

SOUČASNÉ MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY A LÉČBY AKUTNÍ ISCHEMICKÉ CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY

RECENT POSSIBILITIES OF THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THE ACUTE BRAIN ISCHEMIA

přehledový článek

Jiří Lacman¹
Ladislava Janoušková²

¹Radiodiagnostické oddělení
Ústřední vojenské nemocnice,
Praha

²Radiodiagnostické oddělení
Nemocnice Na Homolce, Praha

Přijato: 15. 4. 2010.

Korespondenční adresa:

MUDr. Jiří Lacman
Ústřední vojenská nemocnice,
RDG oddělení
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02
Praha 6 – Střešovice
e-mail: jiri.lacman@uvn.cz

SOUHRN

Lacman J, Janoušková L. Současné možnosti diagnostiky a léčby akutní ischemické cévní mozkové příhody

Práce shrnuje nejnovější postupy v diagnostice a léčbě akutní ischemické CMP včetně endovaskulárních technik – mechanické trombektomie.

Klíčová slova: cévní mozková příhoda, i.v. trombolýza, i.a. trombolýza, mechanická embolektomie.

SUMMARY

Lacman J, Janoušková L. Recent possibilities of the diagnostics and treatment of the acute brain ischemia

The presented article is reviewing the recent approaches in the diagnostics and treatment of the acute brain ischemia including endovascular techniques exploiting mechanical thrombectomic devices.

Key words: ischemic stroke, IV trombolysis, IA trombolysis, mechanical embolectomy.

ÚVOD

Cévní mozková příhoda (CMP) je třetí nejčastější příčinou úmrtí v České republice. Je také nejčastější příčinou invalidity starších nemocných (1, 2). V 85 % je ischemického původu, na podkladě embolie či trombózy. Zbýlých 15 % připadá na hemoragické příhody při intracerebrálním, nejčastěji hypertonickém krvácení nebo při krvácení subarachnoideálním, způsobeným nejčastěji rupturou aneuryzmatu. Po první ischemické příhodě umírá v prvních 30 dnech 10–15 % nemocných, do 6 měsíců 20 % nemocných a do jednoho roku toto procento stoupá na 25–30. CMP tedy představuje závažný problém jak z hlediska významného zdravotního postižení populace, tak pro velmi vysoké náklady na její léčbu. V České republice je roční incidence CMP okolo 250 případů

na 100 000 obyvatel. Kromě vysoké incidence, která vzrůstá se zvyšujícím se věkem pacientů, je závažná i skutečnost, že mozkové příhody postihují stále více mladší věkové skupiny. Vzácností tak nejsou ani příhody u pacientů mezi 30.–40. rokem života.

Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) je charakterizována jako náhlá zástava cirkulace v určité oblasti mozku, vedoucí k neurologickým symptomům. Při poklesu krevního průtoku mozkom z normálních hodnot > 50 ml/100 g tkáň/min na hodnoty kolem 15 ml/100 g tkáň/min vzniká reverzibilní porucha funkce, tzv. penumbra (polostín). Při poklesu perfuze pod 10 ml/100 g tkáň/min nastávají v mozkové tkáni ireverzibilní změny (nekróza). Vitalita neuronů v oblasti pen-

umbry je velice individuální a závislá na mnoha faktorech. Tyto neurony mohou přežívat minuty až hodiny.

Cílem léčby iCMP je zasáhnout co nejdříve a dosáhnout reperfúze postižené oblasti. Čas rekanalizace tedy hraje zcela zásadní roli.

PATOFYZIOLOGIE

Ischémie mozkové tkáně nastává při přerušení toku krve danou oblastí. Přežití neuronů závisí na době, po kterou je postižená oblast vystavena nedostatku kyslíku a výživy. Infarkt, tedy nekróza nastává tam, kde jsou změny ireverzibilní. Rozsah infarktu záleží na velikosti a lokalizaci uzavřené tepny a na dostatečnosti kolaterálního oběhu. Ischémie v zasažené oblasti vede k postižení ATP (adenosin trifosfát) dependentní iontové pumpy. Následkem toho je hromadění sodíku a vody v buňkách. Tento jev se nazývá cytotoxický edém. Buňky v centru infarktu odumírají. Zóna s hypoperfúzí v okolí (penumbra) je oblastí, do které kolaterálním oběhem přitéká určité množství krve a kterou můžeme rychlou léčbou zachránit (3).

MECHANISMUS VZNIKU ISCHEMICKÉ CMP

Na rozdíl od srdečního infarktu, který takřka jednotně nastává rupturou aterosklerotického plátu s následnou lokální trombózou koronární tepny, mozkový iktus může mít celou řadu příčin. Embolizace do mozkové tepny může nastat při uvolnění části trombu nebo i sklerotických hmot z ulcerovaného plátu vnitřní karotidy, nebo častěji oddělením části trombu ze srdce při síňové fibrilaci. Výrazná ateroskleróza velkých tepen může způsobit okluzi tepny a následné neurologické obtíže z nedostatečné perfúze. Okluzi malých perforujících tepen vede k obrazu lakunárního infarktu. Raritně může být iktus způsoben i žilním embólem při perzistujícím foramen ovale, vazospazmem jinak zdravé tepny při abúzu sympatomimetických léků, arteriální disekcí, vaskulitidou či hyperkoagulačním stavem (4). V diferenciální diagnostice nelze zapomenout ani na venózní ischémii na podkladě trombózy piálních žil či splevů.

