

Rekanalizační léčba mozkové ischemie – jak dál?

doc. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO

Fakulta zdravotnických věd a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

Akutní okluze krčních nebo intrakraniální mozkové tepny je nejčastější příčinou ischemické cévní mozkové tepny (CMP). Časná rekanalizace tepny s reperfuzí mozku je v současnosti nejúčinnější metodou léčby ischemické CMP. Zlatým standardem v reperfuzní terapii je systémová trombolýza s podáním rtPA v dávce 0,9 mg/kg v hodinové infuzi. Intraarteriální trombolýza a různé metody mechanické rekanalizace mozkové tepny včetně sonolýzy jsou alternativní možnosti léčby především u pacientů, u nichž došlo k selhání systémové trombolýzy (nedošlo k rekanalizaci tepny) nebo byla trombolýza kontraindikována. Přes rychlý rozvoj rekanalizačních metod je jejich účinnost stále omezená nejen časovým terapeutickým oknem, mnohými kontraindikacemi, ale také faktem, že přes úspěšnou časnou rekanalizaci tepny dosáhne soběstačnosti do 3 měsíců jen okolo 50–60% takto léčených pacientů. Z těchto důvodů je nezbytné do budoucna hledat také další terapeutické přístupy.

Klíčová slova: ischemická cévní mozková příhoda, tepenná okluze, rekanalizace, léčba, sonolýza.

Recanalization therapy of ischemic stroke – what next?

Acute occlusion of the cervical or intracranial cerebral artery is the most common cause of ischemic stroke. Early arterial recanalization with brain reperfusion is currently the most effective method of treatment of ischemic stroke. The gold standard of stroke reperfusion therapy is intravenous thrombolysis with administration of 0.9 mg/kg tPA in hourly infusion. Intra-arterial thrombolysis and different mechanical recanalization methods of cerebral arteries including sonolysis are alternative treatment especially for patients who have failed systemic thrombolysis (recanalization of the artery) or a thrombolysis was contraindicated. Despite the rapid development of recanalization methods, their effectiveness remains limited not only therapeutic window, numerous contraindications, but also the fact that despite successful early recanalization of the artery only about 50–60% of treated patients reach independency within 3 months. For these reasons it is necessary to look for other therapeutic approaches in the future.

Key words: ischemic stroke, arterial occlusion, recanalization, therapy, sonolysis.

Neurol. praxi 2014; 15(3): 125–130

Seznam zkratek

CMP – cévní mozková příhoda
EKOS – EkoSonic® Endovascular System
FDA – Food and Drug Administration
IAT – intraarteriální trombolýza
IVT – intravenózní trombolýza
mRS – modifikovaná Rankinova škála
NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale
rtPA – rekombinantní aktivátor plazminogenu
SICH – symptomické intracerebrální krvácení
SITS – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke
TCCS – transkraniální barevná duplexní sonografie
TCD – transkraniální Doppler
TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction

Úvod

Ischemie mozku je nejčastějším typem cévní mozkové příhody (CMP) a tvoří více než 80% CMP. Jedná se o velmi heterogenní onemocnění, a to jak podle příčiny, tak svého průběhu. V patogenezi ischemické CMP se uplatňují 2 základní mechanismy, které vedou k lokální ischemii mozkové tkáně – akutní uzavření tepny a hemodynamická příčina hypoperfúze, přičemž akutní uzavření krční nebo intrakraniální mozkové

vé tepny je výrazně častější a je detekovatelný u více než 70% pacientů s akutní ischemickou CMP (Školoudík et Šaňák, 2013).

Časná rekanalizace okludované tepny a následná reperfuze mozku představuje dosud nejúčinnější terapii ischemické CMP. V současnosti je zlatým standardem v reperfuzní terapii systémová trombolýza s podáním rekombinantního aktivátoru plazminogenu (rtPA) v dávce 0,9 mg/kg v hodinové infuzi s 10% bolem. Intraarteriální trombolýza, různé metody mechanické rekanalizace mozkové tepny a sonolýza jsou alternativní možnosti léčby především u pacientů, u nichž došlo k selhání systémové trombolýzy (nedošlo k rekanalizaci tepny) nebo byla trombolýza kontraindikována.

Cílem práce je popsat současné terapeutické možnosti rekanalizace mozkové tepny u pacientů s akutní ischemickou CMP, jejich limitace a možné směry budoucího směřování léčby ischemické CMP.

Farmakologické metody rekanalizace mozkové tepny

Tři velké randomizované studie se streptokinázou (MAST-E, MAST-I, ASK) neprokázaly benefit tohoto trombolytika u pacientů s ische-

mickou CMP v časovém okně 4, resp. 6 hodin. Ve všech studiích bylo signifikantně vyšší riziko symptomického intracerebrálního krvácení (SICH) v trombolytické větvi bez průkazu lepšího klinického výsledku. Z těchto důvodů není streptokináza indikována k léčbě pacientů s ischemickou CMP (Jansen et Brueckmann, 2013).

