

Současnost a budoucnost rekanalizační léčby akutních ischemických mozkových příhod

MUDr. Radek Ampapa

Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava

Intravenózní trombolýza je v současnosti standardní účinnou léčbou akutní fáze ischemického iktu. Pro omezení IVT krátkým terapeutickým oknem a poměrně malou efektivitu (hodnoceno dle rekanalizace okludované tepny) jsou zkoumány nové léčebné metody. Mezi nejnadějnější patří kombinovaná trombolýza, sonotrombolýza a mechanické odstranění – např. Merci katétre (všechny již experimentálně využívány i na pracovištích ČR), dále je snaha o prodloužení časového okna k léčbě IVT a podrobnější diagnostiku pomocí zobrazovacích metod v akutní fázi iktu (především MRI DWI, MR PWI, CT angiografie, perfuzní CT). Pro další ověření skutečného efektu na léčbu ischemických cévních mozkových příhod jsou nutné další studie, jejichž design je ovšem komplikován dominantním postavením intravenózní trombolýzy v časně terapii akutního iktu (nutnost aplikace do 4,5 hodin od vzniku iktu při vyloučení kontraindikací, s výjimkou potvrzené okluze ACM či AB, kde je alternativou i trombolýza arteriální s delším terapeutickým oknem). Dále je nutné prokázat jak rekanalizaci okludované tepny, tak pozitivní vliv na výsledný klinický stav pacienta. Léčebný postup, který by byl dostatečně efektivní, dostupný a bezpečný, se zatím nepodařilo nalézt, ale vzhledem k řadě probíhajících studií se slibnými průběžnými výsledky je budoucnost rozhodně nadějná.

Klíčová slova: trombolýza, akutní mozkový infarkt, Merci katétr, sonotrombolýza.

The present and future of recanalization therapy in acute ischaemic stroke

Intravenous thrombolysis (IVT) is currently a standard effective treatment for acute-stage ischaemic stroke. Because of the limitations of IVT which include a short therapeutic window and a relatively low efficacy (as assessed by the recanalization of the occluded artery), new therapeutic methods are investigated. Among the most promising are combined thrombolysis, sonothrombolysis and mechanical removal, e. g. with the Merci catheter (all of which are being experimentally used at centres in the Czech Republic); moreover, attempts are made to prolong the time window for treatment with IVT and to more accurately diagnose using imaging methods in acute-stage stroke (particularly MRI DWI, MRI PWI, CT angiography and perfusion CT). To further prove the true effect on the treatment of ischaemic stroke, more studies are required; however, their design is complicated by the dominant position of intravenous thrombolysis in early treatment of acute stroke (it needs to be applied within 4.5 hours of the onset of stroke provided there are no contraindications, except when occlusion of MCA or BA is confirmed where intra-arterial thrombolysis with a longer therapeutic window is also an option). Furthermore, it is necessary to demonstrate both recanalization of the occluded artery and the positive effect on the patient's consequent clinical condition. No therapeutic procedure which would be sufficiently effective, available and safe has been found; however, given the number of ongoing trials with promising early results, the future certainly is hopeful.

Key words: thrombolysis, acute cerebral infarction, Merci catheter, sonothrombolysis.

Neurol. pro praxi 2010; 11(5): 342–346

Seznam zkratk

AB – arteria basilaris
ACI – arteria carotis interna
ACM – arteria cerebri media
CEA – karotická endarterektomie
iCMP – ischemická cévní mozková příhoda
DWI – difúzně vážené snímky
IAT – intraarteriální trombolýza
IVT – intravenózní trombolýza
PWI – perfúzně vážené snímky
TCD – transkraniální Dopplerovská sonografie
TIA – tranzitorní ischemická ataka
t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu

Úvod

Léčba akutní ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) patří bezpochyby k největším problémům současné medicíny. Velice často se bohužel dostáváme do situací, kdy jsme schopni pacientovi

s probíhajícím ischemickým iktem stran další léčby nabídnout velice málo, přičemž důsledky iCMP jsou leckdy fatální. Dnes již standardní léčebnou metodou je IVT (intravenózní trombolýza), aplikovaná pouze při splnění daných kritérií. Je nutné přiznat, že řada pacientů s čerstvým ischemickým iktem z různých důvodů léčená IVT není a také, že u velké části pacientů léčených IVT nedojde ke zlepšení neurologického deficitu, tak aby byl pacient schopen přijatelného návratu do života s dobrou sebeobsluhou, což je naším léčebným cílem. Současný výzkum nových léčebných metod přináší několik různých směrů, je snahou lépe selektovat pacienty pro již dostupné metodiky, a to jak cestou dokonalejších zobrazovacích metod, tak prostým rozšířením terapeutického okna. Dále jsou zkoumány zcela nové léčebné metody především z oblasti intervenční neuroradiologie. Řada studií se zabývá rozličnou úspěšností IVT

v souvislosti s anamnestickou historií pacienta a výzkumem nových trombolitik.

