

# Terapie akutní fáze a sekundární prevence ischemického iktu a tranzitorní ischemické ataky – změny po publikaci doporučení ESO 2008 a 2009

doc. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Nejvýznamnější změny v Doporučení managementu ischemické cévní mozkové příhody a TIA (ESO 2008–2009) zahrnují změny v terapii antiagregační (preferenci podávání kombinace ASA a dipyridamolu nebo samotného klopidogrelu před podáváním samotné ASA), trombolytické (prodloužení terapeutického okna IVT na 4,5 h, zavedení intraarteriální léčby jako možnosti volby u akutní okluze ACM do 6 h, možnost léčby akutní okluze bazilární tepny pomocí IAT i IVT i po 3 h od rozvoje příznaků), chirurgické (doporučení provést CEA co nejdříve, nejlépe během 2 týdnů po poslední ischemické příhodě a doporučení chirurgické dekompresní terapie u pacientů ve věku do 60 let s rozvíjejícím se maligním infarktem ACM během 48 h od rozvoje symptomů) a endovaskulární (možnost zvážení endovaskulární léčby u pacientů se symptomatickou intrakraniální stenózou).

**Klíčová slova:** ischemický iktus, tranzitorní ischemická ataka, terapie akutní fáze, sekundární prevence.

## Therapy of acute phase and secondary prevention of ischaemic stroke and transient ischaemic attack – changes after the publication of the ESO 2008 and 2009 guidelines

The most important changes in the Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack (ESO 2008–2009) include changes in antiplatelet (preferential administration of ASA and dipyridamole or clopidogrel alone rather than administration of ASA alone), thrombolytic (prolongation of IVT time window to 4.5 h, implementation of intra-arterial treatment as an option in acute MCA occlusion within 6 h, treatment options of acute basilar artery occlusion using IAT or IVT even after 3 h since symptom onset), surgical (recommendation to perform the CEA as soon as possible, ideally within 2 weeks after the last ischaemic event and recommendation of surgical decompressive therapy in patients up to 60 years of age with evolving malignant MCA infarcts within 48 h after symptom onset) and endovascular (option to consider endovascular treatment in patients with symptomatic intracranial stenosis) therapy.

**Key words:** ischaemic stroke, transient ischaemic attack, therapy of acute phase, secondary prevention.

Neurol. pro praxi 2009; 10(5): 300–304

### Seznam zkratk

ACM – arteria cerebri media

ASA – acetylsalicylová kyselina

CEA – karotická endarterektomie

DECIMAL – decompressive craniectomy in malignant MCA infarcts

DESTINY – decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the MCA

DM – diabetes mellitus

ECASS III – European Cooperative Acute Stroke Study III

EKG – elektrokardiogram

ESO – European Stroke Organisation

EUSI – European Stroke Initiative

FS – fibrilace síní

HAMLET – hemicraniectomy after MCA infarction with life-threatening edema trial

IAT – intraarteriální trombolýza

IM – infarkt myokardu

INR – international normalized ratio

IVT – intravenózní trombolýza

mRS – modified Rankin scale (modifikovaná Rankinova škála)

NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

NNT – number needed to treat

PFO – patentní foramen ovale

rtPA – rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu

SITS – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke

SPC – summary of the product characteristics (souhrnné údaje o přípravku)

TIA – tranzitorní ischemická ataka

TK – tlak krve

ně španělštiny, portugalského, italštiny, němčiny, řečtiny, turečtiny, litevštiny, polštiny, ruštiny, ale i mandarínské čínštiny. První aktualizace těchto doporučení byla publikována v roce 2003. ESO na jaře roku 2008 vydala novou aktualizovanou verzi doporučení managementu ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky (The European Stroke Organisation Executive Committee and the ESO Writing Committee, 2008), přičemž k další aktualizaci došlo na konci ledna letošního roku (Update Guidelines January 2009 New Elements). Cílem sdělení je seznámit čtenáře s hlavními změnami, které se v uvedených aktualizacích objevily.