KLINICKÝ OBRAZ

CMP se zpravidla projevuje náhlým rozvojem ložiskové neurologické symptomatologie centrálního (mozkového) původu podle teritoria postižené mozkové tepny – slabostí až ochrnutím a/nebo poruchou citlivosti poloviny těla, poruchou symbolických funkcí, deviací hlavy a očních bulbů, parézou pohledu, výpady zorného pole, diplopií, náhle vzniklou závratí nebo náhlým pádem ve spojení s předchozími centrálními neurologickými příznaky, amaurózou (zpravidla jednostrannou), eventuálně dalšími symptomy dle lokalizace léze. Bolest hlavy bývá přítomna vzácněji než u mozkového krvácení. K dalším vzácnějším symptomům patří úvodní zvracení, porucha vědomí nebo epileptické paroxysmy.

PÉČE O PACIENTA

Při podezření na akutní CMP má být vždy přivolána zdravotnická záchranná služba. Každý pacient s akutní CMP, byť se u něho projevují jen mírné příznaky, musí být považován za kriticky nemocného pacienta. Všichni pacienti by měli být přivezeni do nemocnice disponující iktovou jednotkou nebo iktovým týmem. Pokud pacient splňuje časová kritéria pro zahájení trombolytické terapie, měl by být vždy směřován do nemocnice schopné poskytnout intravenózní trombolýzu (v prvních 4,5 hodinách) nebo eventuálně intraarteriální trombolýzu (v prvních 6 hodinách) či jinou endovaskulární intervenci (5).

Po příjezdu pacienta do nemocnice musí být provedeny následující diagnostické testy a vyšetření: a) změření krevní tlaku, b) stanovení saturace kyslíku u pacientů s podezřením na dechovou insuficienci nebo při známkách hypoxie, c) neurologické vyšetření včetně vyšetření podle škály NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) (6), d) laboratorní vyšetření: krevní obraz, biochemický screening a vyšetření hemokoagulačních parametrů, e) CT nebo MRI mozku, eventuálně včetně vyšetření poruchy difúze, perfúze (ve většině případů půjde o vstupní vyšetření), f) EKG vyšetření, g) ultrazvukové vyšetření extrakraniálních a intrakraniálních tepen. Toto vyšetření lze v individuálních případech nahradit jiným cévním vyšetřením (CT angio, MR angio, DSA).

ZOBRAZOVACÍ METODY

Role CT

CT hraje v diagnostice cévních mozkových příhod již po několik desetiletí zcela zásadní roli. Je v těchto případech metodou volby, dovede rychle a přesně identifikovat mozkové krvácení a parenchymové ischemické změny. Senzitivita nativního CT je závislá na čase. V prvních 3 hodinách jsou časné známky ischémie, jako je edém a vymizení denzního rozdílu mezi šedou a bílou hmotou, patrné u méně než 50 % pacientů. Po 6 hodinách jsou časné známky patrné již u 80–90 % pacientů (7).

Studie ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) jako první využila rozsah časných ischemických známek na CT jako vylučovací kritérium pro trombolytickou terapii (8). Retrospektivní analýzou dat bylo prokázáno, že z intravenózní trombolýzy pomocí tkáňového aktivátoru plazminogenu (Actilyse, Boehringer-Ingelheim) profitovali pacienti, jejichž postižená oblast byla menší než 33 % teritoria střední mozkové tepny. U pacientů s postižením větším než 33 % teritoria střední mozkové tepny léčených trombolytikem byl benefit malý vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení. Tito pacienti tedy nejsou kandidáty trombolytické terapie.

Nativní CT je stále nejrozšířenější zobrazovací metodou k selekci pacientů vhodných k trombolýze. Jeho výhodou je široká dostupnost, rychlost vyšetření a vysoká senzitivita identifikace mozkového krvácení.

Perfuzní CT

Rychlé vyšetření, které většinou následuje ihned po nativním CT. Pomocí i.v. aplikace 40–50 ml kontrastu a kontinuálního

snímkování určité části mozku dostáváme informace o kvantitativní a časové distribuci kontrastu v mozku. Výsledkem jsou barevné mapy v několika módech (P – rychlost průtoku perfuze, BV – objem proteklé krve a TTP – čas k dosažení maximální denzity, tj. k maximální koncentraci k.l.), které dovedou přesně označit místo a rozsah reverzibilních i ireverzibilních změn a zhodnotit dostatečnost kolaterálního oběhu (9). Jedinou nevýhodou byla donedávna možnost vyšetřit mozkovou tkáň jen v několika tenkých axiálních řezech. Současné nejmodernější CT přístroje tuto nevýhodu již nemají, lze na nich vyšetřovat perfuzi celého mozku. Výsledné barevné rekonstruované mapy lze hodnotit nejen v axiální, ale i v koronární či sagitální rovině. Mnohem lepší je i hodnocení perfuze zadního povodí.

CT angiografie (CTA)

Rozvojem rychlých multidetektorových CT přístrojů se v diagnostice ischemické CMP stále více uplatňuje CT angiografie, která se na mnoha pracovištích již stala zcela rutinním vyšetřením. Toto vyšetření stále více vytěsňuje diagnostickou angiografii. Díky velkému počtu detektorů se snižuje délka expozice, skeny i výsledné rekonstrukce jsou kvalitnější a lépe hodnotitelné.

CTA dovede velice dobře při jednom vyšetření zobrazit jak extra-, tak intrakraniální řečiště, stenózu či uzávěr tepny, jejich lokalizaci, stav Willisova okruhu a kolaterál. Tím poskytuje lékařovi zcela zásadní informace pro plánování případného intervenčního endovaskulárního výkonu.

