

Systémová intravenózná trombolýza mozgových infarktů – nejlepší alternativní léčba?

doc. MUDr. Miroslav Brozman, CSc.

Neurologická klinika, FN Nitra, Fakulta sociálních věd a zdravotnictva, Univerzita Konstantína Filozofa, Nitra

Systémová intravenózná trombolýza sa v súčasnosti považuje za zlatý štandard v liečbe akútneho mozgového infarktu do 4,5 hodiny od začiatku ťažkostí. Jej účinnosť a bezpečnosť je najvyššia, ak sa podá lege artis, t. j. v správnom čase, v správnej dávke, správnemu pacientovi. Aký je správny čas? Aká je správna dávka? Ktorý pacient je ten správny? Je systémová trombolýza najlepšou alternatívou liečby pre pacientov s akútnym mozgovým infarktom? Poznáme odpoveď na všetky otázky? Na základe publikovaných údajov a vlastných skúseností autor rozoberá niektoré aspekty tejto zaujímavej problematiky.

Kľúčové slová: systémová intravenózná trombolýza, mozgový infarkt, rekombinantný plazminogénový aktivátor (rtPA).

Systemic intravenous thrombolysis of ischemic strokes – the best treatment alternative?

Systemic intravenous thrombolysis is considered gold standard for the treatment of ischemic cerebral strokes up to 4,5 hours from the onset of symptoms. Its efficacy and safety are greatest when given lege artis, i. e. at appropriate time, at appropriate dose and to appropriate patient. Which time is the best? Which dose is correct? Which patient is the best candidate? Is really systemic thrombolysis the best alternative of treatment for the patients with ischemic stroke? Do we have answers for all these questions? On the basis of recently published data and personal experience we discuss several aspects of this interesting topic.

Key words: systemic intravenous thrombolysis, ischemic stroke, recombinant plasminogen, activator (rtPA).

Neurol. praxi 2014; 15(3): 120–124

Zoznam skratiek

AHA – American Heart Association
 ASA – AcetylSalicylic Acid
 ASA – American Stroke Association
 CMP – cievna mozgová príhoda
 CT – počítačová tomografia
 ECASS 3 – European Cooperative Acute Stroke Study 3
 EMA – European Medical Agency
 ESO – European Stroke Organization
 FAST – Face-Arm-Speech-Time (rýchly štandardizovaný test na vyšetrenie príznakov CMP)
 GPS – Global Positioning System
 GWTG – Get With the Guideline-Stroke
 IAT – intraarteriálna trombolýza
 INR – International Normalized Ratio
 IQR – Interquartile Range (štatistický interval disperzie hodnôt)
 IST-3 – International Stroke Trial 3
 IVT – intravenózná trombolýza
 JAMA – Journal of American Medical Association
 MR – magnetická rezonancia
 mRS – modifikovaná Rankinova škála
 MTE – mechanická trombektómia
 NIHSS – National Institute of Stroke Scale
 NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke
 NOAK – nové antikoagulanty
 OTT – Onset To Treatment (interval od vzniku príznakov do začatia liečby)
 rtPA – rekombinantný plazminogénový aktivátor

RZP – rýchla zdravotnícka pomoc
 RZS – rýchla zdravotnícka služba
 sICH – symptomatic IntraCranial Hemorrhage
 SITS – Safe Implementation of Treatments in Stroke
 SPC – Summary of Product Characteristics
 SRN – Spolková republika Nemecko
 STEMO – Stroke Emergency Mobile (urgentná mobilná liečba CMP)
 UCLA – University of California, Los Angeles

Úvod

Systémová intravenózná trombolýza (IVT) sa v súčasnosti považuje za zlatý štandard v liečbe akútneho mozgového infarktu do 4,5 hodiny od začiatku ťažkostí. V mnohých krajinách však trvalo roky, kým poznatky o účinnosti a bezpečnosti IVT prelomili bariéry strachu a nedôvery. Keď sa pred necelými 15 rokmi uskutočnil celonárodný lekárske prieskum vo Veľkej Británii, 74 % z oslovených 1 716 špecialistov na CMP malo pochybnosti o prospešnosti trombolýzy (Ebrahim et Redfern, 1999)). V USA na začiatku tohto storočia podávalo trombolýzu len 50 % neurológov a len 30 % bolo presvedčených o preukázanej účinnosti trombolýzy (Katzan et al., 2001). Na Slovensku sme v tom čase podávali off-label intravenóznou trombolýzu (IVT) pravidelne len na neurologickom pracovisku v Nitre (Brozman et al., 2003; Brozman et al., 2006). Postupovali sme správne?

AKÝ je správny čas?

