

MOŽNOSTI MECHANICKÉ REKANALIZACE MOZKOVÉ TEPNY

MUDr. David Školoudík^{1,2}, MUDr. Roman Herzig, Ph.D.¹, MUDr. Robert Mikulík³

¹Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

²Neurologická klinika FN Ostrava

³1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Okluze mozkové tepny je nejčastější příčinou mozkového infarktu. Reperfúze mozku je u těchto pacientů neúčinnější známou terapií. Po zavedení systémové trombolýzy do běžné lékařské praxe se mimo dalších farmakologických metod začínají testovat také mechanické metody rekanalizace mozkové tepny. Autoři v článku podávají souhrnný pohled jednotlivých metod jako je použití Merci retrieveru, jiných typů endovaskulárních katetrů, katetrů s laserem či ultrazvukem, primární intrakraniální angioplastiky, sonotrombolýzy a akutní desobliterace karotidy. Metody mechanické rekanalizace mozkové tepny jsou nadějnou možností terapie mozkového infarktu. Avšak výzkum je v současnosti u většiny těchto metod v 1. nebo 2. fázi klinického testování. Přes optimistické výsledky v úspěšnosti rekanalizace tepny, je nutné na potvrzení prospěchu pro pacienty vyčkat výsledků z velkých randomizovaných studií.

Klíčová slova: mozkový infarkt, reperfúze, mechanická rekanalizace, ultrazvuk.

Neurol. pro praxi, 2006; 6: 313–314

Úvod

Akutní uzávěr krční nebo intrakraniální tepny je nejčastější příčinou mozkového infarktu. Pomocí moderních vyšetřovacích metod (angiografie, MR angiografie, CT angiografie, neurosonologického vyšetření) lze okluzi mozkové tepny v prvních 6 hodinách prokázat až u 80 % pacientů s akutní ischemií mozku. Méně než 5 % mozkových infarktů má jinou etiopatogenetickou příčinu (např. hemodynamickou příčinu nebo trombózu venózního splavu) (8).

Ačkoli rekanalizace okludované tepny probíhá u naprosté většiny pacientů, jen u malé části z nich dojde k rekanalizaci v prvních hodinách od vzniku, tedy v čase možné záchrany nervových buněk v oblasti polostínu (penumbra). Rychlost rekanalizace mozkové tepny je jeden z nejdůležitějších prognostických faktorů pro soběstačnost pacienta po mozkovém infarktu (9, 20). Dle metaanalýzy 62 studií s 2284 pacienty je rekanalizace tepny spojena s nárůstem šance příznivého výsledného stavu 5,4krát (15). Z tohoto vyplývá, že reperfúze je zatím neúčinnější terapií mozkového infarktu.

V současnosti se hledají optimální metody rekanalizace s vysokou účinností a nízkým rizikem komplikací. Mimo farmakologické možnosti urychlení spontánní trombolýzy se experimentálně studují také mechanické metody rekanalizace. V kardiologii mechanické metody jasně předchýlí metody farmakologické a podobný vývoj je možné očekávat i v oblasti cévní neurologie. Tato kapitola podává stručný přehled o mechanických možnostech rekanalizace mozkových tepen u pacientů s akutním mozkovým infarktem.

Merci retriever

Výsledky studie MERCI v roce 2004 vedly ke schválení nového angiografického instrumentária,

které lze využít k mechanické rekanalizaci uzávěru intrakraniálních tepen (17). Jedná se o speciální systém podobný vývrtce, jímž lze zachytit a následně stáhnout trombus nebo embolus z intrakraniální tepny do zavaděče. Původně byla tato instrumentária vyvinuta k odchycení ztracených spirál a jiného cizího materiálu v tepnách. Později se začaly testovat také k odstranění přirozeně vzniklých trombembolů (14).

Podle výsledků II. fáze studie MERCI, je tato metoda bezpečná a účinná v rekanalizaci intrakraniálních tepen v časovém okně 8 hodin od začátku příznaků. Pomocí tohoto systému byla dosažena úspěšná rekanalizace arteria cerebri media (ACM) u 46 % pacientů a šance na příznivý výsledný klinický stav byla 12× větší v případech dosažení rekanalizace oproti přetrvávající okluzi. U pacientů s úspěšnou rekanalizací bylo dosaženo soběstačnosti (modifikovaná Rankinova škála 0–2) v 53 % oproti 6 % u pacientů s neúspěšnou rekanalizací. Symptomatické krvácení bylo zaznamenáno v 7,8 % případů, což je srovnatelné se systémovou trombolýzou (6,4 % ve studii NINDS) (17).

Jiné metody mechanické rekanalizace při angiografii

Zatímco použití Merci katétru bylo schváleno FDA, ostatní způsoby zůstávají experimentální. V současnosti je testováno více endovaskulárních zařízení, které dokážou mechanicky rozrušit trombus, aterosklerotický plát či jiný typ tepenné okluze. Endovaskulární katetry zakončené laserem dokážou rychle rozrušit uzávěr přeměnou fotoelektrické energie na akustickou, což vede k emulzifikaci krevní sraženiny. V současnosti byly zahájeny studie na pacientech s minimálně 2 systémy – EPAR a LaTIS (3, 12).