Role MR

Magnetická rezonance se v algoritmu diagnostiky CMP uplatňuje mnohem méně než CT. Důvodem je horší dostupnost MR přístrojů a nutnost bezproblémové spolupráce pacienta během vyšetření. Dalším neopominutelným faktem je častá neznalost anamnézy pacienta a nemožnost získat informace, jež by kontraindikovaly vyšetření (přítomnost cizích těles, stimulatorů aj.).

MR, především vysoce senzitivní difúzně vážené obrazy (DWI), však dovede zobrazit již hyperakutní ischemické změny. MR studie poskytují mnohem více patofyziologických a prognostických informací než nativní CT. Perfúzně vážené obrazy (PWI) dovolují lepší zobrazení rozsahu penumbry (10). MR je také lepší v diagnostice chorob, které mohou iktus imitovat.

MR angiografie (MRA), stejně jako CT, dovede velice přesně zobrazit krční i intrakraniální úseky tepen, zachytit jejich stenózy či uzávěry. Nutnou podmínkou je však výše zmíněná spolupráce pacienta během vyšetření.

LÉČBA iCMP

Jedinou kauzální a potenciálně účinnou léčbu iCMP na podkladě uzávěrů mozkových tepen je pokus o jejich rekanalizaci. Jako první byla zavedena léčba pomocí i.v. aplikace trombololytika, v dalších letech byly postupně zavedeny a technicky zdokonalovány i.a. metody rekanalizace.

Intravenózní trombolýza

Zkušenosti s intravenózní trombolýzou (IVT) koronárních a periferních tepen vedly k zavedení intravenózní trombolý-

zy také u akutních uzávěrů hlavních mozkových tepen. Od IVT v koronárním a periferním řečišti však bylo v průběhu let upuštěno pro vyšší riziko celkových komplikací a menší lokální efekt.

Dobrý výsledný efekt intravenózně podávaného trombololytika u akutní CMP prokázala studie NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) (11). Randomizovala soubor 624 pacientů s uzávěrem větších i menších tepen, který nebyl ověřován angiograficky, časový interval od vzniku CMP do začátku aplikace byl 3 hodiny. Byl použit rekombinantní tkáňový plazminový aktivátor (rt-PA) podaný i.v. v dávce 0,9 mg/kg do maximální dávky 90 mg, 10 % bolusově, zbytek během 60 minut. Studie prokázala lepší klinický výsledek ve skupině léčené IVT (30 % pacientů mělo žádný nebo lehký neurologický deficit-dle modifikované Rankinovy škály mRS ≤ 1). Mortalita po třech měsících byla 17 % (proti 21 % léčených placebem). Na základě výsledků této studie bylo povoleno FDA v USA v roce 1996 použití IVT v klinické praxi. V Evropě byla IVT s rt-PA schválena v roce 2002, v České republice v dubnu 2003. Bezpečnost a účinnost rutinního podávání rt-PA v klinické praxi znovu potvrdila monitorovací studie SITS-MOST (SITS-MONitoring Study) na podkladě dat z evropských registrů (12).

Studie ECASS I, II a ATLANTIS prokázaly prospěch pro pacienta i při použití intravenózního trombololytika (rt-PA) v okně od 3 do 6 hodin od začátku symptomů. Nezlepšil se počet pacientů s žádným či minimálním neurologickým deficitem (mRS ≤ 1), ale snížil se počet pacientů invalidních (mRS ≤ 2) (13–15).

Čerstvě publikovaná studie ECASS III, která hodnotila bezpečnost a účinnost IVT v časovém okně 3–4,5 hodiny, prokázala po 3 měsících u pacientů zlepšení klinického stavu oproti placebo (mRS 0–1 52,4 % vs 45,2 %). Intrakraniální hemoragie se objevila ve větším počtu u skupiny léčené trombololytikem: 27 % vs. placebo 17,6 %. Mortalita v obou skupinách se po 3 měsících výrazně nelišila (7,7 % vs. 8,4 %) (16). Výsledky této studie vedou na řadě pracovišť k přepracování doporučeného postupu pro IVT a terapeutické okno se prodlužuje na 4,5 hodiny.

Výhodou IVT je její široká dostupnost a možnost jejího včasného zahájení. Bohužel je účinná hlavně u uzávěrů menších tepen, u hlavních arteriálních kmenů často selhává.

Intraarteriální trombolýza

Základní studií týkající se intraarteriální trombolýzy (IAT) byla randomizovaná multicentrická studie PROACT (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism), probíhající ve fázi I a II (17, 18). V této studii byla rekombinantní pro-urokináza (r-proUK) srovnávána s placebem. Jako placebo byl použit intraarteriálně aplikovaný fyziologický roztok s heparinem. U obou skupin byl konec mikrokatetru umístěn v proximální třetině trombu, projití trombem a mechanické působení na něj nebylo povoleno. Časové okno bylo 6 hodin, k léčbě byli indikováni nemocní s uzávěrem arteria cerebri media (ACM).

Ve fázi I studie PROACT bylo z 1209 nemocných randomizováno pouze 40, maximální celková dávka byla 6 mg r-proUK během 2 hodin, k rekanalizaci došlo v 57,7 % (proti 14,3 % u kontrol), přičemž u skupiny s vyšší dávkou heparinu (5000 j) v 81,8 % a ve skupině s nižší dávkou heparinu

(2000 j) ve 40,0 %. K závažnému mozkovému krvácení došlo v průměru u 15,4 % na rozdíl od 7,1 % u kontrolní skupiny, vyšší (27,3 %) bylo ve skupině s vyšší podanou dávkou heparinu, po jejím snížení jen u 6,7 %. Klinický stav byl hodnocen po 3 měsících podle mRS, ve stupni 0–2 bylo 19,2 % nemocných (proti 7,1 % kontrol).