### Úvod

Na konci roku 2007 byla založena Evropská iktová organizace (European Stroke Organisation), která sjednotila aktivity dřívějších European Stroke Initiative a European Stroke Council. Právě EUSI vydala svá první doporučení managementu cévní mozkové příhody již v roce 2000 a tato doporučení byla následně přeložena do řady jazyků včetně

### Odeslání a převoz pacienta

V této oblasti je nově zdůrazněno doporučení vzdělávat dispečery a posádky sanitních vozů v rozpoznání iktu pomocí jednoduchých postupů, například testu Tvář – ruka – řeč, dále přijetí pacienta cestou urgentního příjmu s okamžitým provedením klinických, laboratorních a neurozobrazovacích vyšetření, stanovením přesné

diagnózy s rozhodnutím o dalším terapeutickém postupu a podáním příslušné léčby. Nově se objevilo doporučení zvážit přepravu pacientů ze vzdálených a venkovských oblastí vrtulníkem a také využití telemedicíny v těchto oblastech s cílem dosažení zlepšení dostupnosti léčby. Také u pacientů s podezřením na TIA je doporučena jejich bezodkladná přeprava do zdravotnických zařízení disponujících iktovou jednotkou či iktovým týmem, ve kterých může být zajištěno vyšetření specialistou a okamžité zahájení léčby.

### Management akutní péče, iktové jednotky a iktové systémy

Pro pacienty s akutním iktem je doporučeno zorganizovat systém přednemocniční a nemocniční péče, dále je doporučeno rozvíjení klinické sítě, včetně telemedicíny, k rozšíření přístupu k vyspělé péči o ikty zajištěné specialisty.

### Další diagnostické testy

U všech pacientů s iktem či TIA je doporučeno také kontinuální monitorování EKG, u pacientů po ischemickém iktu a TIA, kteří se k lékům dostaví až po akutním období nemoci, je doporučeno v případě podezření na srdeční arytmiu, nebo pokud není nalezena jiná příčina iktu/TIA, provedení 24hodinového Holterova monitorování EKG. U vybraných pacientů je pak doporučena echokardiografie.

### Primární prevence

#### Management vaskulárních rizikových faktorů

Došlo ke zpřísnění limitu TK, který má být dosažen u diabetiků, a to na hodnoty pod 130/80 mm Hg. Za normální TK je pak považována hodnota 120/80 mm Hg. Léčba TK u diabetiků má, pokud možno, zahrnovat inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotenzinových receptorů. Hypercholesterolemie (s hladinou LDL-cholesterolu > 3,9 mmol/l) má být ovlivňována úpravou životního stylu a statinem. V primární prevenci iktu nejsou doporučeny doplňky vitamínů – antioxidantů.

#### Antitrombotická terapie

U žen ve věku  $\geq 45$  let, u kterých není zvýšené riziko intracerebrální hemoragie a které mají dobrou gastrointestinální toleranci, je doporučena nízká dávka ASA, i když její účinnost je nízká. U osob s nevalvulární FS došlo při zvažování různých druhů terapie k posunutí věkové hranice z 60 na 65 let. Nyní může být těmto pacientům

mladším 65 let, u kterých nejsou přítomny vaskulární rizikové faktory, doporučena ASA, pacientům ve věku 65–75 let (opět bez přítomnosti vaskulárních rizikových faktorů) buď ASA nebo perorální antikoagulace (INR 2,0–3,0) a pacientům ve věku nad 75 let nebo mladším pacientům s přítomností rizikových faktorů (jako jsou arteriální hypertenze, dysfunkce levé komory nebo DM) antikoagulace (INR 2,0–3,0) – samozřejmě za podmínky, že nejsou kontraindikace.

#### Karotická endarterektomie a angioplastika

Je zdůrazněno, aby v případě indikace CEA u asymptomatických osob s významnou karotickou stenózou (dle NASCET 60–99%), u kterých je vysoké riziko iktu, tyto osoby užívaly ASA před a po CEA.