Po selhání studií se streptokinázou prokázala v roce 1995 studie NINDS (The NINDS t-PA Stroke Study Group) jako první benefit trombolytické léčby u pacientů s mozkovým infarktem, a to při použití rtPA 0,9 mg/kg v hodinové infuzi se zahájením léčby do 3 hodin od rozvoje příznaků (Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke, 1995). V roce 2008 pak výsledky studie ECASS 3 (European Cooperative Acute Stroke Study) prokázaly účinnost této léčby i v prodlouženém časovém okně do 4,5 hodiny (Hacke et al., 2008). Díky pozitivním výsledkům těchto 2 studií a potvrzení účinnosti a bezpečnosti intravenózní trombolýzy (IVT) z dat registru SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke), se systémová trombolýza stala standardní léčbou u pacientů s ischemickou CMP do 4,5 hodiny od začátku příznaků (třída I, úroveň A dle European Stroke Organisation) (European Stroke Organisation Executive committee). Z časového

Tabulka 1. Výsledky studií s pacienty s ischemickou cévní mozkovou příhodou léčenými mechanickými metodami

	Instrumentarium	Počet pacientů	Vstupní NIHSS (medián)	Čas do zahájení léčby (průměr ± SD) min.	Úspěšnost rekanalizace (TIMI 2–3)	Soběstačnost po 3 měsících (mRS 0–2)	SICH
MERC Trial (Smith et al., 2005)	Merci retriever®	141	19	258 ± 102	60,3 %	27,7 %	7,8 %
Multi-MERC Trial (Smith et al., 2008)	Merci retriever® L5	164	19	258	68 %	36 %	9,8 %
Penumbra Pivotal							
Stroke Trial (2009)	Penumbra® systém	125	18	258 ± 90	81,6 %	25 %	11,2 %
Kreusch et al., 2010	Penumbra® systém	86	18	321	77,9	33 %	4,6 %
Castaño et al., 2010	Solitaire® stent	20	19	352	90 %	45 %	10 %
Machi et al., 2012	Solitaire® stent	56	16	316	89 %	46 %	2 %
SWIFT Trial (Saver et al., 2012)	Solitaire® stent	58	18	293,5 ± 85,6	61 %	58 %	2 %
	Merci retriever®	55	18	319,9 ± 88,1	24 %	33 %	11 %
TREVO 2 Trial (Nogueira et al., 2012)	Trevo Pro®	88	19	276	86 %	40 %	7 %
	Merci retriever®	90	18	270	60 %	22 %	9 %
Mourand et al., 2011	Catch® device	40	18	440	65 %	39 %	18 %
Roubec et al., 2013	Angioplastika a stenting	54	16	262,1	93 %	44 %	4 %
Kuliha et al., 2013	EKOS® system	14	16	187,1 ± 80,6	93 %	50 %	0 %
Mahon et al., 2003	EKOS® system	14	18	331 ± 152,7	57 %	43 %	14 %
IMS-II (Broderick, 2007)	IAT + EKOS system	81	19	140 ± 31,3 (IVT start)	60 %	55 %	10 %
Bae et al., 2012	Solitaire stent	40	14	215,8	90 %	42,5 %	2,5 %
Mpotsarus et al., 2013	Solitaire stent/Wall-stent	41	-	-	85	54	-
Roth et al., 2013	Solitaire stent	40	16	208 ± 69	95 %	60 %	2,5 %
Dávalos et al., 2012	Solitaire stent	141	18	-	85 %	55 %	4 %
Mendonça et al., 2012	Trevo	13	-	-	77 %	38 %	0 %
	Solitaire stent	20	-	-	60 %	40 %	15 %
Dorn et al., 2012	Solitaire stent + aspirační techniky	104	15	265	79 %	-	4 %

EKOS – EkoSonic® Endovascular System; IAT – intraarteriální trombolýza; NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale; SICH – symptomatické intrakraniální krvácení; TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction

hlediska představuje specifickou situaci okluze a. bazilaris, kdy je akceptováno podání IVT i po 4,5 hodinách vzhledem k extrémně nepříznivé prognóze pacientů (Školoudík et Šaňák, 2013).

Vzhledem k riziku intrakraniálního krvácení a relativně krátkému časovému oknu jsou v současnosti testována další trombolytika. Desmotepláza – fibrin-specifický aktivátor plazmin, byla testována ve studiích DIAS a DEDAS, kde byl prokázán dostatečný bezpečnostní profil tohoto trombolytika, přičemž zde byl i trend k vyššímu procentu úspěšné reperfuze a klinické účinnosti ve srovnání s placebem v časovém okně 3–9 hodin. Zklamáním byly výsledky následné studie DIAS II, která nepotvrdila efekt desmoteplázy v časovém okně 3–9 hodin u pacientů s minimálním 20% MRI mismatch (2).