Cíl, metodika

Cílem mé práce je na jednotlivých kazuistikách prezentovat jednotlivé léčebné metody akutního ischemického iktu, případně při zohlednění výsledného klinického stavu pacienta zvážit zpětně správnost volby dané metodiky či nabídnout jinou alternativu léčby včetně metod, které jsou zatím ve stadiu výzkumu, byť leckdy s velice slibnými výsledky. Data ohledně metod nedostupných v naší nemocnici jsem čerpal z dostupné literatury. Incidence ischemických cévních mozkových příhod v ČR je okolo 250 případů na 100 000 obyvatel a jsou u nás druhou nejčastější příčinou úmrtí. Světová zdravotní organizace odhaduje, že ve světě v důsledku cévní mozkové příhody ročně zemře 5,7 miliónu

lidí. Je tedy jistě velkým cílem pro současnou moderní medicínu tato data změnit.

Přehled kazuistik

Kazuistika 1: Pacientka, 52 let, náhlý kolaps v zaměstnání, RZP konstatuje levostrannou hemiplegii (příjezd do nemocnice 70 min. od vzniku iktu). Ve snaze co nejvíce zkrátit čas do aplikace vlastní IVT byl po telefonické informaci od lékaře posádky RLP o pacientce s čerstvou symptomatologií cévních mozkových příhod domluven příjezd RLP přímo na CT, zde ihned provedena kompletní laboratoř včetně koagulačních parametrů a následně akutní CT vyšetření. Nativní CT skeny vyloučily mozkové krvácení, či již patrnou ischemii. Středně těžký neurologický deficit – NIHSS 12 a normální výsledky kompletní laboratoře splňovaly indikační kritéria k IVT, která aplikována 45 min. od příjezdu do nemocnice. Celkově aplikováno 60 mg t-PA (zahájeno 115 min. od iktu). IVT doplněna 30minutovou insonací trifurkace ACM (a. cerebri media) vpravo. Výstupní NIHSS při propuštění 7. den od iktu 0.

Obrázek 1. Vstupní akutní CT mozku s negativním nálezem, 80 minut od iktu



Diskuze

Sonograficky nebyla jednoznačně prokázána okluze tepny extrakraniálně ani transkraniálně (pouze nižší průtok v pravé ACM se zvýšenou periferní rezistencí typu TIBI 1–2 svědčící pro distálněji uloženou obstrukci). Došlo k promptnímu zlepšení klinického stavu a pacientka byla propuštěna bez neurologického deficitu pouze po týdenním pobytu v nemocnici. Pacienti s anamnézou středně těžkého neurologického deficitu, negativního nálezu na CT a sonograficky neokludované tepny jsou vhodnými kandidáty k IVT.

Intravenózní trombolýza (IVT) tkáňovým aktivátorem plazminogenu (t-PA) je od roku 2004 v ČR prvním schváleným farmakologickým léčebným postupem akutního ischemického

iktu. U pacientů s ischemickým iktem je při splnění všech kritérií – především doby vzniku iktu do 4,5 hodin aplikována dnes již dobře dostupná intravenózní trombolýza (0,9 mg/kg t-PA, 10% bolus, zbylá dávka hodinu, maximálně ovšem 90 mg). V ČR se v současné době jedná již o standardní léčebnou metodu, ke které se při splnění daných kritérií mají dostat všichni pacienti. Opírá se o výsledky rozsáhlé studie NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA Stroke Study) z roku 1995, která prokázala významný prospěch intravenózní trombolýzy tkáňovým aktivátorem plazminogenu v prvních 3 hodinách od vzniku iktu. Bylo provedeno srovnání skupiny pacientů léčených t-PA a placebem. Pacienti léčení t-PA měli o 30% vyšší šanci žádného či jen minimálního neurologického postižení oproti placebo. Vyšší byl výskyt symptomatických intrakraniálních krvácení ve skupině léčených t-PA (6% oproti 0,5% u placeba).

