

Obsah:

Léčba akutní ischemické cévní mozkové příhody
- dokončení 1

Neuroprotektivní léčba u akutní ischemické mozkové
příhody 4

LÉČBA AKUTNÍ ISCHEMICKÉ CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY

Dokončení z č. 1/2006

Destičkový GP (glykoprotein) IIb/IIIa. Hlavním omezením použití i.v. trombolýzy je časově omezená možnost intervence a zvýšené riziko symptomatických ICH. Proto může být aktuální blokáda agregace destiček jednou z možností alternativní nebo doplňkové léčby i.v. nebo i.a. trombolýzy. U antagonisty destičkového GP IIb/IIIa (abciximab) byl prokázán významný přínos v prevenci ischemických komplikací po perkutánní koronární intervenci nebo v léčbě nestabilní anginy pectoris a představuje novou perspektivu i v léčbě akutní iCMP. V první studii byl abciximab (REOPRO) podáván do 24 hodin od vzniku iktu a mírně zlepšil výsledný neurologický stav bez zvýšení rizika velkých ICH^{1/}. V další studii AbESTT (Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial) bylo léčivo podáváno i.v. mezi 3-5 hodinami od vzniku iktu a post hoc analýza potvrdila průkazné zlepšení výsledného neurologického stavu a lepší denní funkční nezávislost proti placebo. Jeho účinnost byla vyšší než u rt-PA, farmakologické okno je delší a je bezpečnější^{10/}.

Hemodiluce byla výrazně preferovanou léčbou před více než 10 lety. Principem této léčby je dosažení zlepšení rMP v oblasti penumbry (tzv. ischemického polostínu - jde o oblast mozku, kde mozkové buňky jsou životaschopné, ale neschopné „vykonávat“ svoji funkci). Užíval se nízkomolekulární dextran, který rovněž inhibuje aktivované krevní destičky. Výhodnějším a bezpečným léčivem je hydroethylškrob, který příznivě ovlivňuje reologické vlastnosti krve a zvyšuje perfuzní tlak, zlepšuje transport a utilizaci kyslíku. I když analýza studií (Cochrane Review), kde byla léčba zahájena v průběhu 72 hodin od začátku iktu, nepotvrdila snížení úmrtnosti nebo zlepšení funkčního stavu, jde o léčbu bezpečnou a dle experimentálních studií prospěšnou, pokud je hemodiluce zahájena do 6 hodin od vzniku příznaků iktu^{1/}. Dle EUSI není v současnosti hemodiluce doporučována v léčbě akutního ischemického iktu (úroveň I)^{3/}.

Do skupiny jiná léčba patří hypotermie, která zmírňuje neurologické postižení u experimentálního iktu redukcí tvorby kyslíkových radikálů, supresí excitačních aminokyselin, stabilizací membrán a snížením stupně depolarizace. Sníží také tvorbu mozkového edému. Tento efekt je pozorovatelný, pokud je hypotermie užitá do 60 min. od začátku příhody^{1/}.

Významnou kapitolou je léčba **cerebrální komplikace** iktu, kterou je ischemický edém mozku. Způsobuje vzestup intrakraniálního tlaku (ICP), začíná se vyvíjet v prvních hodinách iktu, maxima dosahuje 3.-4. den. U velkých iktů při okluzi a cerebri media se může vyvinout maligní edém s vysokou mortalitou. Základní léčebná opatření^{1,3/} proti nežádoucímu zvyšování ICP jsou uvedena v tab. 4. Další možností je chirurgická dekomprese a evakuace velkého hemisferálního infarktu u mladších nemocných za předpokladu záchrany života s takovým reziduálním neurologickým deficitem, který umožní nezávislý život. Provádí

se také ventrikulostomie nebo chirurgická dekomprese a evakuace velkého mozečkového infarktu, který komprimuje mozkový kmen^{3/}. Přesto podle Cochrane Review^{8/} neposkytly randomizované studie dostatečné důkazy, které by podporovaly použití dekompresní operace v léčbě mozkového edému u akutní iCMP^{13/}.