Thijs et al. publikovali v roce 2009 výsledky studie fáze II s intravenózní aplikací mikropřímou v různých dávkách a časovém okně 3–12 hodin, přičemž prokázali bezpečnost podá-

ní tohoto trombolytika (SICH bylo detekováno u 3,3 % pacientů) (Ihigs et al., 2009). Zatím však není plánována další fáze testování tohoto trombolytika. Jako poslední zatím testované trombolytikum v léčbě pacientů s ischemickou CMP je tenectepláza. Nicméně studie IIb fáze, která měla testovat optimální dávku tenecteplázy oproti rtPA byla zastavena pro velmi pomalý nábor pacientů (Školoudík et Šaňák, 2013).

Intraarteriální (lokální) podání trombolytika představuje další možnost urychlení rekanalizace uzavřené mozkové tepny. Ve srovnání s intravenózním podáním zvyšuje intraarteriální podání trombolytika přímo do místa tepenného uzávěru šanci na rychlejší a účinnější rozpuštění trombu při snížení rizika celkových nežádoucích účinků. V otevřených klinických studiích bylo při intraarteriálním podání trombolytika (rtPA nebo prourokinázy) dosaženo vyššího počtu časných rekanalizací ve srovnání s intravenózním (systémovým) podáním (50–80% při intraarteriálním podání versus 30–50% při podání

intravenózním), avšak s vyšším rizikem intrakraniálního krvácení, včetně SICH. Jediná dosud provedená multicentrická randomizovaná studie PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism) prokázala vyšší počet dosažených rekanalizací (66% versus 18%) u pacientů léčených lokálním podáním prourokinázy ve srovnání s kontrolní skupinou s větším počtem soběstačných pacientů po 3 měsících (40% versus 25%), avšak s významně zvýšeným rizikem intrakraniálních krvácení (46% vs. 16%), včetně SICH (10% vs. 2%) (Furlan et al., 1999). V současnosti není schváleno podání urokinázy u pacientů s akutní ischemickou CMP a pro lokální podání se používá rtPA (avšak bez potvrzení efektu léčby zaslepenou studií).

Další přístup v rekanalizační terapii ischemického iktu představuje kombinované intravenózní/intraarteriální podání trombolytika. Tento přístup kombinuje výhody jednoduchého a rychlého podání intravenózní trombolýzy a následné účinnější intraarteriální trombolýzy. Klinicky byl tento

koncept testován ve 2 kontrolovaných pilotních studiích (Emergency Management of Stroke Trial a Interventional Management of Stroke I – IMS I), které prokázaly větší pravděpodobnost výborného klinického výsledku po 3 měsících u pacientů léčených kombinovanou trombolýzou při stejném riziku SICH a stejné mortalitě ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze intravenózní trombolýzou (Školoudík et Šaňák, 2013). Výsledky nerandomizované observační studie RECANALISE (REcanalisation using Combined intravenous Alteplase and Neurointerventional ALgorithm for acute Ischemic Stroke) potvrdily významně větší počet dosažených časných rekanalizací u pacientů léčených kombinovanou trombolýzou ve srovnání se samotnou intravenózní trombolýzou a současně fakt, že lepší klinický výsledek je sdružen s kratším rekanalizačním časem (interval od vzniku iktu k rekanalizaci) (Mazighi et al., 2009). Nedávno publikovaná randomizovaná studie IMS III sice neprokázala klinickou superioritu kombinované terapie oproti samotné intravenózní trombolýze, ale další analýza ukázala lepší klinický výsledek u pacientů léčených kombinovanou trombolýzou dostatečně brzy (IVT do 120 min a punkte třísla následně do 90 min) a při těžším postižení (NIHSS ≥ 20) (Broderick et al., 2013).

Mechanické metody rekanalizace mozkové tepny

Přes úspěchy farmakologických metod počet soběstačných pacientů po intravenózní trombolýze nepřesahuje 55 %, přičemž k selhání léčby dochází především u pacientů s uzávěrem velké mozkové tepny. Z těchto důvodů se v posledním desetiletí testují mechanické (endovaskulární) metody urychlení rekanalizace mozkové tepny – *extrakční zařízení (retrievery)* – Attractor-18°, Catch°, In-Time°, MERCI°, Phenox°, BONnet°, Solitaire FR°, Trevo Pro°, *oka (lasa)* – Alligator°, Amplatzer°, Gooseneck°, EnSnare Device°, Neuronet°, Soutenir°, *aspirátory* – Amplatzer Thrombectomy°, AngioJet°, NeuroJet°, Oasis Thrombectomy°, Penumbra°, Vasco +35°, *sonolýza* – EKOS°, OmniWave°, *lasery* – EPAR°, LaTIS° (10).