Ve fázi II bylo z 12 323 nemocných ve studii randomizováno 180 pacientů, celková dávka r-proUK byla zvýšena na 9 mg, heparin byl snížen na 2000 j. Procento rekanalizací bylo ve skupině s r-proUK 66 % proti 18 % ve skupině s placebem. Výsledná morbidita byla po 3 měsících o 60 % příznivější než u kontrolní skupiny (mRS 0–2 u 40 % léčených r-proUK na rozdíl od 25 % kontrolní skupiny), rovněž mortalita byla lehce nižší (24 % oproti 27 % kontrolní skupiny), signifikantně více bylo symptomatických hemoragií (10 % proti 2 % v kontrolní skupině, pro srovnání u NINDS studie s IVT jich bylo 6,5 %).

Ve II. fázi studie s vyšší dávkou trombololytika a nižší dávkou heparinu bylo docíleno většího počtu rekanalizací a významného poklesu počtu hemoragií, což vedlo ke zlepšení klinických výsledků. Nicméně FDA souhlas s použitím IAT v klinické praxi nedala, IAT tak zůstala vyhrazena pouze k použití ve studiích.

Dále byla publikována celá řada nerandomizovaných studií s menšími počty pacientů, řada kazuistik a metaanalýz, které vesměs prokazují vyšší procento rekanalizací a příznivé klinické výsledky po intraarteriální aplikaci trombololytika (19–21).

U nás je k IV i IA trombolýze používán rt-PA (Actilyse, Boehringer Ingelheim), což je fibrin selektivní humánní protein s dobrou účinku pouhých 6 minut a dobrou snášenlivostí.

V posledních letech byly vyvinuty nové antiagregační léky působící inhibičně na IIb/IIIa receptory destiček, které jsou vysoce účinné a relativně bezpečné i při intravenózním podání. Působí selektivně na destičkové tromby, brání jejich vzniku a narůstání. V oblasti mozkových tepen jsou dosud využívány především k léčbě tromboembolických komplikací endovaskulárních výkonů, ale bylo již publikováno několik prací o jejich použití u akutní iCMP (22).

Intraarteriální trombolýza má oproti intravenózní výhodou v možnosti dosáhnout vyšší koncentrace trombololytika v místě uzávěru při celkově nižší podané dávce. Tím je sníženo riziko celkových komplikací. Toto potvrzují i výsledky řady dalších studií prokazujících vyšší procento rekanalizací a lepší klinické výsledky i přes lehce vyšší procento komplikujícího krvácení.

Stanovisko výkonného výboru ASITN (American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology) publikované v AJNR v roce 2001 uvádí, že ačkoliv výsledky studie PROACT nevedly FDA k udělení souhlasu, je IAT na základě dosavadních zkušeností považována za přínosnou a akceptabilní metodu léčby na pracovištích se zkušenostmi s diagnostickými a intervenčními vaskulárními výkony. Indikace k IAT musí být individuální, s pečlivým posouzením přínosu a rizik (23).

V roce 2003 byla publikována nová guideline ASA (American Stroke Association) a EUSI (European Stroke Initiative), ze které vyplývá, že EUSI uznává, že IAT do 6 hod. od vzniku CMP zlepšuje její průběh (24).

V současnosti je tedy IAT vhodnou metodou léčby iCMP u pacientů v časovém okně 3–6 hodin (resp. 4,5–6 hodin s ohledem na výsledky studie ECASS III) ve specializovaných centrech. Intraarteriální trombolýzou lze také řešit akutní embolické komplikace vzniklé při endovaskulárních výkonech

a v neposlední řadě lze IA trombololytikum podat po neúspěšné odezvě na jeho celkové podání.

Kombinovaná IV/IA trombolýza

Snaha o rychlé a jednoduché podání trombololytika spolu s angiografickou kontrolou efektu terapie a možností lokálně zasáhnout vedla ke studii IMS (International Management of Stroke trial) (25). Pacienti byli léčeni i.v. podáním trombololytika a při angiografickém potvrzení přetrvávajícího uzávěru tepny jim bylo aplikováno trombololytikum i lokálně. Léčba vedla k částečné či úplné rekanalizaci tepny u 56 % pacientů, procento krvácení bylo nízké (6,3 %), stejně tak jako mortalita (16 %). Následná studie IMS II (26, 27) spojila kombinovanou IVT a IAT s použitím speciálního mikroinfuzního katétru Ekos -MicroLYSUS (Ekos). Systém umožňuje simultánní infuzi trombololytika a aplikaci nízkoenergetických ultrazvukových vln vysílaných sondou na konci mikrokatétru. Medián dávky intravenózně podaného rt-PA byl ve studii 46,4 mg a intraarteriálně podané dávky 12 mg. Celková dávka byla 56 mg, tj. signifikantně nižší než IVT. Procento hemoragií proti IMS I stoupl na 9,9 %, rekanalizace na 73 % při 16 % mortalitě. Příznivý klinický výsledek byl dosažen u 46 % nemocných. V současné době probíhá IMS III, porovnávající výsledky kombinované léčby IVT, IAT, Ekos katétru a zařízení MERCI.

Také další práce uvádějí zlepšení angiografického a klinického nálezu při různé kombinaci metod (28). Mechanická rekanalizace může být doplněna intraarteriální trombolýzou nebo intravenózní trombolýzou s rt-PA nebo IIb/IIIa blokátory destičkových receptorů.