Tabulka 4. Opatření proti zvyšování nitrolebního tlaku (podle^{1,3/})

- zvýšená poloha hlavy, kdy úhel je 15 až 30° proti horizontální poloze
- zabránění komprese jugulární žíly, normalizace tělesné teploty, odstranění algických stimulů
- osmoterapie u pacientů s projevy zvýšeného ICP včetně rozvoje herniačních syndromů
- nepodávat roztoky glukosy nebo hypotonické roztoky
- intubace k dosažení normoventilace a optimální oxygenace

Závěr

V současné době je hlavní uznávanou léčebnou metodou akutní fáze ischemického iktu, přes uvedené problémy, i.v. trombolýza s rt-PA. Probíhající klinické studie mají ověřit další možnosti léčby ischemického iktu. Je ale nerealné, že bude vyvinut jediný lék pro léčbu iktu. Budoucností je kombinovaná léčba, která prodlouží terapeutické okno a umožní bezpečnější rekanalizaci a rychlou reperfuzi ischemického ložiska s jeho ochranou a zaváděním nových dostupných diagnostických možností, které umožní stanovit dobu farmakologického okna pro každého jedince^{1/}. V současné době se ověřují další možnosti léčby iCMP, které mají prodloužit terapeutické okno, mají být účinnější a mají mít bezpečnější profil. Je to dříve zmíněný abciximab, kdy závěry poslední studie jsou ověřovány ve velké studii III. fáze (AbESTT-II) a uvedené perspektivní trombolitikum desmoteplasa^{10/}. Zcela nová je informace, že FDA koncem srpna 2004 schválila pro léčbu iCMP nový intraluminární katetr. Jde o retrakční katetr pro odstranění trombu nebo embolu z intra- i extrakraniálního cévního řečiště a představuje alternativní léčbu trombolýzy. Pro přesvědčivé výsledky, kdy při léčbě do 8 hodin bylo dosaženo 51% rekanalizace a 53 % nemocných se plně upravilo nebo bylo funkční postižení nezávažné, je tato metoda zaváděna do praxe amerických nemocnic.

Literatura

1. Kalita Z. Management akutní ischemické cévní mozkové příhody. Remedica 2001, 11: 385-400.
2. Warach S, Baron J-C. Neuroimaging. Stroke 2004, 35: 351-3.
3. The European Stroke Initiative Executive Committee and The EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. Cerebrovasc Dis 2003, 16: 311-37.

4. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003, 34: 1056-83.
5. Lo EH, Broderick JP, Moskowitz MA. tPA and protelolysis in the neurovascular unit. *Stroke* 2004, 35: 354-6.
6. Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitzman D, Chaturvedi S, Johnston KC, Starkman S, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Levine SR, Saver JL. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute stroke. Report of the Point Stroke Guideline Development Committee of American Stroke Association (Division of the American Heart Association). *Neurology* 2002, 59: 13-22.
7. Moonis M, Fischer M. Considering the role of heparin and low-molecular-weight heparins in acute ischemic stroke. *Stroke* 2002, 33: 1927-33.
8. Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke (Cochrane Review). *Stroke* 2002, 33: 1925-6.
9. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA. *Lancet* 2004, 363: 768-74.
10. Fischer M, Davalos A. Emerging therapies for cerebrovascular disorders. *Stroke* 2004, 35: 367-9.
11. Kalita Z. Hypertenze a cévní mozková příhoda – pohled neurologa. *Neurologie pro praxi* 2004, 5: 160-2.
12. Kassem-Moussa H, Graffagnino C. Nonocclusion and spontaneous recanalization rates in acute ischemic stroke. A review of cerebral angiography studies. *Arch Neurol* 2002, 59: 1870-3.
13. Morley NCD, Berge E, Cruz-Flores S, Whittle IR. Surgical decompression for cerebral edema in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003, 34: 1337.
14. The 2002 Karolinska Stroke Update Consensus Statements. In Wahlgren NG, Ahmed N, Hardemark H-G (eds). Update on stroke therapy 2002-2003. Karolinska Stroke Update 2003, Stockholm, s.21-41.
15. Becker KJ, Brott TG: Approval of the Merci clot retriever. A critical view. *Stroke* 2005, 36: 400-3.