Endovaskulární rekanalizace mozkové tepny zahrnuje 3 hlavní principy: aspiraci trombu, extrakci trombu a fragmentaci trombu. Jednotlivá instrumentária jsou založena na jednom či kombinaci více těchto mechanismů. Rozdělení instrumentárií pro mechanickou rekanalizaci lze provést dle základního mechanismu zprůchodnění tepny na extraktory, aspirátory, lasa, samoexpandibilní stenty včetně retrahovatelných, endovaskulární sonolýza a lasery. Další možné rozdělení je dle vztahu k trombu na proximální systémy (např.

Penumbra System), které jsou zavedeny a trombus odstraňují z proximálního konce, distální systémy (např. MERCI, Catch, Phenox pCR/CRC), které jsou rozvinuty po průchodu skrz trombus, on-the-spot systémy (např. EKOS, stenty, Solitaire, BONnet, Trevo, Mindframe, ReVive, Penumbra Systém), které jsou rozvinuty uvnitř trombu (Školoudík et Šaňák, 2013).

Prvním mechanickým instrumentářiem testovaným v cerebrálním cévním řečišti byl Merci Retriever®, který byl schválen U. S. Food and Drug Administration (FDA) již v roce 2004. Byl úspěšně testován postupně ve 3 prospektivních, nerandomizovaných, multicentrických studiích a od té doby byl použit u více než 14 000 pacientů v Evropě (včetně České republiky), USA, Kanadě, Austrálii, Singapuru a Japonsku (Smith et al., 2008). Nicméně vývoj odpoutatelných, samoexpandibilních, plně retrahovatelných stentů, z nichž nejčastěji používané jsou v současnosti Solitaire™ AB nebo FR a Trevo Pro®, vytlačil Merci retriever z klinického používání. Recentně publikovaná studie Davalose et al. se 141 subjekty prokázala kompletní rekanalizace tepny pomocí Solitaire stentu v 85 % případů a soběstačnost po 3 měsících u 55 % pacientů (Davalose et al., 2012). Podobné výsledky byly dosaženy i v menších studiích včetně jejich metaanalýz. Koh et al. v systematické review 13 studií s 262 pacienty publikovaných v letech 2008–2011 prezentovali rekanalizaci u 89,7 % pacientů, soběstačných po 3 měsících bylo 47 % pacientů (Koh et al., 2012).

Následná studie SWIFT (Solitaire® FR with the Intention for Thrombectomy) pak prokázala superioritu Solitaire FR stentu ve srovnání s Merci retrieverem (61 % vs. 24 % rekanalizovaných tepen a 58 % vs 33 % dosažení dobrého výsledného klinického stavu po 3 měsících). Obdobně studie TREVO 2 (Thrombectomy Revascularization of Large Vessel Occlusions) potvrdila superioritu systému Trevo ve srovnání s retrieverem Merci.

Nicméně recentně publikované studie MR-RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy), IMS III (Interventional Management of Stroke III) a SYNTHESIS (Intra-A.I Versus Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke) neprokázaly signifikantně vyšší počet soběstačných pacientů po 3 měsících při intraarteriální trombolýze nebo mechanické rekanalizaci (event. v kombinaci s intravenózní trombolýzou) oproti samotné intravenózní trombolýze, avšak počet randomizovaných pacientů v těchto studiích byl relativně malý a u velké části pacientů bylo použito jen intraarteriálního podání trombololytika, event. Merci retriever (Školoudík et Šaňák, 2013).

Na fyzikálně jiném principu je založen EkoSonic™ Endovascular Systém, který umožňuje cílené lokální podání trombololytika a zároveň aplikaci vysokofrekvenčního, nízkoeenergetického ultrazvukového vlnění (sonolýzy) do místa uzávěru tepny pro rychlejší penetraci fibrinolytika do nitra trombu. V minulých letech byly také testovány další systémy určené k mechanické fragmentaci trombembolu – systém EPAR, v němž je na fiberoptickém konci katétru světelná energie přiváděna na akustickou energii, která vytváří mikrokavitační bubliny a systém Latis Laser Device, který využívá k urychlení rekanalizace tepny laser.

Výsledky provedených studií jsou shrnuty v tabulce 1. Nicméně je třeba mít na zřeteli, že shoda v hodnocení stupně rekanalizace mozkové tepny mezi hodnotiteli, jako jednoho z hlavních kritérií úspěšnosti mechanické rekanalizační léčby, je relativně nízká (Bar et al., 2012).