Mechanická rekanalizace

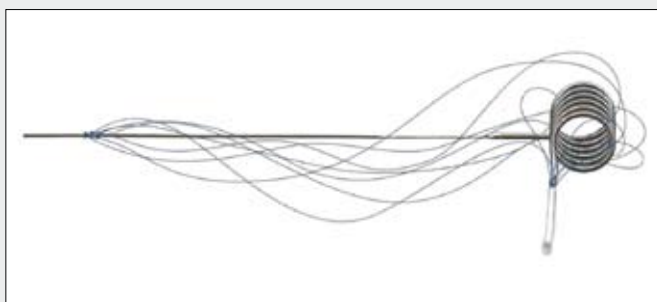
Po zavedení IAT v rámci klinických studií byly popsány příznivé zkušenosti s mechanickým rozrušením trombu vodičem nebo speciálním instrumentáři, které fragmentací trombu zvětší jeho povrch a urychlí tak působení trombololytika. K tomuto účelu byly použity mikro vodiče, extrakční kličky a košíčky k zachycení cizích těles (29, 30).

Jedno z prvních extrakčních zařízení pro mozkové řečiště byl InTime Retriever (Boston Scientific). Z mikrokatétru byl po zavedení za trombus vysunut a rozvinut košíček, kterým byl v příznivém případě trombus zachycen a společně s mikrokatétretem byl za podtlaku ve vodičím katétru stažen.

Novým extrakčním zařízením je Merci Retrieval (Concentric Medical), jehož účinnost byla sledována ve studii MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) a poté MultiMERCI (prospektivní multicentrické studie) (31, 32). Trombus je z tepny odstraněn pomocí speciálního nitinolového vodiče, jehož distální konec má tvarovou paměť a formuje se do šroubovice opředené spleť filament (typ L5) (obr. 1). Tvar konce vodiče spolu s filamenti napomáhá k lepšímu zachycení a stažení trombu (33).

Cílem studie MERCI bylo rozšířit možnost léčby akutních uzávěrů pro pacienty, u kterých byla IVT kontraindikována nebo překročili časové okno k IVT (3hodinové) nebo IVT u nich nebyla úspěšná. Trombololytika buď nebyla použita, nebo jen v menší dávce.

Rekanalizace bylo dosaženo u 48 % nemocných, při kombinaci s trombololytickou léčbou pak u 60 %. Symptomatické procedurální komplikace typu perforace, disekce, distální embolizace



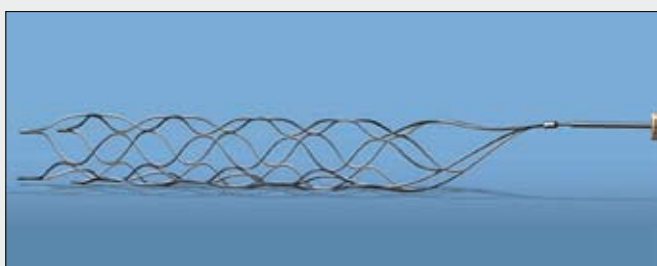
▲ Obr. 1

Obr. 1. **Konec nitinového mikrovodiče se spleť filament (Merci typ L5)** (foto použito se svolením firmy Concentric Medical)
 Fig. 1. **Filamented distal end of nitinol microwire (Merci type L5)**



▲ Obr. 2

Obr. 2. **Penumbra systém s aspiračním mikrokátetrem a separátorem (olivka na drátu) sloužící k rozmělnění trombu** (foto použito se svolením firmy Penumbra)
 Fig. 2. **The Penumbra system with aspiration microcatheter and separator (an olive on the wire) serving for thrombus debulking**



◀ Obr. 3

Obr. 3. **Samoexpandibilní, plně retrahovatelný a elektricky odpoutatelný stent Solitaire** (foto použito se svolením firmy ev3)
 Fig. 3. **Selfexpandible, fully retrievable and electrolytically detachable stent Solitaire**

se vyskytly u 7,1 %, symptomatické krvácení se vyskytlo u 7,8 %, z nich část po perforaci tepny (4,3 %). Závěry první fáze studie prokázaly dobré klinické výsledky (hodnocené podle modifikované Rankinovy škály (mRS) stupněm 0–2) u 27,7 % pacientů z celkového počtu, ve skupině s úspěšnou rekanalizací u 46 %.

V dalším pokračování studie (Multi-Merci) byl použit Merci typ L5. Rekanalizace bylo dosaženo pouhým Merci systémem u 57,3 %, v kombinaci s trombolytickou léčbou u 69,5 %. Dobrého výsledku bylo v celé skupině dosaženo u 36 % nemocných (mRS 0–2), symptomatické krvácení se vyskytlo u 9,8% (34).

V diskusích kolem Merci zařízení jeho oponenti argumentují podobnými klinickými výsledky jako u IAT, obdobným počtem hemoragií a větším počtem periprocedurálních komplikací, jako je disekce, perforace či distální embolizace (35).

Další zařízení k odstranění trombu je systém Penumbra (Penumbra) (36), který kombinuje mechanické rozbití trombu s aspirací jeho fragmentů (obr. 2). V prvních slibných výsledcích prospektivní multicentrické studie bylo v souboru 23 nemocných dosaženo rekanalizace ve 100 %, ke klinickému zlepšení došlo v 45 %, symptomatických hemoragií bylo 10 %. V multicentrické studii publikované ve Stroke byla u 125 nemocných docílena rekanalizace v 81,6 %, ve skupině s úplnou nebo částečnou rekanalizací mělo 37 % nemocných výsledný stav podle mRS 0–1 (37). Toto zařízení bude od února 2010 dostupné i v České republice.

