup>30</sup> Nicméně pouze 77 % pacientů propuštěných z iktových jednotek a 79 % pacientů propuštěných z lůžkových rehabilitačních oddělení mají správně předepsanou terapií snižující TK.<sup>31,32</sup> Ke snížení TK lze také využít změnu životního stylu včetně diety a cvičení, a to buď samostatně, nebo v kombinaci s farmakoterapií.

### Management krevního tlaku v akutní fázi CMP

#### Klinická otázka 3

Které intervence snižující krevní tlaklepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA (antihypertenzní léčba vs. placebo)?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s akutní CMP
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Antihypertenzní léčba
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Placebo
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, recidiva CMP

#### Doporučení č. 3

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Všichni pacienti s akutní CMP by měli mít v prvních 48 hodinách od vzniku CMP pravidelně monitorován TK.	DPP	

#### Doporučení č. 4

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s akutní CMP léčených intravenózní trombolýzou by měl být TK před léčbou a v prvních 24 hodinách po léčbě snížen pod 185/110 mmHg.	DPP	

#### Doporučení č. 5

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s akutní ischemickou CMP (neléčených systémovou trombolýzou) a s TK > 220/120 mmHg by měl být TK během prvních 24 hodin opatrně snížen (nejvýše o 20 % za 24 hod).	DPP	

#### Klinická otázka 4

Které intervence snižující krevní tlak zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA (pokračování antihypertenzní léčby před CMP vs. zastavení antihypertenzní léčby před CMP)?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s akutní CMP
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Pokračování antihypertenzní léčby před CMP
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Zastavení antihypertenzní léčby před CMP
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, hospitalizace, recidiva iCMP

#### Doporučení č. 6

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Intenzivní snížení TK v akutní fázi iCMP na cílovou hodnotu STK < 140 mmHg není doporučováno. <sup>33</sup>	⊕⊕⊕⊕	↓?

#### Klíčové informace – důkazy

##### Benefity a rizika

Malý celkový benefit nebo nepatrný rozdíl mezi alternativami.

Dle systemického Cochrane review nebyl zjištěn žádný benefit intenzivního snížení STK < 140 mmHg.<sup>33</sup>

##### Spolehlivost důkazů – vysoká

Důkazy se opírají o několik vysoce kvalitních randomizovaných kontrolovaných studií.<sup>33</sup>

##### Hodnoty a preference

Nebyla zjištěna ani očekávána žádná významná variabilita.

##### Souhrn důkazů

Kvalitní důkazy prokázaly, že akutní snížení STK < 140 mHg nemělo žádný efekt na úmrtí nebo výsledný funkční výsledek pacientů s akutní CMP.

#### Klinická otázka 5

Které intervence snižující krevní tlak zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy ICH u pacientů s akutním ICH?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s akutním intracerebrálním krvácením (ICH)
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Snížení krevního tlaku
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez terapie
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, recidiva intracerebrálního krvácení

## Doporučení č. 7

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s akutním ICH by měl být TK akutně snížen na cílový STK < 140 mmHg a udržován nad 110 mmHg. <sup>34,35</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Klíčové informace – důkazy

#### Benefity a rizika

Malý celkový benefit nebo nepatrný rozdíl mezi alternativami.

Důkazy o tomto doporučení jsou založeny na výsledcích Cochrane review, Bath et al,<sup>33</sup> které mj. zahrnuje výsledky velké randomizované studie INTERACT2 (n = 2 794). Primární endpoint bylo úmrtí nebo závažná disabilita po 3 měsících mezi intenzivně léčenou skupinou a kontrolní skupinou (OR 0,87, 95% CI 0,75–1,01).<sup>36</sup> Ordinální analýza mRS prokázala zlepšení funkčního výsledku ve skupině s intenzivním snižováním TK (OR 0,87, 95%CI 0,77–1,00).<sup>33</sup> Výsledky studie ATACH-II nepodpořily cílové snížení STK na méně než 140 mmHg – nebyl zjištěn rozdíl v úmrtí nebo invaliditě, ale vyšší míra závažných nežádoucích příhod.<sup>34</sup>

#### Spolehlivost důkazů – vysoká

Několik randomizovaných studií vysoké kvality.

#### Hodnoty a preference

Žádná identifikována ani očekávaná variabilita.

#### Zdroje a další úvahy

Nebyla nalezena žádná literatura, která by byla věnována ekonomickým dopadům tohoto doporučení. Nebyla provedena ekonomická analýza relevantní pro kontext zdravotní péče v České republice.

#### Souhrn důkazů

Vysoce kvalitní důkazy naznačují, že u pacientů s mírným až středně závažným ICH je cílová hodnota STK 140 mmHg (ne však nižší) pravděpodobně bezpečná a spojená s lepšími klinickými výsledky pacienta, což dokazuje posun v mRS po 90 dnech.

Systematické review autorů Bath et al,<sup>33</sup> které primárně vychází ze dvou velkých kvalitně designovaných RCT, zkoumalo účinek akutního snížení TK u ICH. Jednou ze studií byla studie INTERACT2, která naznačila, že cílový STK kolem 140 mmHg pravděpodobně zlepšuje klinické výsledky, zatímco výsledky studie ATACH-II zveřejněné později jednoznačně nepodpořily snížení STK na méně než 140 mmHg.<sup>34</sup>

Outcome Časová osa	Výsledky studie a měření	Komparátor Kontrola	Intervence Snižování TK	Úroveň důkazů (Kvalita důkazů)	Shrnutí
<b>Smrt anebo závislost<sup>1</sup></b> 9 critical	OR 1,01 (95%CI 0,84–1,21) Založeno na datech od 4 209	543/1000  Rozdíl: 2 více na 1000 (95% CI 43)	545/1000	Vysoká	U pacientů s ICH malé nebo střední velikosti cílový STK 140 mmHg má malý

36

	pacientů ze 7 studií (RCT)	méně až 47 více)			nebo žádný efekt na úmrtí nebo závislost následkem ICH
--	----------------------------	------------------	--	--	--

1 mRS > 1 or > 2 dle definice RCT

## Klinická otázka 6

**Které intervence snižující krevní tlaklepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s akutní CMP
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Pokračování antihypertenzní léčby před CMP
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Zastavení antihypertenzní léčby před CMP
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, recidiva intracerebrálního krvácení

## Doporučení č. 8

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Antihypertenziva, která pacient užíval před CMP, mohou být vysazena až do doby, kdy jsou pacienti neurologicky stabilní a kdy je možné bezpečně podávat léčbu. <sup>33</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

## Klíčové informace – důkazy

### Benefity a rizika

Malý celkový benefit nebo malý rozdíl mezi alternativami.

V metaanalýze zahrnující mj. studii ENOS nemělo pokračování v antihypertenzivní léčbě, kterou pacient užíval před CMP, vliv na výsledný klinický stav. Nicméně výše uvedené bylo spojeno s horším Barthelové indexem (BI) po 90 dnech.<sup>33</sup> Přesný důvod tohoto zjištění není jasný.