Sonolýza

První zmínka o využití ultrazvuku k urychlení lýzy krevních trombů (sonolýzy) v koronárních tepnách se objevily v roce 1965. V 70. letech 20. století se objevují další práce, které testovaly efekt sonotrombolýzy in vitro a in vivo na zvířecích modelech. Mechanickým působením ultrazvuku při insonaci trombu dochází k vibraci trombu, narušení jeho struktury a urychlení průniku fibrinolytických enzymů (endogenních, event. exogenních při intravenózní trombolýze). Dále dochází k rychlým změnám velikosti mikrobublin v krevním řečišti, jejich nestabilitě, kolapsům a vzniku tzv. šokových vln, čímž vznikají síly odpovídající za mechanickou složku sonolýzy. Svou roli však hrají i netermální efekty ultrazvuku, díky kterým dochází k přímé aktivaci fibrinolytických enzymů a periferní vazodilataci.

V předchozí studii jsme prokázali přímé ovlivnění fibrinolytického systému pomocí kontinuální dopplerovské monitorace u zdravých dobrovolníků, a to snížením hladiny inhibitorů fibrinolýzy (PAI-1 antigenu, aktivity plazminogenu a alfa-2 antiplazminu) po hodinovém monitoringu a cerebrální media. První a dosud největší randomizovanou studii, testující terapeutický efekt ultrazvuku u pacientů s ischemickou CMP byla studie CLOTBUST (Combined Lysis of Thrombus in Brain ischemia using Transcranial Ultrasound and Systemic TPA). Tato studie prokázala, že použití sonotrombolýzy u pacientů léčených intravenózní trombolýzou může až ztrojnásobit šanci na plnou a trvalou rekanalizaci okludované tepny, než při samotné intravenózní trombolýze, a to bez zvýšení rizika vzniku SICH. V této studii bylo použito intenzity a frekvence ultrazvukového vlnění shodných s těmi, které

Tabulka 2. Výsledky studií s pacienty s ischemickou cévní mozkovou příhodou a okluzí a. cerebri media léčenými sonolýzou

	Léčba	Počet pacientů	Vstupní NIHSS (medián)	Průměrný čas do zahájení léčby (min)	Kompletní rekanalizace (čas hodnocení)	Parciální rekanalizace (čas hodnocení)	Soběstačnost po 3 měsících (mRS 0-2; medián)	SICH
Clotbust study	rtPA+sonolýza (TCD)	63	16	150	46 % (120 min)	27 % (120 min)	42 % (mRS 0-1)	4,8 %
	rtPA	63	17	130	17 % (120 min)	33 % (120 min)	29 % (mRS 0-1)	4,8 %
Eggers et al., 2008	rtPA+sonolýza (TCCS)	19	18	149	16 % (60 min)	42 % (60 min)	21 % (mRS 0-1)	15,7 %
	rtPA	18	18	137	11 % (60 min)	11 % (60 min)	0 % (mRS 0-1)	5,6 %
Školoudík et al., 2008	rtPA+sonolýza (TCCS)	15	15	144	46 % (60 min) 60 % (200 min)	27 % (60 min) 27 % (200 min)	53 %	7 %
	rtPA	15	15	140	20 % (200 min)	33 % (200 min)	67 %	7 %
	sonolýza(TCCS)	37	15	150	32 % (60 min) 73 % (200 min)	63 % (60 min) 19 % (200 min)	24 %	0 %
	bez rekanalizační léčby	37	16	154	3 % (200 min)	8 % (200 min)	69 %	0 %
Cintas et al., 2002	sonolýza (TCD)	6	21	210	0 % (60 min)	83 % (60 min)	Medián NIHSS po 24 hod. 16	0 %
Eggers et al., 2005	sonolýza (TCCS)	8	14	219	0 % (60 min)	65 % (60 min)	25 % (mRS 0-1)	12,5 %
	bez rekanalizační léčby	7	14	207	0 % (60 min)	0 % (60 min)	0 % (mRS 0-1)	14,3 %
Šaňák et al., 2010	sonolýza (TCCS)	10	12	255	10 % (120 min)	50 % (120 min)	70 % (mRS 0-2)	0 %
	rtPA i.v.	20	13	153	15 % (120 min)	30 % (120 min)	50 % (mRS 0-2)	5 %
	rtPA i.a.	10	16	278	20 % (120 min)	60 % (120 min)	60 % (mRS 0-2)	20 %
Rubiera et al., 2008	rtPA+sonolýza (TCD)+ echokонтраст Levovist	91	17	176	32 % (60 min) 50 % (120 min)	-	44,6 % (mRS 0-2)	3,3 %
	rtPA+sonolýza (TCD)+ echokонтраст SonoVue	47	16	183	36 % (60 min) 47 % (120 min)	-	48,5 % (mRS 0-2)	2,1 %
Alexandrov et al., 2008	rtPA+sonolýza (TCD)+echokонтраст (perflutem)	12	17	-	50 % (120 min)	33 % (120 min)	17 % (NIHSS 0-3 po 120 min)	0 %
	rtPA+sonolýza (TCD)	3	24	-	18 % (120 min)	33 % (120 min)	14 % (NIHSS 0-3 po 120 min)	0 %
Peren et al., 2008	rtPA+sonolýza (TCCS)+echokонтраст	11	12	-	64 % (60 min)	-	82 % (zlepšení NIH-SS $\geq$ 4b)	9 %
	rtPA+sonolýza	15	14	-	53 % (60 min)	-	40 % (zlepšení NIH-SS $\geq$ 4b)	6,6 %
Dinia et al., 2009	rtPA+sonolýza (TCD)+echokонтраст	188	19	158	32 % (60 min) 50 % (120 min)	-	51 % (mRS 0-2)	2,9 %
	rtPA+sonolýza (TCD)	98	18	161	21 % (60 min) 37 % (120 min)	-	37 % (mRS 0-2)	2,1 %
TUCSON study 2009	rtPA+sonolýza (TCD)+echokонтраст (1,4 ml MRX-801)	12	10	139	67 % (120 min)	17 % (120 min)	75 % (mRS 0-1)	0 %
	rtPA+sonolýza (TCD)+echokонтраст (2,8 ml MRX-801)	11	16	130	42 % (120 min)	0 % (120 min)	50 % (mRS 0-1)	27,3 %
	rtPA+sonolýza (TCD)	12	12	126	33 % (120 min)	25 % (120 min)	36 % (mRS 0-1)	0 %