#### Sekundární prevence

##### Optimální management vaskulárních rizikových faktorů

Je doporučeno ovlivnění DM úpravou životního stylu a individualizovanou farmakoterapií, přičemž u pacientů s DM 2. typu, kteří nevyžadují inzulin, je po iktu doporučena léčba pioglitazonem\*. Toto doporučení vychází z výsledků prospektivní, dvojitě zaslepené studie PROactive, ve které byli diabetici 2. typu s anamnézou makrovaskulárního postižení randomizováni na léčbu pioglitazonem nebo placebem. V této studii byl u pacientů s předcházejícím iktem přítomen trend ve prospěch pioglitazonu pro kombinovaný cíl smrt + významná vaskulární příhoda (HR 0,78; 95 % CI 0,60–1,02;  $p = 0,067$ ). V sekundární analýze pioglitazon snížil výskyt fatálních nebo nefatálních iktů (HR 0,53; 95 % CI 0,34–0,85;  $p = 0,0085$ ) a kardiovaskulární smrti, nefatálního IM nebo nefatálního iktu (HR 0,72; 95 % CI 0,52–1,00;  $p = 0,0467$ ) (Wilcox et al., 2007).

Také v oblasti sekundární prevence jsou doporučeny (stejně jako u prevence primární) zákaz nadměrné konzumace alkoholu, pravidelná fyzická aktivita, dieta s omezením soli a nasycených tuků, bohatá na ovoce, zeleninu a vlákninu a jedincům s vyšší hodnotou body mass indexu redukční dieta. Stejně jako v primární prevenci pak nejsou doporučeny doplňky vitamínů – antioxidantů.

Je také doporučeno, aby poruchy dýchání ve spánku jako obstrukční spánková apnoea byly léčeny s využitím dýchání s kontinuálním pozitivním tlakem v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure breathing), a také aby byl u pacientů s kryptogenním iktem

a vysoce rizikovým PFO zvážen jeho endovaskulární uzávěr.

#### Antitrombotická terapie

Významná změna nastala v doporučeních antiagregační terapie. V současné době má být, pokud možno, podávána kombinace ASA a dipyridamolu nebo samotný klopidogrel. Toto doporučení vychází z poznatku, že kombinace ASA (38–300 mg/den) a dipyridamolu (200 mg s prodlouženým uvolňováním 2 × denně) snižuje riziko cévní smrti, iktu nebo IM ve srovnání se samotnou ASA (RR 0,82; 95 % CI 0,74–0,91) (Diener et al., 1996; Halkes et al., 2006) a že klopidogrel je mírně účinnější než ASA v prevenci cévních příhod (RR 0,91; 95 % CI 0,84–0,97) (CAPRIE Steering Committee, 1996). V případě první uvedené kombinace je v praxi k dispozici preparát obsahující 25 mg ASA a 200 mg dipyridamolu, podávaný 2 × denně. Klopidogrel přitom může být účinnější u vysoce rizikových pacientů (tedy s předchozím iktem, onemocněním periferních tepen, symptomatickým koronárním postižením nebo DM) (Bhatt et al., 2006). Alternativně je doporučena možnost použít samostatně ASA nebo triflusal (druhý zmíněný preparát t. č. není v ČR k dispozici). Kombinace ASA a klopidogrelu není u pacientů s nedávným ischemickým iktem doporučena, s výjimkou pacientů se specifickými indikacemi (např. nestabilní angina pectoris nebo non-Q IM nebo nedávný stenting); léčba má být podávána po dobu až 9 měsíců po příhodě. U pacientů s rozvojem iktu na antiagregační terapii je doporučeno znovu posoudit patofyziologii a rizikové faktory.

V případě perorální antikoagulace (s cílovou hodnotou INR 2,0–3,0), která je doporučena po ischemickém iktu ve spojitosti s FS, je konstatováno, že vyšší věk samotný není kontraindikací této terapie. Mezi specifickými situacemi, ve kterých je doporučeno podávání antikoagulancí po nekardioemboligenním ischemickém iktu, se nově objevuje PFO za přítomnosti potvrzené hluboké žilní trombózy nebo aneuryzmatu septa síní. Pokud je perorální antikoagulace kontraindikována, je doporučeno podání kombinace nízké dávky ASA a dipyridamolu.