NEUROPROTEKTIVNÍ LÉČBA U AKUTNÍ ISCHEMICKÉ MOZKOVÉ PŘÍHODY

Článek navazuje na předchozí sdělení Léčba akutní ischemické cévní mozkové příhody.

Samostatnou kapitolou specifické léčby akutní ischemické cévní mozkové příhody (iCMP, iktus) je neuroprotektce. Blokáda cévní cirkulace v mozku vede k přechodné nebo trvalé ložiskové ischemii s rozvojem patofyziologických procesů, které vedou k přeměně ischemie v nekrózu, infarkt. Hlavními patogenními mechanismy ischemické kaskády jsou excitotoxicita (s rozvojem od desítek minut do 1-2 hodin od vzniku příhody), zánět (rozvoj po hodinách až dnech) a apoptóza (s maximem rozvoje po dnech až týdnech). Při mozkové ischemii je tak několik možných cílů neuroprotektce. Je to ovlivnění metabolické ischemické kaskády, redukce zánětu, endogenní neuroprotektce a iktem indukované imunodeprese.

První skupina neuroprotektiv má ovlivňovat a zabránit progresi ischemické kaskády a zvýšit šanci na přežití neuronů a gliových buněk v zóně ischemického polostínu. Inhibují zejména excitační aminokyseliny, hlavně glutamát, a zabraňují masivnímu vstupu kalcia do buňky v oblasti ischemie. V ischemickém ložisku jsou přítomny známky zánětu; zánětlivé mediátory a indukce zánětu poškozuje ischemickou tkáň a je prokázáno, že protizánětlivá léčba u experimentálního iktu působí protektivně. Na druhé straně musí být protizánětlivá strategie vybírána uvážlivě, protože zánět je i přirozeným ochranným procesem. Např. při fokální mozkové ischemii mozkové buňky produkují angiogenní peptidy, které stimulují angiogenezi spojenou se zvýšením počtu makrofágů, podporují infiltraci makrofágů a odstranění nekrotické tkáně^{1/}. U experimentální ischemie bylo zjištěno, že netoxické stimuly aktivující mozek mohou redukovat poškození způsobené ischemií (navození tzv. ischemické tolerance nebo předpokladu ischemie). Bylo to prokázáno i u lidského mozku a endogenní neuroprotektce tak může být jednou z dalších možností neuroprotektivní strategie^{2/}.

Úmrtí u většiny pacientů s iktem (23-65 %) jsou způsobena infekcí, hlavně pneumonií a uroinfekcí. Iktus indukuje imunodeficienci; tento fenomén byl prokázán u experimentálního modelu fokální ischemie a podporuje možnost vzniku bakteriální infekce. Zjistila se deprese buněčné imunity, poškození přirozených zabíječů a odpovědi T buněk a zejména se snížila tvorba interferonu gama^{3/}. Ovlivnění této imunodeficience může být rovněž významným cílem neuroprotektce.

Základním předpokladem neuroprotektivního působení je zachování zbytkového krevního proudu v ischemickém ložisku,

který umožní dodávku léku do této oblasti. Bylo testováno více než 50 různých léků s neuroprotektivním účinkem; u experimentálního modelu iktu jich byla řada úspěšná a vedla k výraznému zmenšení rozsahu infarktu. Neuroprotektivní terapie se stále pokládá za léčbu budoucnosti a za „svatý grál“ léčby akutního iktu^{4/}.

Přehled hlavních testovaných neuroprotektivních látek

Antagonisté kalciového kanálu: nimodipin

Modulace presynaptického uvolňování excitačních aminokyselin

- Modulace Na kanálu: sibatrigin, fosfenytoin
- Agonisté GABA: klomethiazol, piracetam, diazepam, některá antiepileptika
- Antagonisté NMDA receptoru: dextrophan, aptiganel, glycine, magnesium sulfát

Postsynaptická inhibice glutamát indukované excitotoxicity: lubeluzol

Ostatní: tirilazad mesylat, ebselen, statiny, cerebrolysin, enlimomab, růstové faktory, repinotan, citicolin, hyperbarická oxygenace.