mRS – modifikovaná Rankinova škála; NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale; rtPA – rekombinační aktivátor tkáňového plazminogenu; SICH – symptomatické intracerebrální krvácení; TCCS – transkraniální barevná duplexní sonografie; TCD – transkraniální Doppler

se používají diagnosticky při transkraniální dopplerometrii. V posledních letech se navíc testuje předatný efekt echokonastrních látek na akceleraci rekanalizace mozkové tepny při léčbě sonolýzou. Zatím poslední prospektivní, randomizovanou, placebo kontrolovanou, multicentrickou klinickou

studií sledující efekt sonotrombolýzy s kontinuální aplikací echokonastrní látky (MRX-801 – perflutem-lipid uS) v kombinaci s intravenózní trombolýzou byla studie TUCSON (Transcranial Ultrasound in Clinical Sonothrombolysis), která ukázala, že sonolýza v kombinaci s podáním echokonastrní látky

MRX-801 v dávce 1,4 ml je bezpečné a efektivní, ale vyšší dávka echokonastrní látky však může být potenciálně nebezpečná pro výskyt závažných hemoragických komplikací (Školoudík et Šaňák, 2013). Výsledky dosud provedených studií se sonolýzou jsou shrnuty v tabulce 2.

Závěry 3 publikovaných metaanalýz (celkem 11 studií) léčby pacientů s akutní ischemickou CMP sonolýzou s diagnostickými ultrazvukovými frekvencemi potvrdily, že sonolýza samotná, v kombinaci s intravenózní trombolýzou nebo s aplikací echokontrastní látky nemá vyšší riziko SICH než intravenózní trombolýza (odds ratio pro 1,23; 95 % interval spolehlivosti: 0,59–2,55; $p = 0,8$), je efektivní v časně rekanalizaci tepny (odds ratio pro kompletní rekanalizaci do 2 hodin a zahájení léčby je 2,78; 95 % interval spolehlivosti: 1,7–4,5; $p < 0,00001$) a navíc takto léčeni pacienti mají více než dvojnásobně větší šanci na soběstačnost po 3 měsících (odds ratio pro mRS 0–2: 2,28; 95 % interval spolehlivosti 1,58–3,29; $p < 0,001$) (Školoudík et Šaňák, 2013; Saqqur et al., 2013).

Na rozdíl od diagnostických frekvencí studie s nediagnostickými frekvencemi byly předčasně ukončeny pro vysoký výskyt intrakraniálních krvácení, včetně SICH a průkazu porušení permeability hematoencefalické bariéry. V současnosti probíhá také multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojité zaslepená klinická studie fáze III u pacientů s akutní ischemickou CMP CLOBUST ER (Combined Lysis of Thrombus with Ultrasound and Systemic Tissue Plasminogen Activator [tPA] for Emergent Revascularization in Acute Ischemic Stroke). Cílem studie je prokázat bezpečnost a účinnost sonolýzy pomocí speciálně vyvinuté ultrazvukové helmy (Clotbust ER™), která obsahuje 16 ultrazvukových transducerů rozmístěných v obou temporálních oknech a transforaminálně v kombinaci s intravenózní trombolýzou. Emitovaná ultrazvuková expozice je shodná s parametry používanými při standardní transkraniální dopplerometrii.