Význam časového faktora v rekanalizačnej liečbe mozgových infarktů sa široko proklamuje, ale netreba zabudnúť, že metaanalýza sa donedávna opierala o údaje iba 1 850 pacientov z 8 štúdií (Lees et al., 2010). Štúdia NINDS, publikovaná v roku 1995, preukázala ako prvú účinnosť systémovej intravenózne trombolýzy (IVT) rekombinantným tkanivovým plazminogénovým aktivátorom (rtPA) v dávke 0,9 mg/kg hmotnosti pacienta a v časovom okne do 3 hodín od vzniku príznakov (NINDS rt-PA Stroke Study Group, 1995). V roku 2008 potvrdila štúdia ECASS 3 účinnosť tejto liečby aj v predĺženom časovom okne 4,5 hodiny (Hacke et al., 2008). Účinnosť a bezpečnosť IVT potvrdili údaje z registra *SITS* (pôvodne Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke, aktuálne Safe Implementations of Treatments in Stroke) (SITS register, 2014). Postupne sa systémová trombolýza stala štandardnou liečbou u pacientov s ischemickou CMP, v súčasnosti v odporúčanom časovom okne do 4,5 hodiny od začiatku príznakov (Trieda I, Úroveň A podľa European Stroke Organisation, ESO, 2009) (ESO Guidelines, 2008; ESO Guideline Update, 2009). V júni 2012 boli publikované výsledky International Stroke Trial (IST-3), najrozsiahlejšej randomizovanej, placebo kontrolovanej štúdie intravenózne trombolýzy (Sandercock et al., 2012). Štúdia zahrnula 3 035 pacientov, ktorí boli liečení do 6 hodín od začiatku príznakov

Tabuľka 1. Najdôležitejšie predpoklady pre úspešnú liečbu mozgových infarktov

Čas („Time is brain“)	Informovanosť obyvateľstva o príznakoch a závažnosti mozgových iktov + potreba okamžitej reakcie
Transport	Volat' RZS (155, 112) – regionálny systém Okamžitá komunikácia KOS s cieľovou nemocnicou
Diagnostika	Okamžité CT (MR) po privezení pacienta do nemocnice
Rozhodnutie o liečbe	Začatie trombolytickej liečby (IVT) V CV centre angiolinka a endovaskulárne intervencie
Liečba	Intenzívna cerebrálna jednotka (ICJ) Kontrolné CT alebo MR, Doppler, TCCS, ECHO srdca a plánovanie sekundárnej prevencie
Rehabilitácia	Fyzioterapia, logopédia, neuropsychológia, sociálna rehabilitácia, dostupnosť špecializovaných pracovísk
Rodina a spoločnosť	Zaradenie do rodinných a spoločenských aktivít, starostlivosť a opatrovanie postihnutých

RZS – rýchla zdravotnícka služba; KOS – krajské operačné stredisko; CT – počítačová tomografia; MR – magnetická rezonancia; CV – cerebrovaskulárne; IVT – intravenózna trombolýza; ICJ – intenzívna cerebrálna jednotka; TCCS – transkraniálna farebná sonografia; ECHO srdca – echokardiografické vyšetrenie (Čiastočne adaptované podľa 24 a upravené autorom.)

Tabuľka 2. Vnútronemocničné časové limity pre jednotlivé činnosti

Činnosť	Limit
Aktivácia lekára	≥ 10 min
Aktivácia stroke tímu	≥ 15 min
Uskutočnenie CT	≥ 25 min
Vyhodnotenie CT	≥ 45 min
Začatie IVT	≥ 60 min
Liečba na ICJ	≥ 3 hod

CT – počítačová tomografia; IVT – intravenózna trombolýza; ICJ – intenzívna cerebrálna jednotka (adaptované podľa 24)

0,9 mg/kg rtPA i. v. Vstupné kritériá mali niekoľko výnimiek oproti podobným štúdiám, bez horného vekového limitu a s akceptáciou hodnôt systémového TK medzi 90–220 mm Hg systoly a 40 – 130 mm Hg diastoly. Výsledky IST-3, ako aj metaanalýza 12 IVT štúdií, ktoré zahŕňali 7 012 pacientov do 6 hodín, potvrdili prospešnosť intravenózneho rtPA počas 6 hodín od vzniku príznakov. Získané poznatky však súčasne zdôraznili význam včasnej liečby, pretože prospešnosť IVT bola najvyššia u pacientov liečených počas 3 hodín od vzniku príznakov (mRS 0–2, 40,7 % oproti 31,7 %; OR, 1,53, 95 % CI, 1,26–1,86; $p < 0,0001$).