#### Karotická endarterektomie a angioplastika

Provedení CEA je doporučeno co nejdříve po poslední ischemické příhodě, ideálně během 2 týdnů (u stabilizovaných pacientů). Nově je doporučeno, že endovaskulární léčba může být zvážena u pacientů se symptomatickou

intrakraniální stenózou. Posledně jmenované doporučení vychází ze skutečnosti, že pacienti se symptomatickou intrakraniální stenózou  $\geq 50\%$  mají vysoké riziko recidivy iktu, jak v přední, tak v zadní cirkulaci (12% po 1 roce a 15% po 2 letech – v povodí stenózované tepny) (Kasner et al., 2006). Významné stenózy ( $\geq 70\%$ ) jsou spojeny s vyšším rizikem než stenózy lehké (Kasner et al., 2006). Po stentingu se recidiva iktu vyskytuje u 5–7% pacientů s lehkou nebo významnou stenózou po 1 roce a u přibližně 8% po 2 letech (Jiang et al., 2007a, b). Incidence komplikací ať už po angioplastice nebo po stentingu může být až 6% (Marks et al., 2006; Bose et al., 2007). Několik nerandomizovaných studií prokázalo proveditelnost a přijatelnou bezpečnost intrakraniálního stentingu, ale riziko restenózy zůstává vysoké (SSYLVA Study investigators, 2004; Bose et al., 2007).

### Obecná léčba ischemického iktu

U pacientů s přetrvávajícím významným neurologickým deficitem je doporučeno intermitentní monitorování neurologického stavu, pulzu, krevního tlaku, tělesné teploty a saturace kyslíku po dobu 72 hodin (zde došlo v doporučení k prodloužení této doby o 24 hodin). V případě poklesu saturace  $O_2$  pod 95% (dříve 92%) je doporučeno podání kyslíku. U pacientů s těžkým iktem nebo s polykacími problémy je doporučeno pravidelné monitorování bilance tekutin a elektrolytů. K náhradě tekutin v průběhu prvních 24 hodin od iktu je doporučen fyziologický roztok (0,9% NaCl). Opatrné snižování TK je indikováno mj. i u pacientů s hypertenzní encefalopatií. Je doporučeno, aby nízký TK sekundárně v důsledku hypovolémie nebo ve spojitosti s neurologickým zhoršením u akutního iktu byl léčen objemovými expandéry. Je doporučena léčba horečky (teplota  $> 37,5^\circ C$ ) paracetamolem a fyzikálním chlazením.

### Specifická léčba

#### Trombolytická terapie

V této oblasti došlo (především po publikaci aktualizace doporučení v lednu 2009) také k významné změně. V současné době je intravenózní rtPA v dávce 0,9 mg/kg hmotnosti (maximálně 90 mg) s 10% dávky podanými bolusově a následovanými 60minutovou infuzí doporučen během prvních 4,5 hodiny od rozvoje ischemického iktu, i když léčba mezi 3 a 4,5 h není v současnosti zahrnuta v evropských informacích o přípravku. Tato změna doporučení vychází k výsledkům studie

ECASS III, která prokázala, že intravenózní rtPA podaný mezi 3 a 4,5 h (medián 3 h 59 min) od rozvoje symptomů signifikantně zlepšuje výsledný klinický stav u pacientů s akutním ischemickým iktem ve srovnání s placebem (Hacke et al., 2008); absolutní zlepšení činilo 7,2% a korigované OR příznivého výsledného klinického stavu (mRS 0–1) bylo 1,42, 1,02–1,98. Mortalita se významně nelišila (7,7% versus 8,4%), ale rtPA zvýšil riziko symptomatické intrakraniální hemoragie (2,4% vs. 0,2%). Prospěch z léčby je závislý na čase. Počet léčených pacientů k dosažení jednoho příznivého výsledného klinického stavu navíc roste ze dvou během prvních 90 minut přes sedm do 3 hodin až ke čtrnácti mezi 3 a 4,5 hodinami (Hacke et al., 2004, 2008). Investigátoři SITS navíc srovnali 664 pacientů s ischemickým iktem léčených mezi 3 a 4,5 hodinami jinak splňující evropská kritéria dle SPC u 11 865 pacientů léčených do 3 hodin (Wahlgren et al., 2008). V kohortě 3–4,5-hodiny byla léčba zahájena v průměru o 55 minut později po rozvoji symptomů. Mezi 3–4,5hodinovou a 3hodinovou kohortou nebyly významné rozdíly v žádném z parametrů výsledného stavu, což potvrzuje, že rtPA zůstává bezpečný při podání mezi 3 a 4,5 hodinami po rozvoje symptomů u pacientů s ischemickým iktem, kteří jinak splňují kritéria evropských SPC (Wahlgren et al., 2008). Pro selekci pacientů k trombolýze může být užitečné užití multimodálních zobrazovacích kritérií, ale není doporučeno v rutinní klinické praxi. Je doporučeno snížit TK před trombolýzou, pokud dosahuje hodnot  $\geq 185/110$  mm Hg. Porušení protokolu je spojeno s vyšší mortalitou (Graham et al., 2003; Katzan et al., 2003). Nově je také doporučeno, že intravenózní rtPA může být užit u pacientů s epileptickými záchvaty při rozvoji iktu, pokud má neurologický deficit vztah k akutní mozkové ischemii a také u vybraných pacientů ve věku pod 18 a nad 80 let, i když toto použití je mimo současné evropské SPC.