V posledním desetiletí proběhla řada studií se snahou prokázat účinnost IVT i v delším terapeutickém okně. Výzkum vyvrcholil zveřejněním výsledků studie ECASS III v roce 2008, kde bylo doporučeno, aby intravenózní trombolýza byla podávána i v časovém okně 3–4,5 hodiny od vzniku prvních příznaků. Jednalo se o dvojitě zaslepenou randomizovanou placebo kontrolovanou studii, které se zúčastnilo 821 pacientů z 12 evropských zemí. Výsledek studie byl zapracován do doporučení ESO (European Stroke Organisation), dávkování a ostatní vylučující kritéria se nezměnila, pouze terapeutické okno se prodloužilo o 90 minut. Přesto je ale nutné zdůraznit, že prognóza pacienta s probíhající iCMP se zlepšuje, čím dříve je zahájena léčba t-PA. Rozšíření terapeutického okna tedy neznamena, že při příjmu pacienta s akutní iCMP lze klást menší nároky na rychlost zobrazovacích a laboratorních vyšetření či spolupráce s RZP. IVT sama o sobě není metoda všespásná, 40% pacientů léčených IVT stále umírá či je upoutáno na lůžko, pouze u 18% pacientů je možné do 2 hod. od podání t-PA sledovat úplnou rekanalizaci tepny. Prosté rozšíření terapeutického okna jistě může zvýšit počet pacientů léčených IVT, ale procentuální úspěšnost v rekanalizaci tepny v celkovém počtu asi neovlivní.

Jako aditivní léčebnou metodu jsme u výše uvedené pacientky společně s IVT provedli **sonotrombotripsii** v podobě insonace trifurkace pravé ACM při předpokladu trombózy nebo tromboemblického uzávěru větve ACM vyššího řádu. Metoda v zásadě nemá kontraindikaci, jedná se o bezpečnou metodu, která

je již od roku 2000 zkoumána a využívána jako aditivní metoda v léčbě cévních mozkových příhod. Menší studie in vitro a in vivo prokázaly urychlení rozpadu trombu při použití ultrazvukového vlnění o frekvencích 20 kHz až 2 MHz v kombinaci s trombolitiky. Je předpokládán dvojitý mechanismus účinku, buď mechanické rozrušení trombu díky vibracím s urychlením průniku trombolytika do vnitřku trombu, či vlastní aktivace fibrinolytického systému.

Nejčastěji citovanou prací je studie CLOTBUST, která již v roce 2004 prokázala, že sonografií asistovaná trombolýza významně zvyšuje incidenci rekanalizací oproti intravenózní trombolýze samotné u pacientů s uzávěrem ACM do 3 hodin od začátku příznaků. Ve studii byla použita 2 MHz sonda a bylo prováděno 2 hod. TCD monitorování. Efekt sonotrombolýzy může být potencován užitím echoktrastu.

V jedné z posledních prací byla prokázána bezpečnost metody na zdravých dobrovolnících (včetně časné po sonotrombolýze vyšetřené NMR mozku – bez detekce jakýchkoliv změn), ve stejné studii je popsáno přímé ovlivnění fibrinolytického systému při insonaci ACM standardní diagnostickou transkranální sondou – 2–4 MHz (došlo ke snížení hladin inhibitorů fibrinolýzy), naopak nebyla potvrzena hypotéza aktivace koagulace s možným vznikem trombu (u zdravých dobrovolníků nebyl pozorován nárůst produktů spojených se vznikem a štěpením trombu – D dimerů či fibrin degradačních produktů) (Školoudík et al., 2009).

Dále je zvažován výraznější efekt transkranální sonografie na léčbu iktu spojeného s vstupní hyperglykemií pacienta, předpokládá se, že ultrazvuk zde umožňuje rychleji aktivovat endoteliální syntézu oxidu dusíku a tímto mechanismem zvýšit perfúzi ischemické mozkové tkáně (Martini et al., 2006).

Další studie prokázala s velkou pravděpodobností vliv sonografie na rekanalizaci okludované střední mozkové tepny i bez asistence systémové trombolýzy. Bylo provedeno srovnání se skupinou pacientů, kteří nesplnili kritéria IVT a byli léčení pouze antiagregační terapií a sonotrombolýzou. Vždy se jednalo o okluzi kmele nebo M2 větve ACM. Sonotrombolýza byla provedena do 12 hod. od vzniku příznaků iktu, který měly vždy větší rozsah než NIHSS 4. Délka místa monitorace byla po dobu do dosažení rekanalizace tepny, ale maximálně 45 minut. Byl prokázán pravděpodobný efekt transkranálního sonografického monitoringu i u pacientů neléčených současně IVT, nicméně u kombinace IVT a sonografie bylo dosaženo nesignifikantně

vyššího počtu plných rekanalizací. Nebyl pozorován vliv podání echokontrastní látky, věku či pohlaví (Školoudík et al., 2007).

I přes optimistické výsledky sonotrombolýza stále není standardní léčbou akutní iCMP, přes průkaz vyššího procenta rekanalizací nebyl prokázán efekt na výsledný klinický stav pacienta, jsou nutné větší soubory pacientů, dalším problémem je závislost metody na dovednosti vyšetřujícího.

V rámci teoretických úvah, pokud by u výše uvedené pacientky nedošlo ke zlepšení klinického stavu po aplikaci IVT za asistence sonotrombotripse, připadala by v úvahu ještě následná aplikace IAT (intraarteriální trombolýza).