Štúdia Savera et al., publikovaná v JAMA v roku 2013, ktorá sledovala klinický výsledok pri viac než 50 000 mozgových infarktoch, potvrdila, že **rýchlosť podania rtPA je najrozhodujúcejší faktor úspechu** (Saver et al., 2013). Rozsiahla analýza sa uskutočnila pod vedením Jeffreyho L. Savera z Kalifornskej univerzity (UCLA Comprehensive Stroke Center) a preukázala 4 % zlepšenie klinického výsledku pre každých 15 minút urýchlenia liečby. Výskumný tím použil údaje z rozsiahleho národného registra, z tzv. GWTG databázy (Get With the Guideline-

Stroke), ktorú vyvinuli v spolupráci American Heart Association a American Stroke Association (AHA/ASA). GWTG register zhromaždil v období od apríla 2003 do marca 2012 údaje o 1 122 119 pacientoch z 1 857 nemocníc. Po vyradení nekompletných údajov, údajov z malých nemocníc (menej ako 30 trombolýz) a prípadov vnútronemocničného vzniku iktu sa zhodnocovali informácie o 66 692 intravenózných trombolýzach (6,8 % z celkového počtu iktov). Vyradili sa aj výkony intraarteriálnej trombolýzy v počte 2 622. Spolu 58 353 pacientov bolo liečených štandardnou intravenóznou rtPA liečbou v intervale do 4,5 hodiny. Priemerný vek pacientov bol 72 rokov, približne rovnaký bol pomer mužov a žien, priemerný časový interval od vzniku ťažkostí po podanie liečby predstavoval 144 minút. V intervale 0–90 minút bolo liečených 9,3 % pacientov (5 404), 77,2 % (45 029) mali OTT (Onset-To-Treatment) čas 91 až 180 minút a 13,6 % (7 920) mali OTT čas 181 až 270 minút (obrázok 1). Medián vstupného NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) skóre, dokumentovaný u 87,7 % pacientov, bol 11 (rozsah 6–17). Najsilnejšie asociované faktory s kratším OTT intervalom boli: **ťažší iktus** (odds ratio – OR, 2,8; 95 % CI, 2,5–3,1 pre 5-bodové zvýšenie), **RZP príchodu v pracovnej dobe** (OR, 4,6; 95 % CI, 3,8–5,4). Celkovo sa vyskytlo 5 142 (8,8 %) nemocničných úmrtí, 2 873 (4,9 %) pacientov malo intrakraniálne krvácanie, 19 491 (33,4 %) pacientov dosiahlo nezávislosť pri prepustení (mRS 0–1), a 22 541 (38,6 %) pacientov bolo prepustených priamo domov. **Rýchlejší OTT interval, v 15minútových intervaloch**, bol asociovaný so **zníženou nemocničnou mortalitou** (OR, 0,96; 95 % CI, 0,95–0,98; $p < 0,001$), **redukciou symptomatických intrakraniálnych**

krvácaní (OR, 0,96; 95 % CI, 0,95–0,98; $p < 0,001$), **vyšším podielom nezávislých pacientov pri prepustení** (OR, 1,04; 95 % CI, 1,03–1,05; $p < 0,001$) a **vyšším podielom pacientov prepustených domov** (OR, 1,03; 95 % CI, 1,02–1,04; $p < 0,001$). Každých 15 minút urýchlenia štartu IV rtPA bolo spojených so 4 % zvýšením šance na lepší klinický stav, 3 % na rýchlejšie prepustenie z nemocnice, 4 % bolo zníženie včasnej úmrtnosti a o 4 % bol nižší výskyt symptomatických hemoragických transformácií. Tieto relatívne malé percentuálne rozdiely znamenajú klinický prospech pre stovky pacientov. V niektorých nemocniciach sa podarilo dosiahnuť urýchlenie času presunom CT (MR) diagnostiky do priestorov urgentných príjmov. Hlavná správa je, že **rýchle podanie rtPA, t. j. podanie v intervale 0–90 minút oproti 181–270 minút, významne redukuje mortalitu a symptomatické krvácanie, umožňuje rýchlejšie prepustenie domov a nezávislý život (mRS 0–1)**.

Keď sa analyzujú časové intervaly, dlhodobosť sa potvrdzuje, že najväčšie zdržanie spôsobuje **neskoré rozpoznanie príznakov a oneskorené volanie urgentnej linky**. Preto má stále obrovský význam pokračovať vo vzdelávacej kampani o príznakoch iktu, napríklad o význame použitia tzv. **FAST testu** vo Veľkej Británii, ktorý zdôrazňuje vyšetrenie tváre, rúk a reči pri podozrení na mozgovú príhodu (Robinson et al., 2012). JAMA štúdia upozorňuje na význam regionálnych systémov organizácie rýchlej zdravotníckej služby a ich spoluprácu s koncovými nemocnicami, čo umožňuje aktivizovať CMP-tímy a uskutočniť CT alebo MR vyšetrenie okamžite po privezení pacienta. Základné predpoklady úspešnej liečby mozgových infarktov dokumentujú tabuľka 1 a 2.