### Spolehlivost důkazů – vysoká

Údaje z randomizovaných kontrolovaných studií vysoké kvality.

### Hodnoty a preference

Neidentifikováno, neočekávají se žádné odchylky v preferencích a hodnotách.

### Zdroje a další úvahy

Nebyla nalezena žádná literatura, která by byla věnována ekonomickým dopadům tohoto doporučení. Nebyla provedena ekonomická analýza relevantní pro kontext zdravotní péče v České republice.

### Souhrn důkazů

Na základě omezeně dostupných důkazů se zdá, že není nutné u pacientů po CMP obnovit původní antihypertenzní léčbu užívanou před CMP. Takový postup může být spojen se zhoršením výsledného klinického stavu.

Bath et al (2014)<sup>33</sup> provedli systematické review zaměřené na management TK u pacientů s akutní CMP. U celkem 2 860 pacientů nebyl zjištěn významný rozdíl v úmrtí nebo závislosti mezi pacienty, kteří pokračovali v antihypertenzní léčbě užívané před CMP a těmi, u kterých byla tato léčba ukončena. Nicméně lepší funkční výsledky měřené pomocí BI byly spojeny s ukončením užívání antihypertenziv, které pacienti užívali před CMP.

Outcome Časová osa	Výsledky studie a měření	Komparátor Kontrola	Intervence Snižování TK	Úroveň důkazů (Kvalita důkazů)	Shrnutí
<b>Smrt anebo závislost<sup>1</sup></b>  9 critical	OR 1,06 (95%CI 0,91–1,24) Založeno na datech od 2 860 pacientů ze 2 studií (RCT)	567/1000  Rozdíl: 14 více na 1000 (95% CI 23 méně až 52 více)	581/1000	Vysoká	Pokračování v antihypertenzní léčbě, kterou pacient užíval před CMP má malý nebo žádný efekt na mortalitu nebo závislost

1 mRS > 1 or > 2 dle definice RCT

## Dlouhodobý management krevního tlaku po CMP

### Klinická otázka 7

Které intervence snižující krevní tlak zlepší výsledky péče a sníží riziko recidivy iCMP u pacientů po iCMP nebo TIA?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Dospělí pacienti s nedávno prodělanou iCMP
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b> (Expozice/Indexní test)	Nižší cílová hladina krevního tlaku (< 130 mmHg)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Vyšší cílová hladina krevního tlaku (130–149 mmHg)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Úmrtnost, recidiva CMP

### Doporučení č. 9

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U všech pacientů po CMP nebo TIA s TK > 140/90 mmHg by měla být zahájena, nebo zintenzivněna dlouhodobá terapie krevního tlaku. <sup>37,38</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑↑

### Doporučení č. 10

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů po CMP nebo TIA je třeba zahájit, nebo zintenzivnit léčbu snižující TK ještě před propuštěním nebo brzy po TIA v případech, že není pacient přijat k hospitalizaci. <sup>37,38</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑↑

## Doporučení č. 11

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Jako terapie snižující krevní tlak je přijatelná kterákoli z následujících skupin léků: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonisté receptoru angiotenzinu II, blokátor kalciových kanálů, thiazidová diuretika. Betablokátory by neměly být používány jako antihypertenziva první volby, pokud pacient netrpí ischemickou chorobou srdeční. <sup>37,39</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑↑

## Doporučení č. 12

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Navrhujeme zahájit nebo zintenzivnit antihypertenzní léčby s cílem dosažení STK mezi 120–140 mmHg, a to za předpokladu, že nedojde k nežádoucím účinkům v důsledku nadměrného snížení TK.	DPP	

## Praktické informace

Doporučení pro léčbu TK předpokládá, že pacientův TK měřený v nemocnici nebo u lékaře je podobný jako tlak naměřený v domácích podmínkách. Pokud je TK měřen mimo zdravotnické zařízení (např. domácí nebo 24hodinový ambulantní) podstatně nižší než TK měřený v nemocnici nebo u lékaře, pak TK validně naměřený mimo zdravotnické zařízení by měl být použit pro rozhodnutí o léčbě. Hraniční hodnota TK k zahájení sekundární prevence je TK > 135/85 mmHg. Cílová hodnota TK po CMP není jasně definována, rovněž intenzita snižování TK by měla odrážet celkové kardiovaskulární riziko (které je vysoké u lidí s CMP v anamnéze).

Sub-analýza studie PROGRESS neprokázala heterogenitu v prospěchu léčby snižující TK v celém rozsahu výchozího TK (pozn.: jen málo pacientů mělo výchozí STK < 120 mmHg).<sup>40</sup> Zdá se, že zahájení antihypertenzní léčby u pacientů po ICH bylo přínosné, pokud byl STK > 120 mmHg. Léčba k cílovému STK alespoň 130 mmHg nebyla ve studii SPS3 hodnocena jako škodlivá.<sup>41</sup> Výsledky observačních studií se liší v tom, zda se zvyšuje riziko CMP u lidí s nízkou normální hodnotou TK (tj. J-křivkou). Některé studie zjistily vyšší riziko horšího výsledného stavu u pacientů se STK < 120 mmHg. Tento efekt však nebyl pozorován v metaanalýzách primárních a sekundárních preventivních studií včetně studie SPRINT. Klinické výsledky se u pacientů zlepšily intenzivnějším snížením TK na cílovou hodnotu STK < 120 mmHg, a to bez ohledu na výchozí hodnoty TK.<sup>38,42</sup> Probíhající studie SHOT (NCT01563731) testuje snížení TK u pacientů s CMP na cílovou hodnotu < 125mmHg versus 125–135 mmHg versus 135–145 mmHg.

## Klíčové informace – důkazy

### Benefity a rizika

Podstatný net benefit doporučené alternativy.

Snížení krevního tlaku jednoznačně vede ke snížení rizika CMP o 25–30 %.<sup>37,38,41,42</sup>

## Spolehlivost důkazů – vysoká

Několik velkých klinických studií a meta-analýza.

## Hodnoty a preference

Výběr antihipertenziva je závislý na dalších komorbiditách, snášenlivosti pacienta a profilu nežádoucích účinků.

## Zdroje a další úvahy

Nebyla provedena ekonomická analýza relevantní pro kontext zdravotní péče v České republice. Existují důkazy, že léčba TK je nákladově efektivní. U pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění v Austrálii bylo zjištěno, že snížení TK ramipriem bylo nákladově efektivní při nákladech ve výši 17 214 AU\$ za získaný rok života v porovnání s placebem.<sup>43</sup>

U pacientů s anamnézou CMP nebo TIA bylo v rámci Evropy zjištěno, že léčba a snížení TK pomocí perindoprilu by bylo nákladově efektivní při dodatečných nákladech 6 927 GBP (Great British Pound) za QALY v porovnání s placebem (nákladový referenční rok 2005).<sup>16,44</sup> Při novějším hodnocení bylo zjištěno, že programy kontroly TK byly nákladově efektivní pro sekundární prevenci CMP v Austrálii a stály 1 811 až 4 704 AU\$ za získaný rok života (referenční rok nákladů 2004).<sup>45</sup>

## Souhrn důkazů

Management a správná kompenzace TK snižuje riziko CMP asi o 25 %. Přínosy byly prokázány bez ohledu na výchozí hodnoty TK. Vyšší adherence k dodržování léčby pacienty byla prokázána v případě, že je léčba zahájena před propuštěním z nemocnice.