1. Antagonisté kalciového kanálu

Protože masivní intracelulární vstup kalcia vede k buněčné smrti, studovaly se léky, které tlumí napětově regulované a receptorově řízené kalciové kanály. Tito antagonisté kalciového kanálu byly prvními léky, které se zkoušely v neuroprotektce iktu. Nejvíce studovanou látkou byl nimodipin, typický blokátor L-typu kalciového kanálu. Meta-analýza 9 hlavních studií s nimodipinem zahrnujících celkem 3719 pacientů zjistila zlepšení výsledného funkčního stavu jen u pacientů léčených do 12 hodin od vzniku iktu při perorálním (p.o.) podávání 30 mg nimodipinu po 6 hodinách^{4,5/}. Intravenózní (i.v.) podání nimodipinu v dávce 2 mg/hod. ve studii INWEST (Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial) vedlo naopak ke zvýšení mortality, která přímo korelovala se snížením diastolického TK (o 20 % a více), které bylo spojeno s i.v. podáním vysokých dávek nimodipinu. Další studie, která testovala závěr výše uvedené meta-analýzy, studie VENUS (Very Early Nimodipine Use in Stroke), nepotvrdila původní hodnocení a p.o. léčba 30 mg nimodipinu podávaného 4x denně zahájena do 6 hodin od vzniku iktu nemá ve srovnání s placebem žád-

ný význam^{4/}. Nimodipin tak zůstává standardní léčbou jen pro prevenci arteriálních spasmů, a tím pro prevenci odloženého ischemického neurologického deficitu po subarachnoidálním krvácení.

2. Modulátory excitačních aminokyselin

Je to skupina látek, která u experimentálního modelu iktu přesvědčivě redukuje rozsah infarktu a podle místa účinku v ischemické kaskádě se dělí na 2 skupiny.

2.1. Látky inhibující presynaptické uvolnění glutamátu

Modulátory sodíkového (Na) kanálu

Antagonisté glutamátových receptorů alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionátového typu (AMPA) zabráňují jejich bloádou vstupu sodíku do buňky. Působí proti buněčné depolarizaci a následnému masivnímu vstupu kalcia do buňky. V experimentu u fokální mozkové ischemie byly velmi účinné, ale výskyt závažných nežádoucích účinků, kterými byla nefrotoxicita (NBQX) a útlum (ZK200775), ukončil další klinické zkoušení^{5/}. V současnosti je zkoušena bezpečnost a neuroprotektivní přínos YM872 (blokátor glutamátu a antagonist AMPA receptoru) ve studii ARTIST MRI (AMPA Receptor Antagonist Treatment in Ischemic Stroke) u pacientů s možností podání do 6 hodin, u kterých byl na difúzně-perfúzním váženém zobrazení magnetické rezonance mozku (MRI) mismatch 20 % a více. Současně probíhá studie ARTIST+, kde je YM872 podáván do 3 hodin v kombinaci s i.v. trombolýzou aktivátorem tkáňového plazminogenu (tPA)^{6/}. *Sibatrigin* je látkou velmi příbuznou s antiepileptikem lamotriginem, která interakcí s Na kanálem inhibuje presynaptické vyprávení glutamátu z hypoxických depolarizovaných neuronů. I když byl sibatrigin účinný v experimentálním modelu iktu, pro velké nežádoucí účinky, zejména vizuální halucinace, byla klinická studie ukončena 2. fází^{1/}. *Fosfentyoin*, běžně užívané antikonvulzivum, má prokázané neuroprotektivní vlastnosti u zvířecího modelu iktu, 2. fáze klinických studií prokázala jeho bezpečnost a probíhá 3. fáze klinických testů.