Jiné metody

Při neúspěchu IAT a/nebo mechanické rekanalizace je možné použít k rekanalizaci angioplastiku samotnou nebo v kombinaci se zavedením stentu (38, 39). Velice úspěšně se nám zdá

použití samoexpandibilního, plně retrahovatelného a elektricky odpoutatelného stentu Solitaire (ev3), kterým lze přestěnovat trombus v mozkové tepně a obnovit průtok do periferie, nebo ho lze, při jeho částečném otevření, použít jako mechanický extraktor trombu (40) (obr. 3). Detailnější hodnocení tohoto stentu jako mechanického extraktoru zatím pro malé zkušenosti nemáme.

Ultrazvuk lze využít nejen intraarteriálně, jak bylo zmíněno, ale také transkraniálně v kombinaci s IVT nebo IAT. Transkraniální použití ultrazvuku o vysoké frekvenci a nízké intenzitě vede k akceleraci enzymatických procesů vyvolaných trombolytikem. Efekt transkraniálního ultrazvuku se vysvětluje zlepšeným průnikem trombolytika do trombu, změnou mikrostruktury trombu a zlepšenou vazbou trombolytika na fibrin (41, 42).

INDIKACE K REKANALIZAČNÍM METODÁM, PROGNOSTICKÉ FAKTORY

Dle výsledků studie ECASS III došlo k rozšíření terapeutického (časového) okna k zahájení systémové trombolýzy na 4,5 hodiny. Stále však platí, že čím dříve je léčba podána, tím větší má pacient šanci na uzdravení.

Klinická indikační kritéria k IAT jsou obdobná jako u IVT. Časové okno pro IAT je v karotickém povodí 6 hodin, u závěru ACI jsou lepší výsledky při léčbě do 3 hodin, poté šance na zlepšení neurologického nálezu rychle klesá. Použití metod mechanické rekanalizace prodlužuje terapeutické časové okno až na 8 hodin. Užití trombolytika v kombinaci s mechanickou rekanalizací po 6 hodině od vzniku potíží není doporučováno

pro zvýšené riziko krvácení. Při uzávěrech ve vertebrobasilárním povodí, vzhledem k velmi špatné prognóze přirozeného průběhu, často neemboligennímu uzávěru a odlišnému vývoji, je časové okno delší, podle okolností do 24–48 hodin. Rozhodující je vývoj a závažnost neurologického nálezu. Nutno mít na paměti, že po 12 hodinách od vzniku příznaků jsou výsledky i po úspěšné rekanalizaci významně horší.

Před vlastním zahájením léčby je nutné při diagnostické angiografii potvrdit uzávěr některé z hlavních větví – M1 až M2 úseku ACM, uzávěr ACI „T“ typu postihující karotickou bifurkaci, uzávěr a. basilaris a/nebo obou vertebrálních tepen, eventuálně uzávěr jedné vertebrální tepny v případě hypoplazie, stenózy nebo uzávěru druhostranné vertebrální tepny. Provádíme angiografii obou karotických i vertebrálních tepen k posouzení stavu kolaterálního oběhu, jež je rozhodující pro prognózu pacienta, pro posouzení přístupové cesty a pro odhalení případné další cévní patologie, např. mozkového aneurysmatu. Jeho nález je s ohledem na další léčbu nutno posuzovat individuálně.

Obecné kontraindikace trombolýzy jsou všeobecně známé, v cerebrálním řečišti jsou obdobné jako při IVT. Jsou do určité míry relativní, indikace k výkonu je v podstatě vitální, vždy je třeba posoudit každý případ zvlášť. S ohledem na případné komplikace je vhodné upravit terapeutický postup. Mechanická rekanalizace je metodou volby u pacientů, u kterých je trombolytická léčba z různých důvodů kontraindikována.

Rozhodující jsou CT vylučovací kritéria, mezi která patří přítomnost hemoragie jakéhokoliv rozsahu a stáří, v karotickém povodí pak časné ischemické ložisko, s výjimkou velmi lehké hypodenzity (nezahájící do nucleus lentiformis, capsula interna a caput nuclei caudati), edém přesahující 1/3 teritoria ACM, expanzivní projevy a konusové příznaky, mozkový nádor (s výjimkou malého meningeomu), nepřítomnost penumbry na perfuzním CT. Staré hypodenzity na CT odpovídající starým ischemickým lézím nejsou kontraindikací léčby, ale špatným prognostickým faktorem. Ve vertebrobasilárním povodí drobné nesplyvávé hypodenzity léčbu nevylučují.

Nepříznivými prognostickými faktory z hlediska dobrého klinického výsledku i vyššího rizika krvácení jsou delší interval k zahájení léčby a nepřítomnost leptomeningeálních a piálních kolaterál, kterou někteří autoři považují za významnější než časové okno a která koreluje s nepřítomností penumbry. Dalšími faktory jsou těžký vstupní klinický stav, nepříznivé lokalizace uzávěru jako proximální basilární okluze a T typ karotické okluze, dále vyšší věk, známky premorbidního sklerotického poškození mozku, těžká komorbidita, zejména hypertenze a diabetes mellitus. V průběhu výkonu je to pak časná reokluze nebo neúspěšná rekanalizace.

KOMPLIKACE

V průběhu zavádění katétru a instrumentária může dojít k různě intenzivnímu podráždění, poškození nebo i perforaci cévní stěny s následným rozvojem vazospazmů, ke vzniku trombů, disekce, vzácně i perforace tepny. Tyto příhody se vyskytují častěji při použití mechanických metod, jako je Merci Retrieval, angioplastický balonkový katétr nebo stent.