Studie SPS3 randomizovala 3 020 pacientů s nedávnou lakunární CMP.<sup>41</sup> Cílová hodnota STK 130 mmHg ve srovnání s cílovou hodnotou 130–140 mmHg byla spojena s nevýznamným snížením rizika recidivy CMP. Post-hoc analýza randomizované studie PROGRESS (management TK perindopriem u 6 105 pacientů s předchozím cerebrovaskulárním onemocněním) ukázala, že významnější snížení rizika bylo spojeno s intenzivnější terapií snižující TK. I navzdory tomu, že 52 % účastníků bylo ve výchozím stavu klasifikováno jako normotenzní, prokázala studie PROGRESS trvale snížené riziko CMP bez ohledu na počáteční hodnoty TK, a to bez zvýšeného rizika i při relativně nízkých hodnotách TK.<sup>40</sup>

Jedna provedená metaanalýza prokázala lepší výsledky u pacientů s intenzivnějším snižováním TK, a to bez ohledu na výchozí hodnoty TK.<sup>42</sup> Další meta-analýza zahrnující 123 studií a 613 815 subjektů (s předchozí CMP nebo bez ní) potvrdila efektivitu léčby a redukci rizika kardiovaskulárních příhod a úmrtí, a to úměrně snížení TK – s každým snížením STK o 10 mm Hg se snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění o 20 % a CMP o 27 %.<sup>38</sup> Systematické review 14 studií (n = 42 736) provedené Katsanos et al.<sup>46</sup> hodnotilo účinek na snížení TK u pacientů s anamnézou iCMP nebo TIA. Analýza podskupin prokázala, že u pacientů s anamnézou CMP je dosažení STK < 130 mmHg spojeno s nižší prevalencí recidivy CMP (8,3 %; 95% CI 7,0–9,8 %, p = 0,048) než dosažení STK 130–140 (9,2 %; 95% CI 6,9–12,1 %) nebo STK > 140 mmHg (11,7 %; 95% CI 9,4–14,3 %).

Kitagawa et al.<sup>47</sup> provedli v Japonsku randomizovanou studii zaměřenou na stanovení optimálního cílového TK v rámci sekundární prevence CMP. Pacienti s anamnézou CMP (n = 1 263; 1 074 iCMP a 189 krvácivých CMP) byli randomizováni do dvou skupin; cílová hodnota TK < 140/90 mmHg (standardní



léčba), nebo < 120/80 mmHg (intenzivní léčba). Pacienti dostávali postupnou perorální antihypertenzní léčbu každé 4 týdny po dobu 24 týdnů až do dosažení cílového TK. Po průměrném sledování 3,9 roku (rozmezí 0–5,5 roku) byl roční výskyt recidivy CMP ve standardně léčené skupině 2,26 % oproti 1,65 % v intenzivně léčené skupině (HR 0,73; 95% CI 0,49–1,11,  $p = 0,15$ ). Nebyl přítomný rozdíl v rámci úmrtí z jakékoliv příčiny (HR 0,80; 95% CI 0,49–1,29,  $p = 0,36$ ). Byl pozorován pokles výskytu ICH, nicméně absolutní počet byl nízký (11 vs 1; HR 0,09, 95% CI 0,01–0,70). Studie byla předčasně ukončena kvůli pomalému náboru (plánováno na 2 000 účastníků) a financování. Autoři zkombinovali data s daty tří předchozích RCT (SPS3, studie Prevention After Stroke-Blood Pressure [PAST-BP] a studie Prevention of Decline in Cognition After Stroke Trial [PODCAST]) a provedli metaanalýzu. Počet pacientů nutných k léčbě, aby se předešlo jedné opakované CMP (tzv. number needed to treat), byl 67 (95% CI 39–250), přičemž přínos byl dán spíše snížením rizika ICH (RR 0,25, 95% CI 0,07–0,90) než snížením rizika iCMP (RR 0,88, 95% CI 0,71–1,08).

Outcome Časová osa	Výsledky studie a měření	Komparátor Vyšší cílová hodnota TK (130-149 mmHg)	Intervence Nižší cílová hodnota TK < 130 mmHg	Úroveň důkazů (Kvalita důkazů)	Shrnutí
Úmrtí 9 critical	Hazard Ratio 1,03 (95%CI 0,79–1,35) Založeno na datech od 3 020 pacientů z 1 studie (RCT) Sledování (follow-up): < 3,7 let	xxx	xxx	Nízká z důvodů závažné imprecise, vážné riziko bias <sup>1</sup>	Cílový TK pod 130 mmHg má malý nebo žádný efekt na úmrtí pacientů s recentní lakunární CMP
Recidiva/rekurence CMP 8 critical	Hazard Ratio 0,81 (95%CI 0,64–1,03) Založeno na datech od 3 020 pacientů z 1 studie (RCT) Sledování (follow-up): < 3,7 let	xxx	xxx	Nízká z důvodů závažné imprecise, vážné riziko bias <sup>2</sup>	Cílový TK pod 130 mmHg může snížit riziko recidivy CMP u pacientů s recentní lakunární CMP
Recidiva iCMP 8 critical	Hazard Ratio 0,84 (95%CI 0,66–1,09) Založeno na datech od 3 020	xxx	xxx	Nízká z důvodů závažné imprecise, vážné riziko bias <sup>3</sup>	Cílový TK pod 130 mmHg může snížit riziko recidivy ischemické CMP u pacientů

	pacientů z 1 studie (RCT) Sledování (follow-up): < 3,7 let				s recentní lakunární CMP
<b>Recidiva ICH</b> <b>8 critical</b>	Hazard Ratio 0,61 (95%CI 0,31–1,22) Založeno na datech od 3 020 pacientů z 1 studie (RCT) Sledování (follow-up): < 3,7 let	xxx	xxx	Nízká Z důvodů závažné imprecise, vážné riziko bias <sup>5</sup>	Cílový TK pod 130 mmHg může snížit riziko recurence hemoragické CMP u pacientů s recentní lakunární CMP
<b>Něžádoucí účinky</b> <b>7 critical</b>	Hazard Ratio 1,53 (95%CI 0,8–2,93) Založeno na datech od 3 020 pacientů z 1 studie (RCT) Sledování (follow-up): < 3,7 let	xxx	xxx	Střední Z důvodu imprecise <sup>6</sup>	Cílový TK pod 130 mmHg má nízký nebo žádný efekt na nežádoucí účinky u pacientů s recentní lakunární CMP

1 Riziko Bias: vážné. Nedostatečné zaslepení účastníků a personálu. Nedůslednost: Nic vážného. Analýzy podskupin neprokázaly heterogenitu mezi podskupinami. Nepřímot: Nic vážného. Imprecise: vážná. Údaje z jedné studie, intervaly spolehlivosti (pro poměr rizika) napříč 1, široké intervaly spolehlivosti. Publikační zkreslení: Nic vážného.