Intraarteriální trombolýza umožňuje aplikaci trombololytika přímo do okludované tepny, dávka účinné látky je tedy mnohonásobně nižší, podobně jako riziko systémových nežádoucích účinků.

Studie PROACT v roce 1998 prokázala, že pomocí intraarteriální trombolýzy lze dosáhnout významného zvýšení incidence rekanalizací u pacientů do 6 hodin od vzniku iktu. IAT lze v našich podmínkách aplikovat pouze ve specializovaných centrech, v současnosti je tomu tak zpravidla v časovém okně 4,5–6 hod. eventuálně v čase do 4,5 hod. při kontraindikaci IVT a možnosti provedení IAT, pouze při prokázané okluzi ACM či AB je možnou variantou IAT jako metoda první volby (doporučení ESO z ledna 2009). Další slibnou variantou léčby je kombinace IVT a IAT, jak jsem teoreticky navrhoval u uvedené pacientky. Byla provedena studie IMS (International Management of Stroke Trial), kde byla provedena klasická IVT a při přetrvávající okluzi tepny doplněna IAT. Kombinovaná léčba nevedla k vyššímu riziku krvácení a minimálně částečné rekanalizace bylo dosaženo v 56%. Zdá se, že kombinace obou metod by mohla být jednou z variant, kudy se může léčba akutních iCMP ubírat. Kombinuje se zde rychlost a technická jednoduchost IVT, kterou je možné provést na spádové iktové jednotce, s cílenou IAT, kterou lze doplnit po došetření a transportu do specializovaného centra, což nám umožní delší terapeutické okno (do 6 hod).

Kazustika 2: Pacientka, 56 let, za přítomnosti příbuzných náhlá ztráta komunikace, neschopna chůze, volána RZP, v klinickém obraze levostranná hemiplegie, centrální léze n. VII. vlevo (NIHSS 13), pomocnými vyšetřeními diagnostikován uzavěr střední mozkové tepny vpravo (CT mozku s příznakem hyperdenzní ACM vpravo, sonograficky obleněný a rezistentní průtok v pravé ACI, transkraniálně dobře detekovatelný průtok v levostranné

ACM, vpravo průtok nedetekován), etiologie iktu vzhledem k zjištěné fibrilaci síní zřejmě embolem. Nebyly shledány kontraindikace k podání intra-venózní trombolýzy. Vzhledem k vícečetným krvácivým projevům (hematurie, krvácení z dásní, tvorba kožních hematomů) bylo nutno aplikaci předčasně ukončit, krvácení ustalo. Kontrolní CT mozku 3,5 hodiny od ukončení IVT bez intrakraniálního krvácení, nález rozvíjející se ischemie v oblasti bazálních ganglií vpravo. Následný den opakované parciální symptomatické záchvaty na levých končetinách, večer dochází ke zhoršení stavu stran vědomí (NIHSS 24). Po intubaci provedeno kontrolní CT mozku s nálezem devastujícího krvácení v pravém hemisféře. Neurochirurg neindikuje urgentní zákrok, aplikována antiedematózní léčba, hemostyptika. 3. den od přijetí pacientka na odd. ARO umírá.

Diskuze

IVT byla zahájena po splnění všech indikačních kritérií. CT bylo s negativním nálezem, laboratorní výsledky ani rychle zjištěná anamnéza nesvědčily pro jakoukoliv hematologickou chorobu, která by mohla kontraindikovat podání trombololytika. Nebyla zjištěna žádná krvácivá komplikace v poslední době, známky subarachnoidálního krvácení či anamnéza pro něj svědčící, postižení CNS v minulosti charakteru tumoru či aneuryzmatu ani operační zákrok v posledních měsících. Rodina i pacientka byly informovány o možném profitu, ale i riziku aplikace IVT. S ohledem na časovou tíseň v době zvažování léčby akutní iCMP se vždy nepodaří všechna anamnestická data získat. Je nutné rozhodnout se v časovém okně, což může přirozeně zvýšit rizika komplikací.