Strbian a spol. z Helsinskej Univerzity nemocnice analyzovali údaje 878 pacientov, ktorí dostali trombolýzu v intervale 4,5 hodiny, v období medzi januárom 2003 až decembrom 2008 (Strbian et al., 2010). Použili univariačné štatistické metódy a multivariačnú logistickú regresiu na sledovanie vzťahu medzi terapeutickým intervalom (Onset-To-Treatment – OTT) a dobrým klinickým výsledkom po 3 mesiacoch (modifikovaná Rankinova škála – mRS 0–2).

Medián veku pacientov bol 70,5 roku, medián OTT 115 minút a medián vstupného NIHSS bol 9. Po adjustácii na závažnosť iktu sa preukázalo, že **pacienti s OTT < 70 minút mali lepší klinický výsledok než pacienti s OTT ≥ 70 minút**. Prospešnosť ultravčasnej trombolýzy sa preukázala najmä pre pacientov s NIHSS 7 – 12 (OR = 5,15 (1,50 až 27,5)), niečo menej výrazne pre pacientov

Tabuľka 3. Relatívne kontraindikácie intravenózne trombolýzy (IVT)**Pacienti môžu dostať IVT napriek prítomnosti jedného alebo viacerých relatívnych KI**

Lahký infarkt alebo rýchlo sa zlepšujúce sa príznaky

Gravidita

Epileptický záchvat v úvode s perzistujúcim neurologickým deficitom (pokiaľ má neurologický deficit vzťah k akútnej mozgovej ischémii)

Chirurgický zákrok alebo trauma počas 14 dní pred iktom

Čerstvé GIT alebo močové krvácanie

Čerstvý infarkt myokardu

IVT – intravenózna trombolýza; KI – kontraindikácie; GIT – gastrointestinálny trakt (upravené podľa 24)

s NIHSS ≥ 13 (OR = 2,74 (1,26 až 5,90)). Pacienti s OTT ≤ 90 minút a NIHSS 7 až 12 had mali taktiež vyššiu šancu na lepší klinický výsledok – OR = 1,72 (1,00 až 2,96), a pacienti s NIHSS ≥ 13 mali nižšiu mortalitu než pacienti s OTT > 90 minút (16,4% oproti 29,5%; $p = 0,01$). Multivariačný model preukázal asociáciu s lepším klinickým výsledkom pre mladší vek, nižšie hladiny glykémie, nižšie vstupné NIHSS a OTT < 70 minút. V závere autori konštatujú, že ultravčasná trombolýza je spojená s lepším klinickým výsledkom u pacientov so stredne ťažkým až s ťažkým mozgovým infarktom. Čím skôr sa trombolýza podá, tým vyššia je pravdepodobnosť dobrého výsledku.

V Berlíne sa od februára 2011 uskutočňuje pilotný projekt skupiny **STEMO (Stroke Emergency Mobile)**, ktorý umožňuje prednemocničnú trombolýzu (Weber et al., 2012; Walter et al., 2012; Ebinger et al., 2012; Ebinger et al., 2013; Weber et al., 2013). V špeciálne upravenom vozidle rýchlejšej zdravotníckej a požiarnickej služby sa nachádza CT prístroj a mobilné laboratórium. V STEMO vozidle je neurológ, záchranár a rádiologický asistent; konzultáciu CT nález poskytuje neuroradiológ na zavolanie. Po prijatí signálu z operačného strediska sa aktivizuje štandardná RZS aj STEMO vozidlo. GPS systém lokalizuje volanie, či sa nachádza v operačnej zóne vozidla STEMO. Len čo sú vozidlo aj posádka pripravení, štartujú k pacientovi. Prvé výsledky 12 prednemocničných trombolýz v Sársku v Nemecku ukázali veľmi sľubné výsledky. Walter et al. referovali podstatné skrátenie terapeutického intervalu už pri analýze výsledkov prvých 100 riešených pacientov v období od novembra 2008 do júla 2011 (Walter et al., 2012). Medián začatia liečby pri prvých 12 prednemocničných trombolýzach predstavoval 35 minút (IQR 31–39) oproti 76 minútam ($p < 0,0001$) pri kontrolnej skupine; medián rozdielu bol 41 minút (95% CI 36–48 minút). Štúdia **PHANTOM-S** by mala potvrdiť prospešnosť prednemocničnej trombolýzy a obhájiť dodatoč-

né finančné náklady. Jej prvé výsledky boli nedávno publikované (Weber et al., 2013). Autori referujú, že od februára do apríla 2011 urgentne riešili spolu 152 pacientov v STEMO vozidle. Informovaný súhlas získali od 77 pacientov. 45 pacientov (58%) malo mozgový infarkt a 23 (51%) dostalo rtPA. Priemerný terapeutický interval v STEMO bol 62 minút v porovnaní s 98 minútami v porovnávanej kontrolnej skupine. Dvaja (9%) z rtPA-liečenej skupiny pacientov mali symptomatické intrakraniálne krvácanie a jeden z týchto pacientov (4%) zomrel v nemocnici. Doterajšie výsledky preukázali, že prednemocničná trombolýza je rýchla, účinná a bezpečná. Tieto výsledky musí potvrdiť prospektívna kontrolovaná štúdia.