2 Riziko Bias: vážné. Nedostatečné zaslepení účastníků a personálu. Nedůslednost: Nic vážného. Nepřímot: Imprecise: vážná. Jedna studie, ale podobné výsledky jako předchozí studie. Publikační zkreslení: Nic vážného.

3 Riziko Bias: vážné. Nedostatečné zaslepení účastníků a personálu. Nedůslednost: Nic vážného. Nepřímot: Nic vážného. Imprecise: vážná. Pouze údaje z jedné studie, široké intervaly spolehlivosti. Publikační zkreslení: Nic vážného.

4 Riziko Bias: vážné. Nedostatečné zaslepení účastníků a personálu. Nedůslednost: Nic vážného. Nepřímot: Nic vážného. Imprecise: vážná. Široké intervaly spolehlivosti, pouze údaje z jedné studie. Publikační zkreslení: Nic vážného.

5 Závažné nežádoucí účinky spojené s hypotenzí

6 Nedůslednost: Nic vážného. Nepřímot: Nic vážného. Imprecise: vážná. Pouze údaje z jedné studie, široké intervaly spolehlivosti. Publikační zkreslení: Nic vážného.

## Klinická otázka/PICO

**Populace:** dospělí s předchozí CMP nebo TIA

**Intervence:** antihypertenziva

**Komparátor:** kontrola/placebo

Recentní Cochrane review (11 RCT, n = 38 742) prokázalo, že management TK vedoucí ke snížení TK významně redukuje riziko CMP (RR 0,81, 95% CI 0,70–0,93; 8 studií, n = 35 110; střední kvalita) a závažné CMP (RR 0,90, 95% CI 0,78–1,06; 4 studie, n = 28 630; vysoká kvalita).<sup>37</sup> Analýza senzitivity zahrnující studie s nízkým rizikem bias (5 studií, n = 29 082) přinesla podobné výsledky pro riziko recidivy CMP (RR 0,86, 95% CI 0,75–1,00). Výsledky byly nejpříznivější pro ACE inhibitory nebo

diuretika, ačkoliv byla zaznamenána významná heterogenita ( $I^2 = 72\%$ ). Intenzivní snížení TK ( $< 130/85$  mmHg vs  $< 140-160/90-100$  mmHg) snižuje riziko recidivy CMP (RR 0,80, 95% CI 0,63–1,00; 3 studie,  $n = 3632$ ). Pozn.: nebylo dosaženo statistické významnosti. Podskupinovou analýzou (3 studie,  $n = 6\ 656$ ) bylo zjištěno snížení počtu rekurentních CMP pouze v případech, kdy průměrná výchozí hodnota STK byla  $> 140$  mmHg (RR 0,65, 95% CI 0,51–0,83 pro  $> 160$  mmHg; RR 0,71, 95% CI 0,57–0,89 pro 140–160 mmHg; RR 0,86, 95% CI 0,67–1,12 pro 120–140 mmHg; a RR 1,01, 95% CI 0,47–2,19 pro  $< 120$  mmHg).

Na základě výsledků studie PROGRESS se jako nejefektivnější ve snižování rizika recidivy iCMP jeví použití ACE inhibitorů (samotně nebo v kombinaci s diuretikem). Většina skupin antihypertenziv byla shledána účinnými s výjimkou betablokátorů.<sup>48</sup> Metaanalýza 39 329 pacientů s anamnézou CMP podpořila účinnost léčby hypertenze diuretiky, a to zejména v kombinaci s ACE inhibitory.<sup>49</sup> Další metaanalýza 251 853 pacientů prokázala, že většina antihypertenčních léků snižuje riziko recidivy CMP (s výjimkou betablokátorů), jako nejúčinnější byly uváděny blokátory kalciových kanálů.<sup>39</sup>

Systematické review 14 studií ( $n = 42\ 736$ )<sup>46</sup> potvrdilo nižší riziko rekurentní CMP (RR 0,73; 95% CI 0,62–0,87) a úmrtí z kardiovaskulární příčiny (RR 0,85; 95% CI 0,75–0,96) u pacientů s anamnézou CMP nebo TIA. Snížení STK je lineárně spojeno se snížením rizika recidivy CMP ( $p = 0,049$ ), infarktu myokardu ( $p = 0,024$ ), kardiovaskulárního úmrtí ( $p < 0,001$ ) a smrti z jakékoli příčiny ( $p = 0,001$ ). Srovnatelně i snížení DTK je lineárně spojeno se snížením rizika rekurence CMP ( $p = 0,026$ ) a úmrtím z jakékoliv příčiny ( $p = 0,009$ ).

Rozsáhlá metaanalýza od Ettehad a kol. 2016<sup>38</sup> zahrnuje výsledky 123 studií (primární a sekundární prevence CMP), 613 815 účastníků, u kterých byla srovnávána efektivita antihypertenční léčby s placebem nebo s jinou léčbou snižující TK. Byla provedena rovněž meta-regresní analýza, která zkoumala proporcionální snížení rizika v poměru k dosaženému snížení hodnoty TK. Výsledky prokázaly významné snížení rizika CMP spojené s každým dalším snížením STK o 10 mmHg, a to v rámci řady sledovaných parametrů: úmrtí ze všech příčin a CMP. Výsledky byly shodné u pacientů s rozdílnými výchozími hodnotami TK a reportovanými komorbiditami.

Outcome Časová osa	Výsledky studie a měření	Komparátor Kontrola/placebo	Intervence Snižování TK	Úroveň důkazů (Kvalita důkazů)	Shrnutí
Úmrtí z jakékoliv příčiny Konec sledování (follow-up) 9 critical	Odds Ratio 0,95 (95% CI 0,83– 1,07) Založeno na datech od 30 866 pacientů ze 7 studií (RCT) <sup>1</sup> Doba sledování (follow-up): 1 až 4 roky	83/1000  Rozdíl: 4 méně na 1000 (95% CI 13 méně až 5 více)	79/1000	Vysoká <sup>2</sup>	Snižování TK má nízký nebo žádný efekt na úmrtí z jakékoliv příčiny

<b>Recidiva CMP<sup>3</sup></b> Konec sledování 8 critical	Odds Ratio 0,71 (95% CI 0,59–0,86) Založeno na datech od 37 737 pacientů z 10 studií (RCT) <sup>4</sup> Doba sledování (follow-up): 1 až 5 let	106/1000 Rozdíl: 28 méně na 1000 (95% CI 41 méně až 13 méně)	78/1000	Střední Z důvodu vážné heterogenity a publikačnímu bias <sup>5</sup>	Management (snižování) TK pravděpodobně snižuje riziko recidivy CMP
--	---	---	---------	---	---

1 Systematické review.<sup>50</sup> Výchozí/srovnávací: Referenční kontrolní rameno použité pro intervenci.

2 Riziko Bias: Nic vážného. Riziko bias nebylo hlášeno, ale většinou byly studie kontrolované placebem. Jedna menší studie byla otevřená, zbytek kontrolovaný placebem. Nedůslednost: Nic vážného. Nízká statistická heterogenita: I<sup>2</sup> 29 %. Nepřímot: Nic vážného. Impreciace: Nic vážného. Publikační zkreslení: Nic vážného.