U akutní okluze ACM je během 6hodinového časového okna jako možnost volby doporučena intraarteriální léčba. IAT je doporučena u vybraných pacientů s akutní okluzí bazilární tepny; IVT je u bazilární okluze akceptovanou alternativou i po 3 hodinách od rozvoje příznaků. Systematická analýza nezjistila u tohoto stavu signifikantní rozdíly mezi IVT a IAT.

#### Antiagregační terapie

U akutního ischemického iktu není doporučeno podání jiných antiagregancí než ASA

(samostatně nebo v kombinaci) ani inhibitorů glykoproteinu-IIb-IIIa.

### Mozkový edém a zvýšený intrakraniální tlak

Také v této oblasti došlo k významné změně doporučení. V současné době je u pacientů ve věku do 60 let s rozvíjejícím se maligním infarktem ACM doporučena během 48 hodin od rozvoje symptomů chirurgická dekompresní terapie. Toto doporučení se zakládá na výsledcích sdružené analýzy 93 pacientů zahrnutých ve studiích DECIMAL, DESTINY a HAMLET, které prokázaly, že ve srovnání s kontrolní skupinou mělo po 1 roce více pacientů ve skupině dekompresní kraniektomie skóre mRS  $\leq 4$  nebo mRS  $\leq 3$  a více jich přežilo (NNTs 2, 4 a 2) (Vahedi et al., 2007). Nedošlo k nárůstu procenta pacientů, kteří přežili operaci ve vegetativním stavu (mRS 5). Inkluzní kritéria pro tuto kombinovanou analýzu byla věk 18–60 let, NIHSS  $> 15$ , zhoršení úrovně vědomí na hodnotu 1 nebo větší v poloze 1a NIHSS, známky infarktu na výpočetní tomografii v 50% nebo více z povodí ACM nebo  $> 145$  cm<sup>3</sup> na difuzi vážených obrazech a zařazení  $< 45$  h po začátku (operace  $< 48$  h). Systematické hodnocení 12 observačních retrospektivních studií zjistilo, že věk nad 50 let je prediktorem špatného výsledného klinického stavu. Časování operace, strana infarktu, klinické známky herniace před operací a postižení jiných cévních povodí neovlivnily významně výsledný klinický stav (Gupta et al., 2004).

### Prevence a management komplikací

Profylaktické podávání antibiotik není doporučeno, levofloxacin může být u pacientů s ischemickým iktem škodlivý. U každého pacienta s iktem je doporučeno zhodnocení rizika pádů; u pacientů s iktem s rizikem pádů je doporučeno doplňkové podávání kalcia/vitamínu D. Bisfosfonáty (alendronát, etidronát a risedronát) jsou doporučeny u žen s předchozími frakturami. U pacientů s močovou inkontinencí jsou doporučeny vyšetření a léčba specialistou. Je doporučeno posouzení polykacích problémů, ale nejsou k dispozici dostatečné údaje k doporučení specifického léčebného postupu. Perorální dietní doplňky jsou doporučeny jen pacientům s malnutricí bez dysfagie. U pacientů s iktem s poruchou polykání je doporučeno časné (během 48 hodin) zahájení výživy nazogastrickou sondou.

U pacientů s iktem v prvních 2 týdnech není doporučeno zvažovat výživu perkutánní enterální gastrostomií.

## Rehabilitace

### Organizace rehabilitace

Časné propuštění z iktové jednotky je možné u klinicky stabilních pacientů s lehkým nebo středním deficitem, pokud je možno zajistit v místě rehabilitaci prostřednictvím multidisciplinárního týmu se zkušenostmi s ikty. Je doporučeno pokračovat v rehabilitaci po propuštění během prvního roku po iktu.