AKO sa má podávať trombolytická liečba pri mozgovom infarkte? AKÁ je správna dávka?

Pre štáty Európskej únie platí od roku 2002 odporúčanie EMA, predtým EMEA (Európska agentúra pre medicínsku liečbu), že trombolytická liečba sa má podávať **intravenózne**. Ako preparát sa má podávať **rtPA** (rekombinantný tkanivový plazminogénový aktivátor, altepláza). Od roku 1996 sa za bezpečnú dávku považuje **0,9 mg/kg hmotnosti** pacienta, maximálna celková dávka predstavuje 90 mg. Je to o niečo nižšia dávka, než sa povoľuje pre pacienta s akútnym srdcovým infarktom. 10% celkovej plánovanej dávky sa podáva ako intravenózný bolus. Po cca 5 minútach sa pokračuje v podaní zvyškovej dávky v infúzii počas 60 minút. Aktualizované ESO odporúčania z roku 2009, ako aj aktuálne SPC alteplázy, dovoľujú štandardné intravenózne podanie v časovom intervale 4,5 hodiny od vzniku ťažkostí. V prípade akútnej bazilárnej oklúzie sú akceptované alternatívy intravenózne aj intraarteriálnej trombolýzy; podanie liečby sa umožňuje aj v neskoršom časovom intervale, ktorý nie je presne ohraničený. Intraarteriálne je možné podať rtPA v intervale do 6 hodín pri preukázanej oklúzii artéria cerebri media (ESO Guideline Update, 2009).

Ako uvádzajú Školoudík et al., v bežnej klinickej praxi je často ťažké presné odváženie pacienta, preto sa hmotnosť, od ktorej sa vypočítava dávka trombolýzy, len odhaduje (Školoudík et al., 2013). Napriek tomu, že často dochádza k miernemu poddávkovaniu alebo predávkovaniu (obvykle chyba neprekračuje 10% odporúčenej dávky), táto odchýlka nevedie ani k zvýšenému riziku symptomatického intrakraniálneho krvácania (sICH), ani k zníženiu účinnosti liečby (Messé et al., 2011).

Mikulík et al. testovali rôzne dávkovacie schémy podávania alteplázy (Actilyse®), pričom nezistili

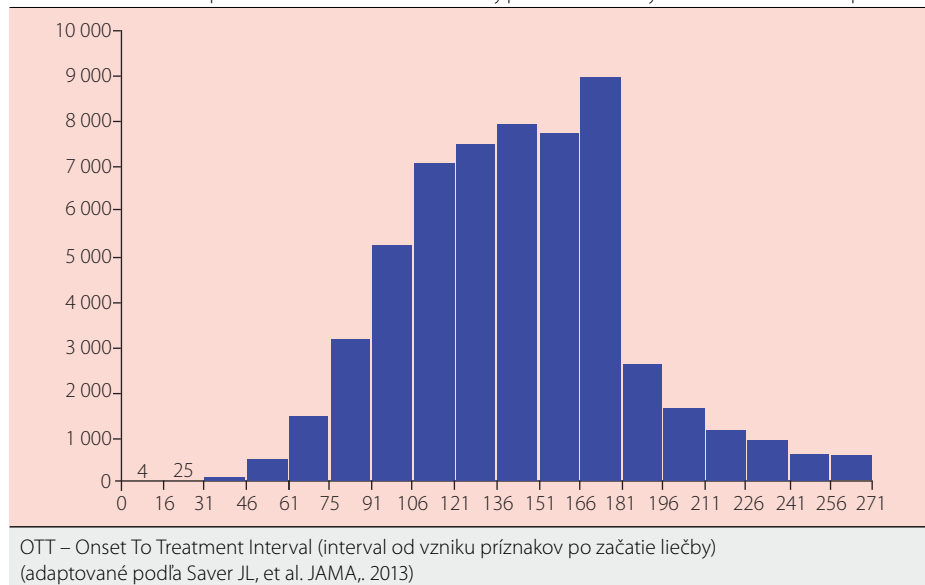
rozdiely v bezpečnosti a účinnosti pri použití dávok 0,8 mg/kg, 1,0 mg/kg a 1,2 mg/kg (Mikulík et al., 2013). Existujú aj poznatky, že nižšia dávka alteplázy (0,6 mg/kg) môže byť optimálna pre Japoncov (Toyoda et al., 2009). Z našich počiatočných skúseností môžeme potvrdiť, že nižšie dávkovanie rtPA môže byť postačujúce pre dobrú klinickú účinnosť IVT aj v našej populácii (Brozman et al., 2006). V súbore 119 IVT v období rokov 1998–2005 dosiahla priemerná dávka rtPA 0,71 mg/kg hmotnosti pacienta. Dobrý klinický výsledok (mRS 0–2) sme preukázali u 42% liečených pacientov, 30% pacientov mali výsledné mRS 0–1, a to aj napriek vysokému vstupnému NIHSS (priemer 14 bodov).