Primární intrakraniální angioplastika je další ze slibných metod mechanické rekanalizace tepny, kte-

rá se začíná testovat na lidských subjektech. V léčbě infarktu myokardu je v současnosti primární angioplastika se zavedením stentu neúčinnější terapií. U pacientů s mozkovým infarktem se předpokládá její využití především u aterosklerotického postižení intrakraniálních tepen. V případě proximálnějšího zdroje embolu se předpokládá zvýšené riziko reokluze tepny (12, 16).

Zařízení k odsátí trombembolu pomocí vakuové aspirace mají na rozdíl od zařízení k mechanickému rozdrobení uzávěru menší riziko nekontrolované fragmentace a distální embolizace trombu. Lze použít jednoduchou sukci jehlou nebo modernější zařízení s vortexovou aspirací, jako např. AngioJet, Oasis, Amplatzer Thrombectomy Device nebo hydrolyzer, které byly v ojedinělých případech úspěšně použity při rekanalizaci arteria carotis interna nebo arteria vertebralis. Speciálně pro emboly do a. cerebri media byl vyvinut systém Neurojet. Pokusy s tímto systémem však byly zatím zastaveny pro vysoké riziko disekce tepny (12, 13).

Výhodou mechanická rekanalizace mozkové tepny je možnost kombinace s podáním fibrinolytika. Využívá se zde nejen přímého rozrušení trombu, ale také augmentace fibrinolyzy zvýšením průniku fibrinolytika do jádra trombu (14). Mimo vodičů se testuje také endovaskulární ultrazvuk – EKOS MicroLysUS. Endovaskulárně zavedený katetr s ultrazvukovým zdrojem zde dokáže potencovat účinek trombolýtika (11, 12). Kombinace intravenózní trombolýzy s následným použitím Merci katétru bude testována ve dvou studiích (IMS III a THRUST).

Sonotrombolýza a ultrazvuková trombotripse

Experimenty in vitro a in vivo prokázaly zesílení efektu trombolýtik na rekanalizaci pomocí ultrazvu-

ku již v 90. letech minulého století. V těchto studiích bylo používáno ultrazvukové vlnění 20 kHz – 1 MHz s omezením maximální energií na 2W/cm². Výsledkem bylo zvýšení počtu rekanalizací a zkrácení doby rekanalizace (6).

První zmínka o možném efektu ultrazvukového vlnění na urychlení rekanalizace mozkové tepny je z roku 2000. Alexandrov a kol. popsali více časných rekanalizací a lepší výsledný zdravotní stav u pacientů léčených systémovou trombolýzou, u nichž byl zároveň prováděn ultrazvukový monitoring okludované tepny pomocí TCD a diagnostické 2MHz sondy (1).

V roce 2004 publikované výsledky otevřené randomizované studie CLOTBUST na 126 pacientech potvrdily signifikantně větší počet kompletních rekanalizací nebo dramatické úpravy neurologického postižení u pacientů léčených systémovou trombolýzou v kombinaci s 2-hodinovým TCD monitorováním oproti samostatné systémové trombolýze (2). Podobné výsledky, avšak s výrazně menším počtem pacientů (25 pacientů), byly referovány také při použití TCCS a 2MHz diagnostické sondy (7).

První publikace o možném účinku ultrazvuku u pacientů s okluzí kmene či větve ACM i bez použití systémové trombolýzy je z českých pracovišť (20). Výsledky prvních 52 takto léčených pacientů ukazují, že efekt ultrazvuku může být přítomný i bez podání trombololytika (18). Také v této studii byla použita diagnostická duplexní 2MHz ultrazvuková sonda s maximální diagnostickou energií.

Efekt ultrazvuku na potenciaci trombolýzy je při čítání akceleraci průniku trombololytika do trombu nebo aktivaci fibrinolytických enzymů. V současné době je především diskutována bezpečnost této terapie. Výše zmíněné 3 studie neprokázaly zvýšení počtu symptomatických či asymptomatických intracerebrálních krvácení ani nebyl zaznamenán neočekávaný nežádoucí účinek ultrazvukové terapie (2, 7, 18, 20).

Jelikož efekt ultrazvuku v in vitro a in vivo modelech byl výraznější při použití nižších frekvencí, začaly se testovat speciální nízkofrekvenční ultrazvukové přístroje také u pacientů s mozkovým infarktem. Nejvýznamnější je studie Trumbi, v níž bylo použito 300 kHz sondy v kombinaci se systémovou trombolýzou. Tato studie však musela být předčasně ukončena pro vysoký počet intrakraniálních krvácení (5). V posledních letech se začínají vyrábět další ultrazvukové přístroje s novými sondami s frekvencemi pod 1MHz, u nichž se testuje jejich potenciální terapeutický efekt.