Nejzávažnější komplikací léčby je krvácení. Může být buď vzácné extracerebrální, nebo častěji intracerebrální, u kterého rozlišujeme dva typy.

Prvním typem je většinou asymptomatické krvácení odpovídající malému petechiálnímu krvácení nebo různě rozsáhlé hemoragické infarzáci ischemické oblasti. Je odhaleno u 20 až 41 % léčených pacientů, jeho zdrojem jsou kortikální větve, rozsah závisí na hloubce poruchy hematoencefalické bariéry vlivem ischemie.

Druhým typem je klinicky závažné, vždy symptomatické a prognosticky nepříznivé krvácení do bazálních ganglií. Jeho zdrojem jsou lentikulostriatové artérie, riziko narůstá s délkou jejich uzávěru, protože jde o konečné větve s minimální možností kolaterálního oběhu (výskyt u 5–11 %, vzácně častěji).

Za rizikové faktory pro vznik krvácení je považován mediální uzávěr ACM, denzní proužek na nativním CT, malý rozsah penumbry, hypertenze, léčba acetylosalicylovou kyselinou před vznikem CMP, srdeční selhávání, závažná komorbidita a vyšší věk. Riziko narůstá s dávkou podaného heparinu a trombolýtika.

Při zhoršení neurologického nálezu pacienta během rekanalizačního výkonu nebo po něm, musí být krvácení považováno za pravděpodobnou příčinu zhoršení, pokud ho akutní CT nevyloučí.

VOLBA METODY, SOUČASNÝ STAV

Je třeba uvést, že výsledky jednotlivých studií nejsou vždy srovnatelné, zejména pro rozdílný průměrný vstupní stav pacientů (dle NIHSS), rozdíly v léčených teritoriích (některé studie byly zaměřeny jen na léčbu uzávěrů ACM, jiné i ACI, další včetně vertebrobasilárních uzávěrů), rozdílný medián intervalu k zahájení léčby, rozdíly v aplikované léčbě (dávka trombolýtika, heparinu, použité instrumentarium) a rozdíly v hodnocení klinického stavu (do „dobrých“ výsledků jsou většinou zařazeni nemocní s mRS 0–2, v některých publikacích je to však mRS 0–3).

Je shoda v indikacích a kontraindikacích k léčbě s malými diferencemi a shoda v základních pravidlech léčby. Není však shoda v používaných léčebných postupech a algoritmech. Ty závisí na personálním i přístrojovém vybavení pracoviště, jeho zkušenostech, organizaci primární péče a dalších faktorech.

V současné době je ve světě i u nás schválena a organizována IVT s příznivými výsledky. Velkou výhodou IVT je dostupnost i mimo specializovaná neurovaskulární centra, zkrácení intervalu k zahájení léčby, nutností je rychlá dostupnost CT.

V případě kontraindikace nebo neúspěchu IVT nebo primárně u pravděpodobných uzávěrů hlavních kmenů (A1, ACM, ACI, a. basilaris) by nemocní měli být co nejdříve předáni do specializovaného neurointervenčního centra, kde jsou dostupné i další metody léčby. Při zahájení IVT je vhodné co nejdříve kontaktovat pracoviště pro IA metody rekanalizace tak, aby v případě neúspěchu IVT byl přesun nemocného a zahájení další léčby co nejrychlejší.

Rozhodnutí o intraarteriální léčbě je vždy multidisciplinární. Většina výkonů je prováděna v celkové anestezii. Dle časového okna, stavu nemocného a dosaženého efektu je nemocný léčen pouze pomocí IVT nebo je kombinována intravenózní a intraarteriální aplikace rt-PA. Při neúspěšné rekanalizaci nebo významné reziduální stenóze je možné provést angioplastiku, nebo se pokusit o stažení trombu Merci systémem

nebo retrahovatelným stentem Solitaire. Pokud není z různého důvodu mechanická léčba možná, je přínosná a často úspěšná i samotná IAT, dovolí-li to časové okno. Mechanická trombektomie a použití stentu jsou nesporně úspěšné terapeutické možnosti, bohužel nejsou dosud zapracovány ve směrnicích a doporučeních Neurologické společnosti pro léčbu CMP.

ZÁVĚR

Diagnostické a terapeutické pokroky významně zlepšily prognózu akutních ischemických mozkových příhod. Bohužel, přes zásadní zvrát v léčbě tohoto onemocnění díky novým metodám má jen malé procento nemocných přístup k této léčbě. Je tomu tak i ve vyspělých zemích, například v USA je IVT dostupná pouze pro 2–3 % takto postižených, IAT pro

1–2 %. Kriticky krátké terapeutické okno nedává dostatek času k zahájení léčby. Přispívá k tomu také nedostatečná informovanost nemocných a jejich okolí, časová prodleva při převozu nemocného do příslušného centra a problémy v organizaci péče. Zlepšení této situace je možno dosáhnout větší informovaností laické i odborné veřejnosti, zavedením jasných pravidel organizace primární péče, vytvořením specializovaných „neurovaskulárních“ center (jak je navrhuje Pracovní skupina pro intervenční neuroradiologii PSINR). Tato centra by měla mít dostatečnou kapacitu, odpovídající technické vybavení a nepřetržitě dostupného zkušeného intervenčního neuroradiologa. Spádové oblasti center by měly pokrýt území celé České republiky. Centra by měla vzájemně efektivně spolupracovat tak, aby bylo možné poskytnout adekvátní léčbu i pacientům těch spádových center, která ji aktuálně nejsou schopna z nějakého důvodu zajistit.