Agonisté GABA (gamaaminomáselné kyseliny)

GABA je hlavním inhibičním neurotransmiterem v CNS u savců. Z této skupiny byl klinicky zkoušen *klomethiazol*, který je agonistou receptoru GABA a jeho protektivní účinek byl prokázán u opic s tranzitorní mozkovou ischemií. Po 3. fázi studie CLASS (Clomethiazole Acute Stroke Study) s léčbou 75 mg/kg klomethiazolu nebo placebo podávaného do 12 hodin od začátku iktu nebylo při hodnocení celého souboru pacientů zjištěno průkazné zlepšení funkčního stavu. Dodatečná analýza ale prokázala u podskupiny s velkými nebo kortikálními ikty signifikantní (37%) zlepšení výsledného neurologického nálezu. Proto proběhla nová studie zaměřená na tuto podskupinu. Lék byl aplikován do 12 hodin po začátku iktu a studie nakonec nepotvrdila účinek klomethiazolu ani u nemocných s velkým ischemickým iktem (studie CLASS-I)^{4/}. Byla prokázána bezpečnost klomethiazolu i u hemoragických iktů a v USA a Kanadě probíhá studie (CLASS-H), která má zjistit prospěšnost klomethiazolu v této indikaci. *Piracetam* je odvozen od neurotransmiteru GABA. Jeho účinek je dán vazbou piracetamu na polární části fosfolipidů buněčné membrány s indukci nové organizace lipidových molekul. Obnovuje integritu buněčné membrány a její fluiditu, a tak normalizuje buněčnou membránu. Působí nejen na neurony, kde obnovuje jejich funkce a zlepšuje metabolismus mitochondrií, ale i na buňky vaskulárního systému (červené krvinky, destičky, endotelie). Jeho neuroprotektivní vlastnosti s příznivým hemorheologickým a protideštičkovým efektem byly ověřovány i v léčbě akutního iktu. V multicentrické studii PASS (Piracetam Acute Stroke Study)

byl podáván piracetam do 12 hodin od vzniku příhody a nebyl potvrzen jeho příznivý vliv na průběh iktu a mortalitu. Dodatečnou analýzou studie se prokázal pozitivní účinek piracetamu na průběh iktu se středním až těžkým neurologickým deficitem, pokud byl piracetam podáván do 7 hodin^{4/}. Proto od r. 1998 probíhala studie PASS II, která testovala piracetam (bolus 12 g i.v. následovaný podáváním 12 g/den po dobu 4 týdnů s pokračující dávkou 4,8 g/den per os do 3 měsíců) podávaný do 7 hodin od manifestace iktu proti placebo u pacientů s fatickou poruchou. Studie byla ukončena v r. 2001^{4,6/} a nepotvrdila předpokládanou účinnost. *Oxid dusnatý (NO)* má klíčovou úlohu ve smrti neuronů a oddálení působení NO prodlouží terapeutické okno. Bylo zjištěno, že *diazepam* je gabaergním agonistou, který inhibuje tvorbu neuronální NO syntetázy (NOS) a má tak neuroprotektivní vlastnosti. V r. 2002 byla zahájena evropská studie EGASIS (Early GABA-ergic Activation Study in Stroke) s diazepamem, která byla předčasně ukončena v říjnu 2003 pro expiraci studijních léků. Konečná analýza dat nebyla zveřejněna^{6,7/}. Další možností neuroprotektce je aktivace receptorů GABA_A a GABA_B antiepileptickými léky, které zvyšují GABA-ergní transmisí inhibicí GABA transportu (*tiagabin*), anebo ireverzibilní inhibicí GABA transaminázy (*vigabatrin*). V experimentu byl prokázán jejich neuroprotektivní efekt v podmínkách ischemie^{8,9/}. Stejný účinek byl prokázán v experimentu i u *topiramátu* a *lamotriginu*^{9/}.

Jednou z posledních studií je severoamerická studie s i.v. podáváním ONO-2506. Je to neuroprotektivní látka modulující rozšíření kapacity glutamátových transportérů a expresi GABA receptorů a dalších astrocytových faktorů. Studie má prokázat účinnost této léčby podané do 6 hodin^{6/}.