3 Zahrnuje fatální i nefatální CMP, zahrnuje iCMP a ICH.

4 Systematické review.<sup>50</sup> Výchozí/srovnávací: Referenční kontrolní rameno použité pro intervenci.

5 Riziko Bias: Nic vážného. Riziko bias nebylo hlášeno, ale většinou byly studie kontrolované placebem. Jedna menší studie byla otevřená, zbytek byl kontrolovaný placebem. Nedůslednost: vážná. Velikost statistické heterogenity byla vysoká, s I<sup>2</sup>: 78 %. Nepřímot: Nic vážného. Impreciace: Nic vážného. Publikační zkreslení: Nic vážného. Asymetrický funnel plot: analýza prokázala jednu studii se silným poklesem rizika CMP (OR = 0,4). Vyloučení této studie z metaanalýzy vedlo k méně výraznému, ale stále významnému celkovému účinku (OR 0,77, 95% CI 0,66–0,90, p = 0,0009).

### Doporučení č. 13

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s STK 120–140 mmHg, kteří dosud nejsou léčeni, je vhodné zahájit antihypertenzní léčbu, přičemž nejlepší jsou důkazy pro duální léčbu (ACEi/diuretikum). <sup>38,46,47</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Doporučení č. 14

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Ideální dlouhodobá cílová hodnota TK není přesně stanovena. Cíl STK < 130 mmHg může přinést větší benefit než STK < 140 mmHg, a to zejména u pacientů s CMP způsobenou postižením malých cév (za předpokladu, že nedochází k nežádoucím účinkům v důsledku nadměrného snížení TK). <sup>47,47</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Klíčové informace – důkazy

#### Benefity a rizika

Podstatný benefit doporučené alternativy.

Konzistentní benefit vedoucí ke snížení rizika CMP o 25–30 %.<sup>38,41,42,50</sup>

## Spolehlivost důkazů – nízká

Bylo provedeno několik velkých studií a metaanalýz, které se však týkají obecné skupiny pacientů s cévním onemocněním, a nikoli specificky sekundární prevence u CMP. Některé důkazy pocházejí z post-hoc subanalýz RCTs.

## Hodnoty a preference

Výběr antihypertenziva závisí na komorbiditách, snášenlivosti pacienta a odvíjí se podle profilu nežádoucích účinků.

## Zdroje a další úvahy

Existují důkazy, že léčba TK je nákladově efektivní. U pacientů s vysokým rizikem srdečního onemocnění a CMP bylo zjištěno (australská data), že snížení TK ramipilem je nákladově efektivní při dodatečných nákladech ve výši 17 214 AU\$ v porovnání s placebem (referenční rok nákladů nebyl uveden).<sup>43</sup> U pacientů s předchozí CMP nebo TIA bylo v evropských podmínkách zjištěno, že management TK pomocí perindoprilu by byl nákladově efektivní při dodatečných nákladech 6 927 GBP za QALY v porovnání s placebem (nákladový referenční rok 2005).<sup>16,44</sup> Při novějším hodnocení bylo zjištěno, že cílené programy managementu TK byly nákladově efektivní pro sekundární prevenci CMP v Austrálii a pohybovaly se mezi 1 811 až 4 704 AU\$ za získaný rok života v porovnání s běžnou praxí (referenční rok nákladů 2004).<sup>45</sup>

## Implementace

Nebyly stanoveny klinické indikátory pro klinický audit na národní úrovni v České republice.

## Souhrn důkazů

Dosud není stanovena jasná cílová hodnota TK a intenzita snižování by měla odrážet celkové cévní riziko jedince. Subanalýza studie PROGRESS neprokázala heterogenitu ve prospěch léčby snižující TK, a to v celém rozsahu výchozích hodnot TK (pozn.: jen málo pacientů mělo výchozí STK < 120 mmHg).<sup>40</sup> Je pravděpodobné, že zahájení léčby u pacientů s ICH bylo přínosné, pokud byl krevní tlak > 120 mmHg. Observační studie se liší v tom, zda je zvýšeno riziko CMP u pacientů s nízkou normální hodnotou TK (tj. J-křivkou) – některé studie zjistily vyšší riziko špatného výsledného stavu u pacientů s STK < 120 mmHg. Tento účinek však nebyl pozorován v metaanalýzách primárních ani sekundárních preventivních studií, včetně studie SPRINT (která však nezahrnovala pacienty s CMP).

Intenzivnější snížení TK na cílovou hodnotu STK < 120 mmHg bez ohledu na výchozí hodnoty přináší významnější klinický benefit.<sup>38,42</sup> Probíhající studie SHOT (NCT01563731) studuje vliv snížení TK u pacientů s CMP na cílovou hodnotu STK < 125 mmHg oproti 125–135 mmHg oproti 135–145 mmHg

Studie SPS3 randomizovala 3 020 pacientů s nedávnou lakunární CMP.<sup>41</sup> Cílová hodnota STK 130 mmHg ve srovnání s cílovou hodnotou 130–140 mmHg byla spojena s nevýznamným snížením recidivy CMP. Post hoc analýza studie PROGRESS ukázala, že větší snížení rizika bylo spojeno s intenzivnější terapií snižující TK. Navzdory tomu, že 52 % účastníků studie bylo vstupně klasifikováno jako normotenzní, prokázaly výsledky studie PROGRESS trvale snížené riziko CMP, a to bez ohledu na počáteční hladiny TK, navíc bez důkazů o zvýšeném riziku při velmi nízkých hladinách TK.<sup>40</sup>