Akutní desobliterace vnitřní karotidy

Okluze a. carotis interna (ACI) je spojena s vysokou mortalitou a u přeživších s častou závislostí v aktivitách denního života a vysokým rizikem recidivy CMP. V případě rozvoje akutního mozkového infarktu a nálezů okluze ipsilaterální ACI je nutno velmi rychle rozhodnout, zda se jedná o okluzi recentní či staršího data.

Podáním systémové trombolýzy u akutní okluze ACI do 3 hodin od začátku příznaků lze docílit

rekanalizace jen asi u 1/3 pacientů, což představuje zhruba poloviční úspěšnost ve srovnání s rekanalizací a. cerebri media (4). Mechanické metody rekanalizace – perkutánní transluminální angioplastika (PTA) (19) a chirurgická karotická desobliterace – vykazují výrazně vyšší úspěšnost v počtu dosažených rekanalizací (10). K ověření účinnosti s bezpečnosti zmíněných rekanalizačních metod je třeba provést randomizované studie s větším počtem pacientů.

Závěr

Mechanické metody rekanalizace akutní okluze mozkové tepny jsou perspektivní možností léčby mozkového infarktu. Jejich výhodou může být relativně vysoké procento úspěšných rekanalizací a možnost kombinace s farmakologickou léčbou (např. systémovou či lokální trombolýzou). Jedinou metodou, která se začíná rutinně používat v klinické praxi, je použití Merci retrieveru, který již byl schválen FDA v USA. V ostatních případech se zatím jedná o experimentální metody, jejichž potenciální prospěch pro pacienty musí být prokázán ve velkých randomizovaných studiích.

MUDr. David Školoudík

Neurologická klinika FNŠP,
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
e-mail: skoloudik@hotmail.com

Literatura

- Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA et al. High rate of complete recanalisation and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke* 2000; 31: 610–614.
- Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC et al. CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170–2178.
- Berlis A, Lutsep H, Barnwell S et al. Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization. *Stroke* 2004; 35: 1112–1116.
- Bezerra DC, Michel P, Reichhart M, Maulaz AB, Wintermark M et al. Carotid occlusion reopening and subsequent outcome after iv-tPA therapy within 3 hours of stroke [abstract]. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19 (Suppl 2): 6.
- Daffertshofer M, Gass A, Ringel P et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke* 2005; 36: 1441–1446.
- Daffertshofer M, Fatar M. Therapeutic ultrasound in ischemic stroke treatment: experimental evidence. *Eur J Ultrasound* 2002; 16: 121–130.
- Eggers J, Koch B, Meyer K, König I, Seidel G. Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion. *Ann Neurol* 2003; 53: 797–800.
- Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL et al. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neuro Sci* 1989; 91: 311–322.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–774.
- Herzig R, Bar M, Vlachova I, Školoudík D, Bachleda P, Havranek P, Krupka B, Utikal P, Machac J, Burval S. Factors predicting better clinical outcome in stroke patients with acute internal carotid artery occlusion, who undergo an emergent carotid disobliteration [abstract]. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (Suppl 5): 119–120.
- Mahon BR, Nesbit GM, Barnwell SL, Clark W, Marotta TR, Weill A et al. North American clinical experience with the EKOS MicroLysUS infusion catheter for the treatment of embolic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 534–538.
- Molina CA, Saver JL. Extending Reperfusion Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Emerging Pharmacological, Mechanical, and Imaging Strategies*. *Stroke* 2005; 36: 2311–2320.
- Nesbit GM, Luh G, Tien R, Barnwell SL. New and future endovascular treatment strategies for acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 103–110.
- Qureshi AI, Siddiqui AM, Suri MF, Kim SH, Ali Z, Yahia AM et al. Aggressive mechanical clot disruption and low-dose intra-arterial third-generation thrombolytic agent for ischemic stroke: a prospective study. *Neurosurgery* 2002; 51: 1319–1327.
- Rha JH, Saver JL. Recanalization as a surrogate outcome measure in thrombolytic clinical trials: a meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 317.
- Ringer AJ, Qureshi AI, Fessler RD, Guterman LR, Hopkins LN. Angioplasty of intracranial occlusion resistant to thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 2001; 48: 1282–1288.
- Starkman S. MERCI Investigators. Results of the combined MERCI I-II (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) Trials. *Stroke* 2004; 35: 240.
- Školoudík D, Bar M, Škoda O, Václavík D et al. Thrombotripsy study – case control study [abstract]. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19 (Suppl 2): 155.
- Suga T, Watanabe T, Watanabe M et al. A case of acute occlusion of the cervical portion of the right internal carotid artery with successful stepwise vascular dilatation by rescue PTA and deferred PTA. *No Shinkei Geka* 1996; 24: 1101–1106.
- Školoudík D, Bar M, Škoda O, Václavík D, Hradílek P, Šimíčková K. Bezpečnost a účinnost trombotripsy – akcelerace trombolýzy pomocí ultrazvuku. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2004; 3: 157–161.