Antagonisté NMDA (N-metyl-D-aspartátového) receptoru

Dextrophan je velmi účinným nekompetitivním antagonistou NMDA receptorů, ale ve studii bezpečnosti bylo zjištěno mnoho nežádoucích účinků, zejména halucinace a agitovanost. *Aptiganel* (*cerestat*) je dalším nekompetitivním antagonistou NMDA receptorů s řadou nežádoucích účinků v oblasti gastrointestinální i psychické, zvyšuje také krevní tlak. *Glycin* (GV 150526) je nový silný antagonist glycinové pozice na NMDA receptoru, který byl testován v studiích GAIN a GAIN II (Glycine Antagonist in Neuroprotection) v Evropě a Americe. Jeho prospěšnost a bezpečnost byla rovněž zkoušena v malé studii u ischemického iktu v povodí a. carotis interna se sublinguálním podáním glycinu v dávce 1,0-2,0 g/den. Byla zjištěna bezpečnost léčby a zlepšení klinického stavu^{4/}. Toto zjištění bude vyžadovat ověření v další početnější studii. Do této skupiny patří i *magnesium sulfát*. Snášenlivost jeho i.v. podávání byla testována u infarktu myokardu a byl dobře tolerován. V experimentu bylo zjištěno, že nemoduluje jenom funkce NMDA receptorů a nepůsobí jen inhibičně na uvolňování excitačních aminokyselin, ale působí také jako antagonist kalcia bloádou kalciových kanálů, má mírný účinek vazodilatační a protideštičkový^{4/}. Po pilotních studiích byl zkoušen ve studii IMAGES (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke Trial), která probíhala od r. 1996 a byla ukončena v r. 2002 a nepotvrdila účinnost této léčby. Na tuto studii navazovala studie MR IMAGES, která zjišťovala redukcii velikosti infarktu a jeho růstu po i.v. aplikaci magnesia do 12 hodin od vzniku a v první polovině r. 2004 byl ukončen nábor do další studie, která má trvat 3,5 roku. Je to studie FAST-MAG (Field Administration of Stroke Therapy – Magnesium Phase III Trial), kdy se magnesium sulfát podává i.v. do 12 hodin po začátku iktu^{6/}. U 70 % bylo podáno 4 g úvodní dávky v přednemocniční fázi, na které navazovalo podání 16 g/24 hod. Tato léčba byla bezpečná a tato strategie umožňuje akutní neurop-

rotekci^{10/}.

2.2. Látky působící postsynaptickou inhibici glutamátem indukované neuronální aktivity

Lubeluzol jako blokátor sodíku zabraňuje uvolňování presynaptického glutamátu a redukuje postsynaptickou excitotoxicitu. Zabraňuje také glutamátem zprostředkované zvýšení produkce NO inhibicí NOS aktivity. Experimentální studie prokázaly neuroprotektivní efekt po fokální mozkové ischemii. Ukončené dvě velké klinické multicentrické a placebem kontrolované studie (jedna v Severní Americe, druhá australsko-evropská) v letech 1997 a 1998 prokázaly sice dobrou snášenlivost (až na občasný výskyt přechodných EKG změn – prodloužení úseku QT), ale žádný průkazný efekt. V americké studii bylo prokázáno signifikantní zvýšení počtu pacientů s plnou soběstačností, nebo byla soběstačnost málo omezena. Meta-analýza potvrdila tento efekt u lehčích iktů, nikoli u těžkých, a následující třetí studie (LUB-INT-3) prokázala jen asi 7% funkční zlepšení v aktivně léčené skupině. Výsledek byl negativní a další klinické zkoušení bylo zastaveno^{4,5/}.

3. Jiné léky s neuroprotektivními účinky

Zametači volných kyslíkových radikálů

21-aminosteroid *tirilazad mesylat* má antioxidační efekt a je zametačem volných kyslíkových radikálů. Jeho klinický přínos byl zkoušen v 6 studiích s ischemickým iktem. Studie neprokázaly signifikantní zlepšení a snížení mortality (např. hlavní studie RANTASS – Randomized Trial of Tirilazad Mesylate in Patients With Acute Stroke), studie TESS II (Tirilazad European Australian Study) dokonce zjistila vzestup 10denní mortality proti placebu a časné zahájení léčby neovlivnilo ani velikost infarktu^{4/}. Byly zkoušeny selektivní blokátory indukované NOS (iNOS), jako jsou aminoguanidy a jiná antioxidancia, včetně látky obsahující selen – *ebesen*. Ten inhibicí glutathion peroxidázy inhibuje peroxidaci membránových fosfolipidů a tím následnou degrační kaskádu kyseliny arachidonové. V pilotní studii byl *ebesen* p.o. dobře snášen, signifikantně zlepšil výsledný neurologický stav a redukoval rozsah infarktu. Průkazně zlepšil výsledný stav ve srovnání s placebem pouze za měsíc (nikoli za 3 měsíce), a to jenom u skupiny léčené do 24 hodin^{11/}, a zejména u podskupiny léčené do 6 hodin od začátku iktu^{5/}. V září 2002 byl ukončen nábor pacientů s kortikálními syndromy do III. fáze studie s *ebesenem* se zahájením léčby do 24 hodin od začátku příznaků. Studie byla ukončena koncem roku 2004 a vyhodnocuje se^{6/}. Pro podobné účinky jsou zkoušeny i inhibitory 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl (HMG)-koenzymu A (CoA)