### Prvky rehabilitace

Jsou doporučeny fyzioterapie a pracovní terapie, ale optimální způsob jejich zajištění není znám. Je doporučeno posouzení poruchy komunikace, ale nejsou k dispozici dostatečné údaje k doporučení specifického léčebného postupu. Je doporučeno poskytnutí informací pacientům a opatrovníkům, ale využití služeb iktové kontaktní skupiny pro všechny pacienty není podpořeno důkazy. Zatímco posouzení kognitivního deficitu se jeví žádoucí, nejsou k dispozici dostatečné údaje k doporučení specifického léčebného postupu. Je doporučeno sledovat u pacientů během hospitalizace i po propuštění výskyt deprese. Ke zlepšení nálady jsou doporučeny medikamentózní terapie i nemedikamentózní postupy a k léčbě emoční labilita po iktu má být zvážena medikamentózní terapie. U vybraných pacientů jsou k léčbě neuropatické bolesti po iktu doporučena tricyklická anti-depresiva nebo antiepileptika. Je doporučeno zvážení léčby spasticity po iktu botulotoxinem, ale funkční přínos je nejistý.

### Závěr

Lze konstatovat, že aktualizace doporučení managementu ischemické cévní mozkové příhody a TIA, provedená ESO v letech 2008 a 2009, přinesla do této oblasti řadu změn. Za nejvýznamnější lze považovat například změny v terapii antiagregační (s preferencí podávání kombinace ASA a dipyridamolu nebo samotného klopidogrelu před podáváním samotné ASA), trombolytické (s prodloužením terapeutického okna IVT na 4,5 h, zavedením intraarteriální léčby jako možnosti volby u akutní okluze ACM do 6 h,

stejně jako možnosti léčby akutní okluze bazilární tepny pomocí IAT i IVT, a to i po 3 h od rozvoje příznaků), chirurgické (s doporučením provést CEA co nejdříve po poslední ischemické příhodě, nejlépe během 2 týdnů a s doporučením chirurgické dekompresní terapie u pacientů ve věku do 60 let s rozvíjejícím se maligním infarktem ACM během 48 h od rozvoje symptomů) a endovaskulární (s možností zvážení endovaskulární léčby u pacientů se symptomatickou intrakraniální stenózou). Cílem ESO přitom zůstává průběžná aktualizace těchto doporučení, která bude následovat především po publikaci výsledků velkých randomizovaných studií. Stejně tak zůstává cílem informovat o změnách doporučení ESO české a slovenské čtenáře, a to co nejdříve od zveřejnění příslušné aktualizace.

### Vysvětlivka

\**Pioglitazon je selektivní agonista nukleových receptorů PPAR $\gamma$  (peroxisomal proliferator activated receptor gamma). Patří do skupiny anti-diabetik s thiazolidindionovou strukturou. Snižuje glykémii snížením inzulínové rezistence v tukové tkáni, v kosterních svalech a v játrech. Nemá přímý vliv na funkci beta-buněk v pankreatu.*

### Literatura

- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilber SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
- Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007; 38: 1531–1537.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.
- Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34: 2847–2850.
- Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS. Hemisphericectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004; 35: 539–543.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP,rott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G. Association of outcome with early

stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–774.

- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New Engl J Med* 2008; 359: 1317–1329.
- Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–1673.
- Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N. Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007; 68: 420–426.
- Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N. Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. *Neurology* 2007; 68: 856–858.
- Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006; 113: 555–563.
- Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003; 34: 799–800.
- Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006; 37: 1016–1020.
- SSYLVA Study investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): study results. *Stroke* 2004; 35: 1388–1392.
- The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
- Update Guidelines January 2009 New Elements. Available from: URL: [http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO\\_Extended\\_Thrombolysis\\_KSU.pdf](http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Extended_Thrombolysis_KSU.pdf).
- Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215–222.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303–1309.
- Wilcox R, Boussier MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38: 865–873.

**doc. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO**

Neurologická klinika LF UP  
a FN Olomouc  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
[herzig.roman@seznam.cz](mailto:herzig.roman@seznam.cz)