Metaanalýza uváděla lepší výsledky u pacientů s intenzivnějším snižováním TK bez ohledu na výchozí hodnoty.<sup>42</sup> Další metaanalýza zahrnující 123 studií a 613 815 subjektů (s předchozí cévní mozkovou příhodou a bez ní) potvrdila významnou redukci kardiovaskulárních příhod a úmrtí úměrně snížení TK – s každým snížením o 10 mmHg bylo sníženo riziko kardiovaskulárních příhod o 20 % a CMP o 27 %.<sup>38</sup> Systematické review 14 studií (n = 42 736), které provedl Katsanos et al.,<sup>46</sup> hodnotilo efekt snížení TK u pacientů s anamnézou iCMP nebo TIA. Analýza podskupin zjistila, že u pacientů s CMP je dosažení STK < 130 mmHg spojeno s nižší prevalencí recidivy CMP (8,3 %; 95% CI 7,0–9,8 %, p = 0,048) než dosažení STK 130–140 (9,2 %; 95% CI 6,9–12,1 %) nebo STK > 140 mmHg (11,7 %; 95% CI 9,4–14,3 %). Kitagawa a et al.<sup>47</sup> provedl v Japonsku RCT s cílem určit optimální cílový TK v sekundární prevenci CMP. Pacienti s předchozí CMP (n = 1 263; 1 074 iCMP a 189 krvácivých CMP) bylo randomizováno do dvou skupin; cílový TK < 140/90 mmHg (standardní léčba), nebo < 120/80 mmHg (intenzivní léčba). Pacienti dostávali postupnou léčbu perorálně každé 4 týdny po dobu 24 týdnů až do dosažení cílového TK. Po průměrném sledování 3,9 roku (rozmezí 0–95,5 roku) bylo roční riziko recidivy CMP ve standardní skupině 2,26 % oproti 1,65 % v intenzivní skupině (HR 0,73; 95% CI 0,49–1,11, p = 0,15). Rozdíl ve všech příčinách úmrtí nebyl významný (HR 0,80; 95% CI 0,49–1,29, p = 0,36).

Outcome Časová osa	Výsledky a měření	Komparátor Vyšší cílový TK 130 až 149 mmHg	Intervence Nižší cílový STK < 130 mmHg	Úroveň důkazů (Kvalita důkazů)	Shrnutí
<b>Recidiva CMP</b> <b>8 critical</b>	Hazard Ratio 0,81 (95% CI 0,64–1,03) Založeno na datech od 3 020 pacientů z jedné studie (RCT) Sledování (follow-up) < 3,7 let	<b>xx</b>	<b>xx</b>	<b>Nízká</b> Z důvodu vážné impreciznosti, vysoké riziko bias <sup>2</sup>	Cílový STK < 130 mmHg může snížit riziko recidivy CMP u pacientů s recentní lakunární CMP
<b>Recidiva ischemické CMP</b> <b>8 critical</b>	Hazard Ratio 0,84 (95% CI 0,66–1,09) Založeno na datech od 3 020 pacientů z jedné studie (RCT) Sledování (follow-up) < 3,7 let	<b>xx</b>	<b>xx</b>	<b>Nízká</b> Z důvodu vážné impreciznosti, vysoké riziko bias <sup>3</sup>	Cílový STK < 130 mmHg může snížit riziko recidivy ischemické CMP u pacientů s recentní lakunární CMP
<b>Recidiva ICH</b> <b>8 critical</b>	Hazard Ratio 0,61 (95% CI 0,31–1,22) Založeno na datech od 3 020 pacientů z jedné studie (RCT)	<b>xx</b>	<b>xx</b>	<b>Nízká</b> Z důvodu vážné impreciznosti, vysoké riziko bias <sup>4</sup>	Cílový STK < 130 mmHg může snížit riziko ICH u pacientů s recentní lakunární CMP

	Sledování (follow-up) < 3,7 let				
<b>Nežádoucí účinky</b>  <b>7 critical</b>	Hazard Ratio 1,53 (95% CI 0,8–2,93) Založeno na datech od 3 020 pacientů z jedné studie (RCT) Sledování (follow-up) < 3,7 let	<b>xx</b>	<b>xx</b>	<b>Střední</b> Z důvodu vážné impreciznosti	Cílový STK < 130 mmHg má malý nebo žádný efekt na nežádoucí účinky u pacientů s recentní lakunární CMP

1 Riziko Bias: vážné. Nedostatečné zaslepení účastníků a personálu. Nedůslednost: Nic vážného. Analýzy podskupin neprokázaly heterogenitu. Nepřímot: Nic vážného. Impreciace: vážná. Pouze údaje z jedné studie, intervaly spolehlivosti (pro poměr rizika) napříč 1, široké intervaly spolehlivosti. Publikační zkreslení: Nic vážného.

2 Riziko Bias: vážné. Nedostatečné zaslepení účastníků a personálu. Nedůslednost: Nic vážného. Nepřímot: Nic vážného. Impreciace: vážná. Jedna studie, ale podobné výsledky jako předchozí studie. Publikační zkreslení: Nic vážného.

3 Riziko Bias: vážné. Nedostatečné zaslepení účastníků a personálu. Nedůslednost: Nic vážného. Nepřímot: Nic vážného. Impreciace: vážná. Pouze údaje z jedné studie, široké intervaly spolehlivosti. Publikační zkreslení: Nic vážného.

4 Riziko Bias: vážné. Nedostatečné zaslepení účastníků a personálu. Nedůslednost: Nic vážného. Nepřímot: Nic vážného. Impreciace: vážná. Široké intervaly spolehlivosti, pouze údaje z jedné studie. Podobné výsledky jako předchozí studie, velká čísla. Publikační zkreslení: Nic vážného.

5 Závažné nežádoucí účinky spojené s hypotenzí

6 Nedůslednost: Nic vážného. Nepřímot: Nic vážného. Impreciace: vážná. Pouze údaje z jedné studie, široké intervaly spolehlivosti. Publikační zkreslení: Nic vážného.

## Informace pro pacienty

### Doporučení č. 1

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pacienti s ischemickou CMP a/nebo TIA a s prokázaným PFO by měli být léčeni optimální terapií zahrnující protidestičkovou nebo antikoagulační terapii, pokud je tato indikována. <sup>21,22</sup>	⊕⊕⊕⊖	↑↑

### Doporučení č. 2

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů mladších 60 let, u kterých je PFO považováno za kauzální příčinu ischemického iktu a po vyloučení jiných příčin iCMP, je doporučeno provést perkutánní uzávěr PFO okludérem. <sup>23,24</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑↑

### Doporučení č. 3

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Všichni pacienti s akutní CMP by měli mít v prvních 48 hodinách od vzniku CMP pravidelně monitorován TK.	DPP	

### Doporučení č. 4

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s akutní CMP léčených intravenózní trombolýzou by měl být TK před léčbou a v prvních 24 hodinách po léčbě snížen pod 185/110 mmHg.	DPP	

### Doporučení č. 5

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s akutní ischemickou CMP (neléčených systémovou trombolýzou) a s TK > 220/120 mmHg by měl být TK během prvních 24 hodin opatrně snížen (nejvýše o 20 % za 24 hod).	DPP	

### Doporučení č. 6

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Intenzivní snížení TK v akutní fázi iCMP na cílovou hodnotu STK < 140 mmHg není doporučováno. <sup>33</sup>	⊕⊕⊕⊕	↓?