Kombinace rekanalizačních metod

Hlavním terapeutickým cílem rekanalizační léčby pacientů s ischemickou CMP je co nejrychlejší a co nejbezpečnější obnovení perfuze mozku v teritoriu okludované mozkové tepny. S nárůstem farmakologických a mechanických rekanalizačních metod nastává logicky otázka, zda je nebo bude jedna z těchto metod superiorní nad ostatními u všech, popřípadě určité skupiny pacientů s ischemickou CMP (způsobenou okluzí mozkové tepny), každá z metod bude mít své specifické indikace nebo jejich kombinace bude nakonec nejvýhodnějším terapeutickým přístupem.

Výhody kombinovaného přístupu jsou v možnosti použití jednotlivých rekanalizačních metod dle jejich bezpečnosti a dostupnosti při selhání první z nich. V současnosti je pravidlem, že intravenózní trombolýza je zahájena u všech pacientů, kteří splňují indikační kritéria. Teprve

při selhání této léčby je zvažována další z rekanalizačních metod. Obecně lze kombinovat intra-venózní trombolýzu s intraarteriální trombolýzou (kombinovaná trombolýza), mechanickými metodami (kombinovaná rekanalizační léčba), sonolýzou (někdy pod pojmem sonotrombolýza) nebo chirurgickými metodami (karotickou desobliterací, extrakraniálním/intrakraniálním bypassesem). Mechanické metody rekanalizace lze kombinovat spolu navzájem (např. angioplastiku se stentem s extrakcí trombu), s intraarteriální trombolýzou, sonolýzou nebo chirurgickými metodami. Sonolýzu (endovaskulární či transkraniální) pak lze kombinovat s kteroukoliv z předchozích metod. V posledních letech se objevuje také možnost kombinovat lokálně inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa. Přes původní obavy publikované studie v současnosti neprokázali významné zvýšení rizika komplikací, především SICH při kombinaci těchto metod (Školoudík et Šaňák, 2013).

Kam dál?

Klíčovým ovlivnitelným faktorem u pacientů indikovaných k rekanalizační léčbě je čas do rekanalizace tepny. Dle metaanalýzy studií u pacientů s ischemickou CMP léčených mechanickou rekanalizací klesá šance na soběstačnost do 3 měsíců o 21 % s každým prodloužením času do rekanalizace tepny o 30 minut (Mazighi et al., 2013). Z těchto důvodů je kladen velký důraz na optimalizaci organizace péče o pacienty s CMP s cílem maximálního urychlení transportu pacientů s akutní CMP do zdravotnického zařízení schopného provést doporučenou léčbu (včetně farmakologické nebo nefarmakologické rekanalizační léčby) a minimalizace prodlevy mezi příjmem pacienta a podáním léčby.

Další důležitou limitací rekanalizační léčby je velké množství kontraindikací (Školoudík et al., 2006), které vylučují z léčby 75–95 % pacientů s akutní ischemickou CMP. Proto je v současnosti snaha o revizi absolutních a relativních kontraindikací s možností podání této léčby maximálnímu počtu pacientů, kteří z této léčby budou profitovat. Nové doporučení pro podání intravenózní trombolýzy bylo v prosinci 2013 schváleno Cerebrovaskulární sekci České neurologické společnosti ČLS JEP – viz www.cmp.cz.

I přes rychlý rozvoj jak farmakologických, tak nefarmakologických (mechanických, endovaskulárních) rekanalizačních metod provedené studie ukazují, že i přes úspěšnou časnou rekanalizaci mozkové tepny nedosáhne soběstačnosti do 3 měsíců více než 60 % pacientů. Z těchto důvodů je potřeba do budoucna hledat také jiné koncepty léčby.

Terapeutické posílení kolaterální cirkulace představuje další atraktivní koncept léčby, který může vést ke zlepšení prognózy a výsledného stavu pacientů, a to nejen zajištěním přívodu živin a kyslíku do oblasti postižené ischemií, ale též zvýšením dostupnosti a průnikem trombolytika k trombu a odlavením menších trombů do periferie cirkulace (Volný et Mikulík, 2013).

Ve zvířecím experimentu bylo prokázáno, že elektrostimulace ggl. pterygopalatinum vede k bilaterální vazodilataci mozkových tepen, zvýšení perfuze v marginálních oblastech penumbry a k menšímu výslednému objemu infarktu, patrně cestou autonomní vazomotorické inervace mozkových tepen anebo cestou reflexních oblouků a uvolnění vazoaktivních látek. Probíhající studie mají za cíl potvrdit efektivitu tohoto léčebného konceptu také u pacientů s akutní ischemickou CMP. Ke zlepšení kolaterální cirkulace a perfuze ischemické oblasti se experimentálně zkouší také extrakorporální kontrapulzace, polohování pacienta, akutní extrakraniální-intrakraniální bypass či farmakologicky např. indukovanou hypertenzí (Školoudík et Šaňák, 2013).