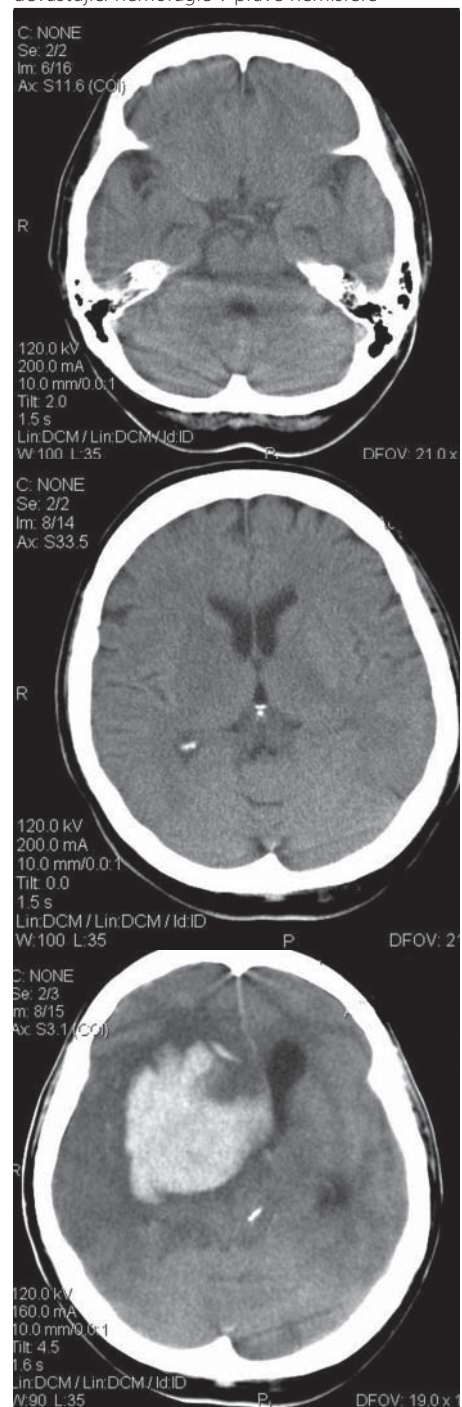
U pacientky nedošlo ke zlepšení klinického deficitu, naopak byla ohrožena mozkovým krvácením, které nakonec zapříčinilo úmrtí. Přesto v současné době nebyl primárně možný jiný postup než aplikace IVT. Pravděpodobná etiologie iktu vzhledem k zjištěné fibrilaci síní byla kardioembolizační. U takovýchto typů cévních mozkových příhod je z našich zkušeností IVT často neúspěšná.

Možnou bezpečnější alternativou by mohla být **IVT za pomoci desmoteplázy**. Jedná se o nové trombololytikum vyrobené ze slin netopýra. Desmotepláza méně ovlivňuje systémovou koagulaci, a proto je zvažováno menší riziko krvácivých komplikací trombololytické terapie. Navíc oproti klasické IVT by neměla být neurotoxická, naopak je předpokládán i možný neuroprotektivní efekt.

Studie DIAS v roce 2005 prokázala, že intra-venózní podání desmoteplázy mezi 3.–9. hodi-

nou od vzniku iktu u pacientů s přítomností perfuzně-difuzního mismatch na MR (alespoň 20%) zvyšuje počet rekanalizací a výsledný klinický stav ve srovnání s placebem. Bohužel podobně pozitivního výsledku nedosáhla navazující studie DIAS 2. Nyní probíhají další studie. Možným alternativním trombololytikem je i tenektepláza, trombololytikum s delším poločasem, možným bolusovým podáním a menším ovlivněním koagulačních parametrů se s ohledem na probíhající studie jeví jako další nadějná možnost léčby.

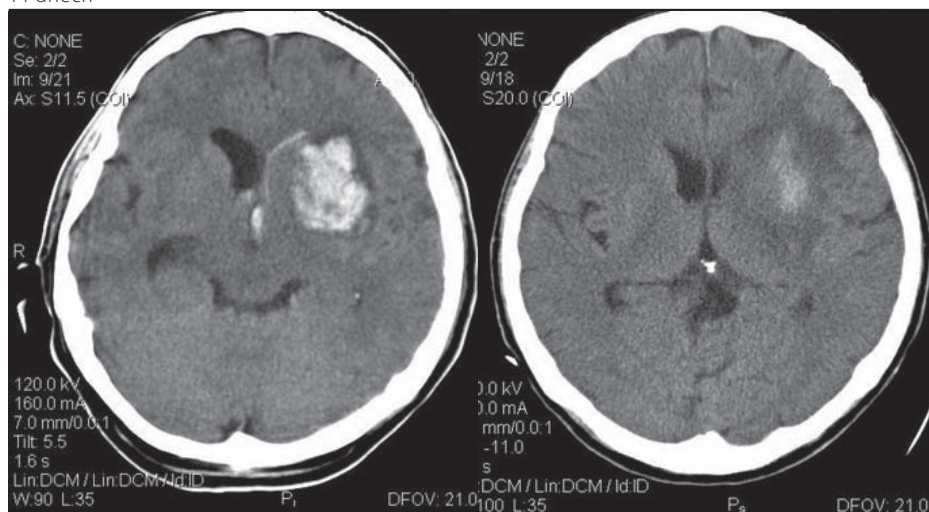
Obrázek 2. Na prvním snímku vstupní CT mozku s hyperdenzní ACM vpravo, na druhém rozvíjející se ischemie vpravo v bazálních gangliích, na posledním devastující hemoragie v pravé hemisféře