### Doporučení č. 7

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s akutním ICH by měl být TK akutně snížen na cílový STK < 140 mmHg a udržován nad 110 mmHg. <sup>34,35</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Doporučení č. 8

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Antihypertenziva, která pacient užíval před CMP, mohou být vysazena až do doby, kdy jsou pacienti neurologicky stabilní a kdy je možné bezpečně podávat léčbu. <sup>33</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Doporučení č. 9

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U všech pacientů po CMP nebo TIA s TK > 140/90 mmHg by měla být zahájena, nebo zintenzivněna dlouhodobá terapie krevního tlaku. <sup>37,38</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑↑

### Doporučení č. 10

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů po CMP nebo TIA je třeba zahájit, nebo zintenzivnit léčbu snižující TK ještě před propuštěním nebo brzy po TIA v případech, že není pacient přijat k hospitalizaci. <sup>37,38</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑↑

### Doporučení č. 11

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Jako terapie snižující krevní tlak je přijatelná kterákoli z následujících skupin léků: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonisté receptoru angiotenzinu II, blokátor kalciových kanálů, thiazidová diuretika. Betablokátory by neměly být používány jako antihypertenziva první volby, pokud pacient netrpí ischemickou chorobou srdeční. <sup>37,39</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑↑

### Doporučení č. 12

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Navrhujeme zahájit nebo zintenzivnit antihypertenzní léčby s cílem dosažení STK mezi 120–140 mmHg, a to za předpokladu, že nedojde k nežádoucím účinkům v důsledku nadměrného snížení TK.	DPP	

### Doporučení č. 13

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U pacientů s STK 120–140 mmHg, kteří dosud nejsou léčeni, je vhodné zahájit antihypertenzní léčbu, přičemž nejlepší jsou důkazy pro duální léčbu (ACEi/diuretikum). <sup>38,46,47</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Doporučení č. 14

Doporučení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Ideální dlouhodobá cílová hodnota TK není jednoznačně stanovena. Cíl STK < 130 mmHg může přinést větší benefit než STK < 140 mmHg, a to zejména u pacientů s CMP způsobenou postižením malých cév (za předpokladu, že nedochází k nežádoucím účinkům v důsledku nadměrného snížení TK). <sup>47,47</sup>	⊕⊕⊕⊕	↑?

## **Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení**

---

Na základě tohoto KDP by bylo vhodné vytvořit sadu klinických indikátorů pro klinický audit na národní úrovni v České republice.

Pro zvýšení kvality a bezpečnosti péče o pacienty po iCMP nebo TIA s PFO by bylo vhodné vytvořit regionální multidisciplinární skupiny složené z neurologů a kardiologů s příslušnou subspecializací.

## **Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením**

---

Poznámky autorů ke klinickým doporučením nejsou.

## **Doporučení pro další výzkum**

---

Doporučení nebyla vytvořena.

## **Další doplňující informace**

---

Doplňující informace nejsou.

## Seznam použité literatury a zdrojů

---

1. 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.* 2017;26(5):979-986. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.006
2. 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
3. Škorňa M, Neumann J, Peška S, Mikulík R. Management tranzitorní ischemické ataky a minor stroke. *Cesk Slov Neurol N.* 2016;(79):178-187.
4. Kalita Z. *Akutní Cévní Mozkové Příhody.* Maxdorf; 2006.
5. Lin B, Zhang Z, Mei Y, et al. Cumulative risk of stroke recurrence over the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2021;42(1):61-71. doi:10.1007/s10072-020-04797-5
6. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-Year Risk of First Recurrent Stroke and Disability After First-Ever Stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke.* 2004;35(3):731-735. doi:10.1161/01.STR.0000116183.50167.D9
7. 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
8. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Annals of Neurology.* 2005;58(5):688-697. doi:10.1002/ana.20617
9. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(1):1-5. doi:10.1159/000352050
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
11. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7):e364-e467. doi:10.1161/STR.0000000000000375
12. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006-2009. Studie Czech post-MONICA. *Cor et Vasa.* 2011;53(4-5):220-229. doi:10.33678/cor.2011.050
13. Kalita Z, Brabec P, Švancara J. Rizikový profil pacientů s prodělanou ischemickou cévní mozkovou příhodou – analýza dat z registru IKTA 2013. *Cesk Slov Neurol N.* 2013;3(76/109):343-349.

14. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665. doi:10.1136/bmj.b1665
15. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038
16. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-1041. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5
17. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
18. Klugar M, Klugarová J, Pokorná A, et al. Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP. Published online 2020. [https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-pro-vytvoreni-a-posuzovani-nove-vytvorenych-kdp\\_v2.1.pdf](https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-pro-vytvoreni-a-posuzovani-nove-vytvorenych-kdp_v2.1.pdf)
19. Schünemann H, Brozek J, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Version 3.2. Published online 2009.
20. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(7):619-625. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a08d59
21. Romoli M, Giannandrea D, Eusebi P, Cupini LM, Ricci S, Calabresi P. Aspirin or anticoagulation after cryptogenic stroke with patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2020;41(10):2819-2824. doi:10.1007/s10072-020-04388-4
22. Sagris D, Georgiopoulos G, Perlepe K, et al. Antithrombotic Treatment in Cryptogenic Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2019;50(11):3135-3140. doi:10.1161/STROKEAHA.119.026512
23. Turc G, Calvet D, Guérin P, et al. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(12):e008356. doi:10.1161/JAHA.117.008356
24. Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018;49(6):1541-1548. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018153
25. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1033-1042. doi:10.1056/NEJMoa1707404
26. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1011-1021. doi:10.1056/NEJMoa1705915

27. Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2335-2342. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.046
28. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1022-1032. doi:10.1056/NEJMoa1610057
29. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):907-917. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.023
30. 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
31. Stroke Foundation. National Stroke Audit – Acute Services Report 2019. Published online 2019.
32. Stroke Foundation. National Stroke Audit - Rehabilitation Services Report 2020. Published online 2020.
33. Bath PMW, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10):CD000039. doi:10.1002/14651858.CD000039.pub3
34. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1033-1043. doi:10.1056/NEJMoa1603460
35. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2014;83(17):1523-1529. doi:10.1212/WNL.0000000000000917
36. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2355-2365. doi:10.1056/NEJMoa1214609
37. Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD007858. doi:10.1002/14651858.CD007858.pub2
38. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957-967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
39. Mukete BN, Cassidy M, Ferdinand KC, Le Jemtel TH. Long-Term Anti-Hypertensive Therapy and Stroke Prevention: A Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15(4):243-257. doi:10.1007/s40256-015-0129-0
40. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24(6):1201-1208. doi:10.1097/01.hjh.0000226212.34055.86

41. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *The Lancet*. 2013;382(9891):507-515. doi:10.1016/S0140-6736(13)60852-1
42. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2016;34(4):613-622. doi:10.1097/HJH.0000000000000881
43. Smith MG, Neville AM, Middleton JC. Clinical and economic benefits of ramipril: an Australian analysis of the HOPE study. *Intern Med J*. 2003;33(9-10):414-419. doi:10.1046/j.1445-5994.2003.00455.x
44. Tavakoli M, Pumford N, Woodward M, et al. An economic evaluation of a perindopril-based blood pressure lowering regimen for patients who have suffered a cerebrovascular event. *Eur J Health Econ*. 2009;10(1):111-119. doi:10.1007/s10198-008-0108-3
45. Cadilhac DA, Carter R, Thrift AG, Dewey HM. Organized blood pressure control programs to prevent stroke in Australia: would they be cost-effective? *Stroke*. 2012;43(5):1370-1375. doi:10.1161/STROKEAHA.111.634949
46. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, et al. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension*. 2017;69(1):171-179. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08485
47. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, et al. Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on the Risk of Recurrent Stroke: A Randomized Clinical Trial and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(11):1309-1318. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2167
48. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(11):2741-2748. doi:10.1161/01.STR.0000092488.40085.15
49. Wang WT, You LK, Chiang CE, et al. Comparative Effectiveness of Blood Pressure-lowering Drugs in Patients who have Already Suffered From Stroke: Traditional and Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3302. doi:10.1097/MD.0000000000003302
50. Lakhan SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med*. 2009;2(1):30. doi:10.1186/1755-7682-2-30

## Přílohy

---

**Příloha A:** Hodnocení Clinical Guidelines for Stroke Management Australian Stroke Foundation standardizovaným Nástrojem pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (Líčeník et al., 2013).

**Příloha B:** Hodnocení vědecké validity klinických doporučených postupů (shoda mezi důkazy, interpretací a doporučeními) (Kliková et al., 2017)

**Příloha C:** Hodnocení Clinical Guidelines for Stroke Management Australian Stroke Foundation: Hodnotící tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013)

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



## Příloha A

**Hodnocení Clinical Guidelines for Stroke Management Australian Stroke Foundation standardizovaným Nástrojem pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) (Líčeník et al., 2013).**

Hodnotitelé:

1. doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D.
2. MUDr. Jiří Neumann
3. PhDr. Petra Búřilová, BBA
4. MUDr. Tomáš Nečas
5. MUDr. Mgr. Radim Líčeník, Ph.D.

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

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 5</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Celkem</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>105</b>

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
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 5</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Celkem</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>105</b>

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:

	Položk a 7	Položk a 8	Položk a 9	Položk a 10	Položk a 11	Položk a 12	Položk a 13	Položk a 14	Celke m
<b>Hodnotite I 1</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	<b>56</b>
<b>Hodnotite I 2</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	<b>56</b>
<b>Hodnotite I 3</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	<b>56</b>
<b>Hodnotite I 4</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	<b>56</b>
<b>Hodnotite I 5</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	<b>56</b>
<b>Celkem</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>280</b>

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
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 5</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Celkem</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>105</b>

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
<b>Hodnotitel 1</b>	7	6	6	7	<b>26</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	6	6	7	<b>26</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	6	6	7	<b>26</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	6	<b>27</b>
<b>Hodnotitel 5</b>	7	7	7	7	<b>28</b>
<b>Celkem</b>	<b>35</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>34</b>	<b>133</b>

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
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 5</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Celkem</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>70</b>

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: 100 %

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

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

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 adolopmentu pro používání v České republice.

## Příloha B

**Hodnocení Clinical Guidelines for Stroke Management Australian Stroke Foundation; Nástrojem k hodnocení vědecké validity klinických doporučených postupů (shoda mezi důkazy, interpretací a doporučeními), (Kliková et al., 2017).**

Klinická otázka	Doporučený postup ASF	
	Ano	Nevím
	Ne	
<b>Celkově vzato, důkazy byly validní</b>	•	○
Vzhledem k vyhledávací strategii je riziko, že byly opomenuty relevantní důkazy, nízké	•	○
Kritéria pro vyhledávání důkazů jsou explicitní	•	○
Prostředí a protokoly vybraných studií odpovídají zdravotní otázce	•	○
Výsledky byly klinicky silné (např. trvání celkového bezpříznakového přežití může být považováno za příliš slabý důkaz v porovnání s celkovým přežitím)	•	○
Kritéria použitá pro hodnocení kvality a validity vybraných studií jsou uvedena odpovídajícím způsobem (typ studií, metody randomizace, udržení pacientů ve skupinách atd.)	•	○
Riziko uvedení neobjektivních důkazů je nízké	•	○
Výsledky byly považovány za klinicky silné (např. trvání celkového bezpříznakového přežití může být považováno za příliš slabý důkaz v porovnání s celkovým přežitím)	•	○
Když byla prováděna metaanalýza, statistické analýzy byly odpovídající. Byla analyzována senzitivita a testována heterogenita.	•	○
<b>Koherence mezi důkazy a doporučeními</b>	•	○
Důkazy byly přímé. Pacienti a intervence ve studiích byli srovnatelní s těmi, na které byla zaměřena doporučení	•	○
Závěry byly podpořeny daty nebo analýzami; výsledky se shodovaly mezi studiemi. Pokud existoval nesoulad v datech, bylo provedeno a uvedeno posouzení	•	○
Závěry jsou klinicky relevantní. (Statistická významnost ne vždy znamená klinickou významnost)	•	○
Závěry vyvozené z dat ukazují na účinnost/neúčinnost intervence a doporučení je odpovídajícím způsobem napsáno	•	○
Existuje zdůvodnění pro doporučení/nedoporučení intervence i přesto, že důkazy jsou slabé	•	○
Hierarchie síly důkazů je odpovídajícím způsobem popsána	•	○
<b>Celkově vzato, vědecká kvalita tohoto doporučení nepředstavuje riziko neobjektivity</b>	•	○
Síla důkazů přisuzovaných doporučení je odpovídajícím způsobem popsána a zdůvodněna	•	○
Byla porovnána rizika s výhodami	•	○
	Komentáře	

## Příloha C

### Hodnocení Clinical Guidelines for Stroke Management Australian Stroke Foundation: Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013)

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

## Příloha D

### Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno:

Příjmení:

Tituly a akademické hodnosti:

Pracoviště:

Role v pracovní skupině:  autor  oponent  jiná (doplňte).....

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?<sup>1</sup>

ano (podrobnosti níže)

ne

Popis možného konfliktu zájmů:<sup>2</sup>

V.....

Dne..... Podpis.....

<sup>1</sup> Označte křížkem, pokud jste označili ano, je nezbytné uvést konkrétní potenciální konflikt zájmů (viz níže).

<sup>2</sup> Zde by měly být deklarovány a popsány veškeré současné nebo minulé afiliace a/nebo jiná účast a spolupráce s organizací či subjektem, který má zájem na výsledcích přípravy Klinického doporučeného postupu, jež by mohly vést ke skutečnému nebo potenciálnímu střetu zájmů a ovlivnění klíčových doporučení formulovaných v doporučeném postupu (včetně působení jako řešitel ve studiích využitých jako důkazy využitelné při vytváření doporučení v Klinickém doporučeném postupu). Měly by být deklarovány potenciální konflikty, i v případě, že jste si jisti, že váš úsudek a názory nejsou ovlivněny.