Po negativních výsledcích mnoha studií s nootropiky a neuroprotektivy neprokázala studie AXIS-2 ani efektivitu granulocyty stimulujícího faktoru (granulocyte colony-stimulating factor) (Ringelstein et al., 2013). Nicméně mnoho dalších molekul je v současnosti ve stadiu výzkumu a do budoucna je i zde potenciální šance k objevu účinné molekuly, která sníží následky mozkové ischemie.

Literatura

1. Bar M, Mikulík R, Krajina A, Jonszta T, Krajina A, Krajina A, Roubec M, Skoloudík D, Prochazka V. Diagnosis of Recanalization of Intracranial Artery Has Poor Inter-Rater Variability. *Am J Neuroradiol* 2012; 33: 972–974.
2. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893–903.
3. Davalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafé A, Andersson T, Gralla J; Solitaire Group. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 2699–2705.
4. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
5. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PRO-

ACT II study: a randomized controlled trial: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA 1999; 282: 2003–2011.

6. 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 3 Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 2008; 359: 1317–1329.

7. Jansen O, Brueckmann H. Interventional Stroke Therapy. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag, 2013: 1–204.

8. Koh JS, Lee SJ, Ryu CW, Kim HS. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke: a systematic review. Neurointervention 2012; 7: 1–9.

9. Mazighi M, Chaudhry SA, Ribo M, Khatri P, Skoloudik D, Mokin M, Labreuche J, Meseguer E, Yeatts SD, Siddiqui AH, Broderick J, Molina CA, Qureshi AI, Amarenco P. Impact of on-set-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis. Circulation. 2013; 127: 1980–1985.

10. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavallée PC, Cabrejo L, Slaoui T, Guidoux C, Lapergue B, Klein IF, Olivot JM, Abboud H, Simon O, Niclot P, Nifle C, Touboul PJ, Raphaeli G, Gohin C, Claeys ES, Amarenco P; RECANALISE investigators. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. REcanalisation using Combined intravenous Alteplase and Neurointerventional ALgorithm for acute Ischemic Stroke (RECANALISE). Lancet Neurol 2009; 8: 802–809.

11. Ringelstein EB, Thijs V, Norrving B, Chamorro A, Aichner F, Grond M, Saver J, Laage R, Schneider A, Rathgeb F, Vogt G, Charissé G, Fiebach JB, Schwab S, Schaubitz WR, Kollmar R, Fisher M, Brozman M, Skoloudik D, Gruber F, Serena Leal J, Veltkamp R, Köhrmann M, Berrouschot J. AXIS 2 Investigators. Granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute ischemic stroke: results of the AX200 for Ischemic Stroke trial. Stroke. 2013; 44: 2681–2687.

12. Saqqur M, Tsigoulis G, Nicolli F, Skoloudik D, Sharma VK, Larrue V, Eggers J, Perren F, Charalampidis P, Storie D, Shuaib A, Alexandrov AV. The Role of Sonolysis and Sonothrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials and Case-Control Studies. J Neuroimaging. 2013 Apr 22. [Epub ahead of print]

13. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP; Multi MERCI Investigators, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. Stroke 2008; 39: 1205–1212.

14. Školoudík D, Bar M, Mikulík R, Neumann J, Václavík D, Herzig R, Škoda O, Kalita Z, Šaňák D, Polívka J. Doporučení pro systemovou trombolýzu u pacientů s akutním mozkovým infarktem. Čes a Slov Neurol Neurochir 2006; 2: 151–156.

15. Školoudík D, Kuliha M, Jonszta T, Herzig R. Endovaskulární léčba ischemické cévní mozkové příhody. Česk Slov Neurol N 2012; 75: 669–683.

16. Školoudík D, Šaňák D. Rekanalizační terapie akutní ischemické cévní mozkové příhody. Praha: Maxdorf Jessenius 2013: 1–306.

17. Thijs VN, Peeters A, Vosko M, Aichner F, Schellinger PD, Schneider D, Neumann-Haefelin T, Röther J, Dávalos A, Wahlgren N, Verhamme P. Randomized, placebo-controlled, dose-ranging clinical trial of intravenous microplasmin in patients with acute ischemic stroke. Stroke 2009; 40: 3789–3795.

18. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1581–1588.

19. Volný O, Mikulík R. Kolaterální cirkulace mozku – potenciální cíl terapie mozkových infarktů. Česk Slov Neurol N 2013; 76: 307–314.

Článek doručen redakci: 7. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 20. 3. 2014

doc. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO

Fakulta zdravotnických věd

a LF UP v Olomouci

Neurologická klinika, FN Ostrava

17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava

skoloudik@email.cz