LITERATURA

1. **Brown RD, Whisnant JP, Sick JD, et al.** Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, 1989. *Stroke* 1996; 27: 373–380.
2. **Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al.** Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056–1083.
3. **Bernardini GL, Yavagal DR.** Management of ischemic stroke: current concepts and treatment options. *Hospital Physician* 2006; Sep: 13–23.
4. **Cucchiara BL.** Evaluation and management of stroke. *Hematology* 2009; 1: 293–301.
5. **Mikulík R, Neumann J, Školoudík D, Václavík D.** Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu pacientů s mozkovým infarktem (internetový odkaz www.cmp.cz).
6. **Goldstein LB, Samsa GP.** Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologist in the context of a clinical trial. *Stroke* 1997; 28: 307–310.
7. **Saini M, Butcher K.** Advanced imaging in acute stroke management – Part I: Computed tomographic. *Neurol India* 2009; 57(5): 541–549.
8. **Marks MP, Holmgren EB, Fox AJ, Patel S, von Kummer R, Froehlich J.** Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 389–392.
9. **Ferda J, Kastner J, Kreuzberg B, Novák M, Rohan V.** Zobrazení akutní mozkové ischemie. *Ces Radiol* 2007; 61(3): 231–241.
10. **Saini M, Butcher K.** Advanced imaging in acute stroke management – Part II: Magnetic resonance imaging. *Neurol India* 2009; 57(5): 550–558.
11. **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: 1581–1587.
12. **Wahlgren N, Ahmed N, Davalos, et al.** Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275–282.
13. **Hacke W, Kaste M, Fieschi, C et al.** Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–1025.
14. **Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al.** Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245–1251.
15. **Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S.** for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999; 282: 2019–2026.
16. **Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al.** Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–1329.
17. **del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M.** PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke* 1998; 29: 4–11.
18. **Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al.** Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomised controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism.* *JAMA* 1999; 282: 2003–2011.
19. **Wardlaw JM, Wardlaw CP, Counsel C.** Systemic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 350: 607–614.
20. **Gönnér F, Remonda L, Mattle H, Sturzenegger M, Ozdoba C, Lövlad K, Baumgartner R, Bassetti C, Schroth G.** Local intra-arterial thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 1894–1900.
21. **Higashida RT, et al.** Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2003; 34: e109–e137.
22. **The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators.** Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* 2000; 31: 601–609.
23. **Executive of the ASITN.** Intraarterial thrombolysis: Ready for Prime Time? *AJNR* 2001; 22: 55–58.
24. **Klijn CJM, Hankey GJ.** Management of acute ischemic stroke: new guidelines

- from American Stroke Association and European Stroke Initiative. *Lancet Neurol* 2003; 2: 698–701.
25. IMS study investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke study. *Stroke* 2004; 35: 904–911.
 26. IMS II The IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007; 38: 2127–2135.
 27. **Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, et al.** Revascularization Results in the Interventional Management of Stroke II Trial. *AJNR* 2008; 29: 582–587.
 28. **Burns TC, Rodriguez GJ, Patel S, Hussein HM, Georgiadis AL, Lakshminarayan K, Qureshi IA.** Endovascular Interventions following Intravenous Thrombolysis May Improve Survival and Recovery in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *AJNR* 2008; 29: 1918–1924.
 29. **Sarimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, Nishimoto T, Harada A, Ito Y, Tanaka R.** Recanalization by mechanical embolus disruption during intraarterial thrombolysis in the carotid territory. *AJNR* 2004; 25(8): 1391–1402.
 30. **Krajina A, Krajíčková D, Špriňar Z, et al.** Mechanická perkutánní extrakce embolu při akutní cévní mozkové příhodě: kazuistika a přehled literatury. *Cesko Slov Neurol N* 2005; 65/101: 51–57.
 31. **Smith WS, Sung G, Starkman S, et al.** Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of MERCI trial. *Stroke* 2005; 36: 777–781.
 32. W. S. Smith for the Multi MERCI Investigators. Safety of Mechanical Thrombectomy and Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. Results of the Multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) Trial, Part I. *AJNR* 2006; 27: 1177–1182.
 33. **Charvát F, Lacman J, Mašková J, et al.** Mechanická embolektomie pomocí Merci katétru u nemocných s akutním uzávěrem mozkových tepen. *Cesko Slov Neurol N* 2008; 71/104(1): 69–74.
 34. **Smith WS, Sung G, Saver J, et al.** Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205–1212.
 35. **Wechsler LR.** Does the Merci Retrieval Work? Against. *Stroke* 2006; 37: 1341–1342.
 36. **Bose A, Henkes H, Alfke K, et al.** The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR* 2008; 29: 1409–1413.
 37. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. *Stroke* 2009 Aug; 40(8): 2761–2768.
 38. **Sauvageau E, Samuelson RM, Levy EI, et al.** Middle cerebral artery stenting for acute ischemic stroke after unsuccessful retrieval. *Neurosurgery* 2007; 30: 701–706.
 39. **Natarajan SK, Karmon Y, Siddiqui AH, Levy EI, Hopkins LN.** Intracranial Stent-assisted Revascularization for Acute Ischemic Stroke. *Vascular Disease Management* 2009; 6: 177–185.
 40. **Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA.** Endovascular Approaches to Acute Stroke, Part 1: Drugs, Devices, and Data. *AJNR* 2009; 30: 649–661.
 41. **Braaten JV, Goss RA, Francis CW.** Ultrasound reversibly disaggregates fibrin fibers. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1063–1068.
 42. **Goldmund D, Mikulík R, Reif M.** Trombolytická terapie mozkového infarktu. *Kardiol Rev* 2008; 10(4): 168–176.