KOMU je možné trombolýzu podať? Ktorý pacient je indikovaný na liečbu, a, naopak, ktorému pacientovi sa liečba neodporúča?

Podanie intravenózne trombolýzy sa na Slovensku umožňuje pre pacienta medzi 18.–80. rokom veku. Celosvetové skúsenosti ukazujú, že nie je dôležitý kalendárny vek, ale biologický stav pacienta, rodinné, pracovné a sociálne súvislosti. V indikovaných prípadoch je preto možné podať IVT aj staršiemu pacientovi nad 80 rokov. Existujú skúsenosti s IVT liečbou v detskej populácii, ako aj u gravidných žien. Súčasné odporúčania ESO umožňujú podanie IVT aj pacientom pod 18 rokov a nad 80 rokov veku (ESO Guideline Update, 2009). Klinické skúsenosti potvrdili, že IVT je možné bezpečne podať aj pacientovi na antikoagulačnej liečbe warfarínom, ak je aktuálne INR $< 1,7$.

Nesmie byť žiadne podozrenie na subarachnoidálne krvácanie, riziková sú diabetici a pacienti s extrémnymi hodnotami TK. Počas trombolytickej liečby nesmie hodnota systolického TK prekročiť 185 mmHg a diastolického TK 110 mmHg. Počas nasledujúcich 24 hodín sa neodporúča heparín v žiadnej forme, dokonca ani preparáty ASA.

Komplexné zhodnotenie indikácií a kontraindikácií systémovej trombolýzy poskytuje práca Školoudíka et al. (Školoudík et al., 2013). Autori diskutujú závažnosť 29 kontraindikácií, ktoré sú uvedené v SPC o lieku Actilyse®, Boehringer Ingelheim, SRN. Najnovšie AHA/ASA odporúčania z roku 2013 akceptujú > 15 -ročné skúsenosti viacerých skupín odborníkov s tzv. off-label trombolýzou (Jauch et al., 2013). Odborníci referujú o používaní fibrinolyzy u pacientov s extrémne vysokým vekom (> 80 rokov), s predchádzajúcim iktom a diabetom, s minimálnymi príznakmi (tzv. minor stroke), rýchlo sa upravujúcimi príznakmi, včasným infarktom myokardu, po veľkom chirurgickom zákroku ale-

Obrázok 1. Rozdelenie pacientov vo vzťahu k začatiu liečby podľa 15minútových intervalov od vzniku príznakov

bo traume počas predchádzajúcich 3 mesiacov, aj pri užívaní antikoagulancií. Klinický výsledok liečených pacientov s týmito kontraindikáciami bol lepší než u kontrolných pacientov bez fibrinolytickej liečby. Percento symptomatických intrakraniálnych hemoragií (sICH) sa nezvýšilo. V odporúčaníach sa uvádza, že odborníci na trombolýzu môžu modifikovať exklúzne kritériá podľa svojich skúseností (tabuľka 3). Ak napríklad nie je známa anamnéza trombocytopenie, nie je potrebné čakať na výsledok hodnoty trombocytov. U pacientov, ktorí neužívajú antikoagulanciá, nie je potrebné čakať na výsledky koagulačných testov, ale trombolýzu je potrebné prerušiť, ak sa preukáže INR > 1,7 alebo signifikantné predĺženie PT. Normálne hodnoty hemokoagulačných testov sa vyžadujú u pacientov, ktorí užívajú nové antikoagulanciá (NOAK) a nie je isté, či užili NOAK v priebehu posledných 2 dní pred iktom. Pre aktuálnu klinickú prax platí, že za jediné obligátne vyšetrenie pred podaním IVT sa považuje hodnota glykémie (Jauch et al., 2013).