reduktázy (*statiny*). Regulací endoteliální NOS v experimentu zmenšují velikost infarktu (o 30 %), inhibují cytokiny (interleukin - IL-1 beta, tumor nekrotizující faktor alfa) a mohou snižovat oxidaci lipoproteinů, a tak zmírňovat poškození oxidačním stresem^{5/}. Uvedené cytokiny mají klíčovou roli v dalším průběhu ischemie, zprostředkují excitotoxicitu aktivací NMDA receptorů a aktivují adhezivní molekuly endotelu a jejich cílená inhibice může být prospěšná^{5/}.

Cerebrolysin je preparát složený z biologicky aktivních peptidů s nízkou molekulární hmotností a volných aminokyselin a připravuje se enzymatickým štěpením proteinů z mozku prasat. Má neuroprotektivní účinky, v experimentu redukuje oblast ischemie, stabilizuje mikrocirkulaci, pozitivně ovlivňuje průnik a utilizaci glukosy a porušený oxidativní metabolismus v mozku. Snižuje koncentraci laktátu v mozku a inhibuje edém. V dávce 50 ml i.v. po dobu 20 dnů byl zkoušen u akutního iktu s průkazem zlepšení motorických funkcí a aktivity denního života a zlepšoval i výsledky rehabilitace po iktu^{4/}.

Enlimomab (anti-ICAM-1) je monoklonální protilátka, která byla testována ve studii s podáváním do 6 hodin i.v. cestou. Podstatou této léčby je zabránění adheze aktivovaných leukocytů na cévní stěnu v ischemickém ložisku, kde způsobují mechanickou překážku v arteriolách se zhoršením krevního průtoku a vyvolávají lokální zánětlivou reakci uvolňováním IL-1. Nejříve byla testována bezpečnost této léčby, ale studie ověřující její účinnost vyzněla nepříznivě^{4/}. Léčená skupina dostávala i.v. 160 mg první den a další 4 dny 40 mg. Terapeutické okno bylo 6 hodin. Proti skupině s placebem došlo ke zvýšení mortality a zhoršení funkčního stavu. Hlavním závažným nežádoucím účinkem bylo zjištění, že *enlimomab* podporuje vznik horečky, výskyt infekcí a pneumonie^{5/} a je možné, že *enlimomab* narušuje „regenerační proces“ tím, že působí proti procesům lokální zánětlivé reakce po iktu a zejména proti adhezi leukocytů na endotel v místě poškození^{4/}.

Z dalších potenciálních neuroprotektivů byly zkoušeny *růstové faktory* (bazický fibroblastický růstový faktor, neurotrofinní růstový faktor, insulin-like růstový faktor, osteogenní protein-1). Jde o polypeptidy, které nemají jen neuroprotektivní účinek, ale také mají regenerační a proliferační vlastnosti. Působí proti excitotoxicitě, zlepšují krevní tok v mozku, redukují apoptózu a u zvířecího modelu zmenšovali objem infarktu o 35-50 %. I když druhá fáze studií prokázala dobrý bezpečnostní profil podávaného léku (bazický fibroblastický růstový faktor), 3. fáze studie byla zastavena^{5/}.

Dokončení v příštím čísle FI.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovního (100,- Kč). Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jan Petrářek, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, CSc., VFN; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lye, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; Doc. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské adrese SÚKL (www.sukl.cz).



ISSN 1211 - 0647
MK ČR E 7101