Vzhledem k předpokládané kardioembolizační etiologii iktu a sonograficky prokázané okluzi ACM vpravo velmi pravděpodobně embolem by další a domnívám se, že ještě nadějnější možnou variantou léčby u dané pacientky byla již primárně provedená **mechanická rekanalizace Merci katétre**. Tento experimentální léčebný postup akutního ischemického iktu je používán již i na některých pracovištích v naší zemi, především v situaci, kdy je rekanalizace pomocí IVT neúspěšná či je z různých důvodů IVT kontraindikována. Publikované kazuistiky se týkají hlavně střední mozkové tepny a jejích větví (M1, M2) a bazilární tepny. Merci katétr je speciální angiografické instrumentarium, kterým lze zachytit a poté vyjmout trombus z intrakraniální okludované tepny. Během stahování mikrovodiče a mikrokatétru je v okamžiku zachycení embolu balonek vodičího katétru expandován v krčném úseku přístupové tepny, což výrazně snižuje riziko distální embolizace. Vlastní výkon lze jedním katétre opakovat dvakrát až třikrát. Studie MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) v roce 2005 prokázala zlepšení klinického stavu pacientů při použití Merci katétru do 8 hodin od vzniku příznaků iktu. Podobné výsledky prokázala i studie „MultiMerci“, kde navíc u některých pacientů byla mechanická rekanalizace použita až po neúspěšné IVT, k ověření bezpečnosti užití Merci katétru až po IVT probíhají další studie. Komplikace ve smyslu symptomatického krvácení po léčbě Merci katétre byla zaznamenána v 8% případů (systémová trombolýza – 6%). Mechanická rekanalizace se jeví jako možnou metodou budoucnosti léčby akutní iCMP především pro svou efektivitu a poměrně široké terapeutické okno. Problémem ale zůstává náročnost na přístrojové vybavení a erudici personálu. Další novinkou v oblasti mechanické rekanalizace je vakuové odsátí trombu mikrokatétre pomocí podtlaku.

Určitou další nadějí by pro výše uvedenou pacientku mohly být i moderní zobrazovací metody, jedná se o MR s DWI sekvencemi (difúzně váženými snímky) a MR s PWI (perfúzně váženými snímky). Smyslem metodiky je nalézt oblast penumbry, což je vlastně rozdíl rozsahu perfúzního a difúzního deficitu (PWI/DWI mismatch). Danou problematikou se zabývala studie DEFUSE (Diffusion – weight imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution), kde byli pacienti léčeni t-PA v terapeutickém okně 3–6 hod za podmínek NIHSS vyšším jak 5 a přítomnosti PWI/DWI mismatch. Nejvýraznější efekt byl u pacientů s mismatchem více než 20% (Albers et al., 2006). Další variantou podrobnější diagnostiky na poli akutní mozkové ischemie

Obrázek 3. Vlevo putaminální krvácení vzniklé krátce po reoperaci, vpravo resorbce hematomu po 14 dnech



je nativní CT mozku doplněné o CT angiografii (CTA) a perfúzní CT (CTP). Každá z metod (MR, CT) poskytuje různé výhody a nevýhody. Výhodou CT je větší dostupnost a především rychlost vyšetření (nespolupracující či kriticky nemocní pacienti). Nevýhodou je omezený rozsah vyšetření, vystavení ionizujícímu záření, nutnost aplikace kontrastní látky. Výsledky CTA a CTP, které nám poskytnou celkem přesnou představu o cévním řečišti včetně přítomnosti penumbry, jsou k dispozici cca do 15 min. (Rohan et al, 2007). Tento způsob diagnostiky by do budoucna mohl pomoci selektovat pacienty již s proběhlým iktem, kde lze předpokládat minimální efekt IVT a kde již mohou převažovat nežádoucí účinky, naopak by nám mohl pomoci v indikaci pacientů s nejasnou dobou vzniku iktu či přesahující terapeutické okno, ale mající příznivý nálezn na zobrazovacích metodách – ať už CT či NMR.

Kazuistika 3: *Pacient, 66 let, přijat pro náhle vzniklou pravostrannou hemiparézu s poruchou řeči, již v průběhu příjmu úprava neurologického deficitu téměř k normě (NIHSS 2), na UZV zjištěna akutní okluze ACI vlevo (přítomno hypoechogenní lumen, akutní neurologická symptomatologie a detekovány zpětné pulzy za okluzí). Indikována urgentní endarterektomie (4 hodiny od vzniku příznaků), kde akutní okluze potvrzena/nález krvácení do plátu/. Kontrolní sonografické vyšetření krátce po desobliteraci prokazuje opětovnou okluzi tepny, při operační revizi tentýž den (9 hodin od vzniku příznaků) nalezen trombus, řešeno žilní záplatou. Krátce po reoperaci (13 hodin od vzniku příznaků) dochází ke zhoršení pravostranné symptomatologie (NIHSS 4), na kontrolním CT nález putaminálního krvácení vlevo. Řešeno konzervativně, postupná úprava klinického deficitu. Propuštěn 16. den od iktu (NIHSS 2).*