Kombinácie trombolytickej liečby a mechanickej rekanalizácie

Kombináciou farmakologickej trombolýzy a mechanickej trombektómie sa dosahuje najvyššie percento rekanalizácie bez signifikantného nárastu intrakraniálnych krvácaní (Jauch et al., 2013). Vyšší podiel rekanalizácií je vynikajúcim signálom, nanešťastie, v niektorých prípadoch dochádza k reoklúziám alebo k distálnej fragmentácii trombov, čo znehodnocuje klinický výsledok napriek počiatkovej kompletnej rekanalizácii okludovanej tepny. V doteraz publikovaných štúdiách percento rekanalizácie prevyšuje percento klinicky zlepšených pacientov. Faktory ako selekcia pacientov, technická zručnosť a typ rekanalizačného nástroja sa diskutujú medzi prí-

činami klinického úspechu alebo neúspechu. Intraarteriálne podanie fibrinolytík a použitie mechanickej rekanalizácie budú aj v budúcnosti obmedzené na komplexné cerebrovaskulárne centrá s limitovaným počtom výkonov v závislosti od dostupnosti endovaskulárnych odborníkov a finančných zdrojov. V každom prípade platí, rovnako ako pre IVT, že „*Time Is Brain*“, t. j. čas je rozhodujúci faktor pre všetky formy endovaskulárnych reperfúzných zákrokov. Pravdepodobnosť dobrého klinického výsledku závisí priamo úmerne od času dosiahnutia rekanalizácie a reperfúzie.

V odporúčaníach AHA/ASA sa ďalej uvádza, že pacienti vhodní na IVT majú v každom prípade dostať intravenózne rtPA, aj keď sú plánovaní na intraarteriálnu liečbu. Intraarteriálna trombolýza (IAT) alebo mechanická trombektómia (MTE) sú indikované pre pacientov s kontraindikáciami IVT.

Záver

Intravenózna trombolýza je štandardom rekanalizačnej liečby mozgových infarktov v dávke 0,9 mg/kg hmotnosti pacienta a v časovom okne do 4,5 hodiny od vzniku príznakov. Účinnosť a bezpečnosť IVT preukázali randomizované štúdie a praktické klinické skúsenosti na celom svete. Najnovšie analýzy potvrdzujú, že rýchlosť podania liečby je najrozhodujúcejší faktor úspešnej rekanalizácie a dobrého klinického výsledku. Obrovskou výhodou je forma podania lieku, čo umožňuje, samozrejme, pri zabezpečení financovania, dostupnosť IVT v širokých populáciách. Ostáva trvalou úlohou štátnych zdravotníckych systémov, medzinárodných a národných odborných organizácií, patientskych združení, ale aj systémov vzdelávania obyvateľstva a masovokomunikačných prostriedkov vrátane možností internetu a jeho sociálnych sietí, aby upozorňovali na príznaky mozgových

iktov a na význam ich včasného rozpoznania a liečby. V jednotlivých krajinách je potrebné riešiť organizáciu starostlivosti v súčinnosti urgentných medicínskych zložiek, iktových nemocníc a komplexných cerebrovaskulárnych centier. Skúsenosti z viacerých krajín vrátane Českej republiky a Slovenska potvrdzujú význam rýchlej logistiky a stratifikácie cerebrovaskulárnej starostlivosti. I keď v súčasnosti ostáva základným kameňom liečby jej poskytnutie v iktovej nemocnici alebo komplexnom cerebrovaskulárnom centre, získané poznatky poskytl už argumenty aj na vytvorenie možnosti prednemocničnej trombolýzy. Cieľom je sústavne zvyšovať podiel trombolyzovaných pacientov, ktorí majú šancu na rýchlu a úspešnú rekanalizáciu a reperfúziu a na lepší klinický výsledok s možnosťou redukcie neurologických následkov alebo úplného vyliečenia. Ďalšou výzvou ostáva individualizácia liečebnej stratégie prostredníctvom kombinácie viacerých rekanalizačných postupov, t. j. poskytnutie najúčinnnejšej a súčasne najbezpečnejšej liečby každému konkrétnemu pacientovi v čo najkratšom časovom intervale.

Literatúra

1. Brozman M, Göbbö T, Petrovičová A, Hajaš G, Frišová A, Filipová A, Miklošková M, Raisová M, Virágová M, Varga P, Pétery R, Kvasňovská J, Halaj M, Ruttkay A. Intravenózne rt-PA trombolýza akútneho mozgového infarktu: retrospektívna analýza 119 trombolýz v rokoch 1998 – 2005. *Neurologia*. 2006; 1(4): 32–33.
2. Brozman M, Göbbö T, Raisová M, Hajaš G, Petrovičová A, Frišová A, Varga P, Filipová A, Pétery R, Kvasňovská J, Miklošková M. Intravenous rt-PA thrombolytic therapy in fifty-six ischemic stroke patients – a prospective follow-up study. *Acta Clin Croat*. 2003; 42: 289–297.
3. Ebinger M, Lindenlaub S, Kunz A, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber JE, Wendt M, Winter B, Kellner PA, Kaczmarek S, Endres M, Audebert HJ. Prehospital thrombolysis: a manual from Berlin. *J Vis Exp*. 2013; (81). doi: 10.3791/50534. PMID: 24300505 [PubMed – in process].
4. Ebinger M, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber J, Wendt M, Winter B, Kellner P, Baumann AM, Malzahn U, Heuschmann PU, Fiebach JB, Endres M, Audebert HJ. STEMO-Consortium. PHANTOM-S: the prehospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke patients – study. *Int J Stroke*. 2012; 7(4): 348–353. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00756.x. Epub 2012 Feb 2.
5. Ebrahim S, Redfern J. *Stroke Care: A Matter of Chance*. A National Survey of Stroke Services. London, UK: The Stroke Association; 1999.
6. 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.
7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Should the time window for intravenous thrombolysis be extended? 2009 [online]. Available from: <http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Guideline_Update_Jan_2009>.
8. 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. ECASS 3 Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1317–1329.

9. Jauch JC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, De-maerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosen-field K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yo-nas H. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3): 870–947.
10. Katzan IL, Sila CA, Furlan AJ. Community use of intravenous tissue plasminogen activator for acute stroke: results of the Brain Matters Stroke Management Survey. *Stroke*. 2001; 32: 861–865.
11. Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Endo K, Miyagi T, Osaki M, Minematsu K, Toyoda K. Low-dose intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator therapy for patients with stroke outside European indications: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rtPA Registry. *Stroke*. 2012 Jan; 43(1): 253–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.631176. Epub 2011 Sep 29.
12. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPI-THET rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke. *Lancet*. 2010; 375(9727): 1695–1703.
13. Messé SR, Kasner SE, Cucchiara BL, Demchuk A, Tanne D, Ouyang B, Levine SR. NINDS t-PA Stroke Study Group. Dosing errors did not have a major impact on outcome in the NINDS t-PA stroke study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011; 20: 236–240.
14. Mikulík R, Reif M, Bar M, Goldemund D, Brichta J, Školoudík D, Kuliha M, Roubec M. Bezpečnost a účinnost no-vého schématu dávkování trombolýzy – pilotní studie. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. 2013; 76(1): 76–80.
15. Robinson TG, Reid A, Haunton VJ, Wilson A, Naylor AR. The face arm speech test: does it encourage rapid recognition of important stroke warning symptoms [published online ahead of print July 4, 2012]. *Emerg Med J*. 2012; 30(6): 467–471.
16. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyner P, Gubitz G, Phillips SJ, Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2012;380:730]. *Lancet*. 2012; 379: 2352–2363.
17. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*. 2013; 309(23): 2480–2488.
18. SITS register [online]. Available from: <<http://www.sit-sinternational.org>>.
19. Strbian D, Soinne L, Sairanen T, Häppölä O, Lindsberg PJ, Tatlisumak T, Kaste M. Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Ultraearly thrombolysis in acute ischemic stroke is associated with better outcome and lower mortality. *Stroke*. 2010; 41(4): 712–716.
20. Školoudík D, Herzig R, Kuliha D. Systémová trombolýza u ischemického iktu – indikace a kontraindikace léčby. *Neurológia*. 2013; 8(1): 9–12.
21. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1581–1588.
22. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Keller I, Lesmeister M, Schlechtriemen T, Roth C, Papanagiotou P, Grunwald I, Schumacher H, Helwig S, Viera J, Körner H, Alexandrou M, Yilmaz U, Ziegler K, Schmidt K, Dabew R, Kubulus D, Liu Y, Volk T, Kronfeld K, Ruckes C, Bertsch T, Reith W, Fassbender K. Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 11 (5), 397–404, doi: 10.1016/S1474–4422 (12)70057–1 (2012).
23. Weber JE, Ebinger M, Rozanski M, Waldschmidt C, Wendt M, Winter B, Kellner P, Baumann A, Fiebach JB, Villringer K, Kaczmarek S, Endres M, Audebert HJ; STEMO-Consortium. Pre-hospital thrombolysis in acute stroke –results of the PHANTOM-S pilot study. *Neurology*. ahead of print, doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b90e5 (2012).
24. Weber JE, Ebinger M, Rozanski M, Waldschmidt C, Wendt M, Winter B, Kellner P, Baumann A, Fiebach JB, Villringer K, Kaczmarek S, Endres M, Audebert HJ; STEMO-Consortium. Prehospital thrombolysis in acute stroke: results of the PHANTOM-S pilot study. *Neurology*. 2013; 80(2): 163–168. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b90e5. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23223534 [PubMed – indexed for MEDLINE].

Článek doručen redakci: 18. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 19. 3. 2014

doc. MUDr. Miroslav Brozman, CSc.

Neurologická klinika FN Nitra

Špitálska 6, 949 01 Nitra

brozman@fnnitra.sk