Diskuze

Jednoznačná indikační kritéria akutní endarterektomie dána nejsou. Výsledky studií jsou protichůdné a téma akutní CEA zůstává stále kontroverzní. Při zvažování tohoto urgentního zákroku je nutné vyloučit jinou než karotickou etiologii iktu. V podstatě jedinou diagnostickou jednotkou, u které je tento urgentní zákrok prováděn, je akutní trombóza ACI. Cílem zákroku je zabránit distální embolizaci a obnovit krevní zásobení ischemizované tkáně. Relativní podmínkou pro indikaci k zákroku je kontraindikace IVT, nejčastěji tedy nesplnění časového okna do 3 hodin. V prezentované kazuistice nebyla aplikována IVT pro malý neurologický deficit. Svízelné rozhodování nastává při splnění terapeutického okna IVT, adekvátního neurologického deficitu a nálezu akutní okluze ACI. Pak bychom dle současných postupů měli volit aplikaci IVT, ta ale dle našich zkušeností není za těchto okolností dostatečně účinná. Navíc v tomto případě přirozeně již nelze metody kombinovat, tak jak je tomu např. u mechanické rekanalizace či IAT. Obecně jasná vstupní klinická kritéria nejsou, ovšem pacienti s těžkým iktem a poruchou vědomí jsou pro velké riziko operace obecně kontraindikováni. Stran zobrazovacích metod bychom optimálně požadovali negativní nález na CT stran ischemie či průkaz penumbry (NMR DWI/PWI mismatch). K upřesnění časového okna pro urgentní endarterektomii budou nutné další studie s většími soubory pacientů. Sonografická diagnóza akutní okluze ACI je sama o sobě komplikovaná, napomoci nám může přítomnost hypoechogenního lumenu, detekce zpětných pulzů za okluzí, nerozvinuté kolaterální zásobení (cestou oftalmické periférie, zadní a přední komunikanty), dalším příznakem bývá absence distální hypoplazie tepny, kterou nalézáme u chronické okluze. Dle

dostupných informací lze podobných výsledků při rekanalizaci akutní okluze ACI dosáhnout pomocí perkutánní angioplastiky.

Dalšími zvažovanými jednotkami pro akutní CEA jsou crescendo TIA a stroke in evolution.

Závěr

V současné době je jedinou běžně aplikovanou léčebnou metodou IVT. Z vlastní zkušenosti našeho oddělení je ale nutné přiznat, že to není metoda dostatečná. K úplné rekanalizaci okludované tepny dochází pouze u 18 % pacientů (do 2 hodin od aplikace). Dalším negativem je poměrně krátké terapeutické okno, které je sice nově o 90 minut rozšířeno a jistě lze očekávat vzestup počtu léčených pacientů, dle mého názoru ale nebude dramatický, jelikož většina iktů indikovaných k IVT vzniká za účasti další osoby, která ihned volá RLP či u pacienta s malým deficitem, který je schopen zavolat si pomoc sám. Častá je nejasná doba vzniku, zjištění po probuzení anebo řádově desítky hodin trvající deficit a zde právě může být přínosem přesnější radiodiagnostika s navazující další selekcí pacientů.

Prostor pro další léčebné metody tedy na poli terapie akutní ischemické CMP bezpochyby je. Určitou inspirací by nám mohla být intervenční kardiologie, kde byl již přesun k invazivní léčbě akutního srdečního infarktu uskutečněn. V době, kdy v oblasti neurologie jsou budovány iktové jednotky léčící především IVT, tak v ČR již funguje funkční intervenční síť kardiocenter. Vzhledem k technologicky podobným metodikám se do budoucna nabízí i možnost využití přístrojového vybavení dnešních kardiocenter k léčbě akutních intervenčních zákroků z oblasti mozkové ischemie, optimálně v podobě týmu vedeného specialistou neurologem s adekvátní neuroradiologickou erudicí. Věřím, že i neurologii transformace léčby akutní iCMP směrem k výběru z většího spektra léčebných postupů včetně možností invazivních metodik čeká.

Je nepochybné, že všechny zmíněné nové léčebné postupy je třeba podrobit dalším studiím, které teprve prokážou jejich přínos pro léčbu akutní iCMP. Jako velký problém se mi jeví design studií, který je vždy výrazně limitován již danými léčebnými standardy. V současnosti, kdy je standardní léčbou při splnění daných kritérií IVT (alternativně u akutních okluzí ACM či *a. basilaris* lze použít IAT), se v podstatě není možno setkat se studií, která by srovnávala účinnost některé z nových léčebných metod přímo vůči IVT, vždy se jedná o navazující léčbu při neúspěchu IVT

eventuelně kontraindikaci IVT. Lze předpokládat, že po prodloužení časového okna na 4,5 hodiny bude konstrukce studií ještě komplikovanější. Nedočkáme se tedy zatím asi srovnání IVT třeba vůči Merci katétu jako primární léčebné metody. Z mého pohledu je to škoda, v podstatě jsme nuceni metodu, která sice zlepšuje prognózu pacientů, ale bezpochyby ne vždy a často nedostatečně, na základě současných doporučení provést a teprve poté zkusit třeba invazivní zpřůchodnění okludované tepny. S ohledem na heslo „Time is Brain“ to bezpochyby všechny nové léčebné metodiky handicapuje a průkaz jejich případného pozitivního léčebného efektu značně komplikuje.

Jistě nelze opomenout nutnost spolupráce všech složek účastnících se v léčbě a diagnostice akutní iCMP. Důležitá je spolupráce s RLP, kvalitní anamnéza, optimálně příjezd RLP přímo k CT vyšetření, kde jsou ihned prováděny laboratorní odběry, jelikož právě čekání na biochemické a hematologické výsledky nejčastěji zdržuje aplikaci IVT. Dále může následovat akutní sonografické vyšetření včetně transkraniálního s možným provedením sonotrombotripse s navazující IVT při splnění indikačních kritérií. Při nelepšení klinického stavu a průkazu přetrvávající okluze ACM či M1, M2 větve (prokázáno sonograficky, alternativně CT angiografií mozku) lze již v průběhu aplikace IVT kontaktovat specializované centrum s úvahou o mechanické embolektomii či doplnění IAT. Vypracování léčebných a diagnostických postupů pro každé oddělení se specifikami daných nemocnic jak pro lékaře tak sestry akutní péči o iCMP může značně zdokonalit.

Poslední desetiletí jsou změny ve všech medicínských oborech bouřlivé, bude jistě zajímavé sledovat, kterým směrem se ubere urgentní medicína ischemických cévních mozkových příhod. Mým přáním je, abychom pacientům mohli nabídnout více, než je tomu v současnosti, aby nové léčebné postupy byly bezpečné, prokazatelně efektivní a dostupné všem pacientům. Jsem si vědom toho, že to jistě není málo a že splnění takového cíle bude během na dlouhou trať.

Literatura

1. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP. Magnetic Resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution – (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006; 60(5): 508–517.

2. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS, Robinson DJ, Grotta JC. Clotbust Investigators. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOTBUST trial. *Neuroimaging* 2004; 14(2): 113–117.
3. Combined intravenous and intraarterial recanalization for acute ischemic stroke: The Interventional Management of Stroke Study. The IMS Study Investigators. *Stroke*; 2004; 35(4): 904–911.
4. Dubinsky R, Lai S-M. Mortality of stroke patients treated with thrombolysis: Analysis of nationwide inpatient sample. *Neurology* 2006; 66: 1742–1744.
5. Eggers J, Seidel G, Koch B, König IR. Sonothrombolysis in acute ischemic stroke for patients ineligible for rt-PA. *Neurology* 2005; 22: 1052–1054.
6. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS). *Stroke*; 2005; 36(1): 66–73.
7. Kohrmann M, Juttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006; 5(8): 661–667.
8. Martini SR, Hill MD, Alexandrov AV, Molina CA, Kent TA. Outcome in hyperglycemic stroke with ultrasound-augmented thrombolytic therapy. *Neurology* 2006; 67: 700–702.
9. Rohan V, Ševčík P, Polivka J, Ambler Z, Kreuzberg B, Ferda J. Klinický pohled na výpočetní tomografii u akutní ischemie mozku. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(6): 643–652.
10. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*; 2008; 39(4): 1205–1212.
11. Školoudík D, Bar M, Škoda O, Václavík D, Hradílek P, Langová K, Herzig R, Kaňovský P. Účinnost sonotrombotripse a sonotrombolýzy v rekanalizaci střední mozkové tepny. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(3): 248–252.
12. Školoudík D, Fadrná T, Bar M, Zapletalová O, Zapletal O, Blatný J, Langová K, Šaňák D, Král M, Herzig R, Kaňovský P. Ovlivnění fibrinolytického systému pomocí kontinuálního dopplerovského monitoringu u zdravých dobrovolníků. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(5): 446–452.
13. 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(5): 457–507.
14. 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(24): 1581–1587.
15. Update Guidelines January 2009 New Elements. Available from: URL: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Extended_Thrombolysis_KSU.pdf.

MUDr. Radek Ampara
Neurologické oddělení
Nemocnice Jihlava
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava
ampapar@gmail.com

