

původní práce

Faktory ovlivňující klinický výsledek pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou

Factors influencing clinical outcome of patients with acute ischaemic stroke

Petr Polidar

Komplexní cerebrovaskulární centrum, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Hlavní stanovisko práce

Cílem práce je shrnout dosavadní poznatky o akutní léčbě ischemické cévní mozkové příhody s důrazem na roli reperfuční terapie a intenzivní péči v prvních hodinách onemocnění.

SOUHRN

Polidar P. Faktory ovlivňující klinický výsledek pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou

Ischemické cévní mozkové příhody se řadí mezi častá neurologická onemocnění. Roční incidence v Evropě se pohybuje mezi 100 a 350 na 100 000 obyvatel/rok. Celosvětově představují hlavní příčinu dlouhodobé invalidity a třetí nejčastější příčinu úmrtí. Základem specifické léčby je včas aplikovaná reperfuční terapie. V roce 2015 byly publikovány výsledky pěti studií prokazujících benefit mechanické trombektomie oproti standardní terapii u akutní ischemického iktu na podkladě uzávěru velké mozkové tepny. V letech 2017/2018 byly publikovány pozitivní výsledky studií DAWN a DEFUSE-3, které prokázaly prospěch z mechanické trombektomie po standardním terapeutickém okně u pacientů vybraných na základě určité velikosti ischemické penumbry a tíže neurologického postižení. Limitujícím faktorem pro mechanickou terapii nyní přestává být časové okno a stává se jím okno „tkáňové“. Rozvojem aspiračních metod a výběrem vhodné anestezie bylo dosaženo zvýšení efektivity samotného výkonu. V akutní fázi ischemické cévní mozkové příhody se můžeme setkat se třemi základními ovlivnitelnými prediktory klinického výsledku. Nejvýznamnějším je kontrola krevního tlaku a léčba hypertenze. Nárůst komplikací byl pozorován u výraznějšího poklesu systolického tlaku pod 100 torr. Normoglykemie má protektivní vliv stran minimalizace reperfučního postižení zejména, byla-li předtím provedena mechanická trombektomie. Tělesná teplota je poměrně dobrým prediktorem klinického

Major statement

The aim of this article is to summarize current trends in acute treatment of ischaemic stroke with emphasis on the role of reperfusion therapy and intensive care in the first hours of the disease.

SUMMARY

Polidar P. Factors influencing clinical outcome of patients with acute ischaemic stroke

Ischemic strokes are frequent neurological diseases. Annual incidence in Europe varies from 100 to 350/100.000 inhabitants per year. Strokes are leading cause of long-term invalidity and 3rd cause of death worldwide. Reperfusion therapy represents therapeutic keystone. In the year 2015, positive results of five randomized studies showed the superiority and efficacy of mechanical thrombectomy compared to standard treatment in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion. Positive results of DAWN and DEFUSE-3 trials published in 2017/2018 showed benefit for endovascular therapy beyond standard therapeutic time window in strictly selected patients based on imaging of ischemic penumbra using CT perfusion or MRI. Thus, “tissue” window is becoming a limiting factor for mechanical thrombectomy now instead of previous “time” window. Use of aspiration thrombectomy and choice of suitable anesthesia caused increase of procedural effectiveness of intervention. There are 3 possible positive outcome predictors which can be influenced in acute care. Blood pressure seems to be the key variable in acute phase. Lowering the values is associated with better outcome up to systolic blood pressure under 100 torr where growth of complications is observed. Oxygen stress protective effect of normoglycaemia appears to be more important in case of mechanical thrombectomy. Body temperature seems to be good predictor of outcome in relation to other characteristics of the patient. Its’

Přijato: 27. 4. 2020

Korespondenční adresa:

MUDr. Petr Polidar
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: petrpolidar@gmail.com

Konflikt zájmů: žádný.

výsledku ve vztahu k ostatním komorbiditám pacienta, ale její izolované ovlivnění metodou terapeutické hypotermie je u akutní ischemické cévní mozkové příhody zatíženo výrazně větší četností komplikací.

Klíčová slova: ischemická cévní mozková příhoda, rekanalizační terapie, mechanická trombektomie, hypertenze, hyperglykemie, hypertermie.

sole decrease via therapeutic hypothermia is in the cases of acute ischaemic stroke associated with significantly higher incidence of severe complications.

Key words: ischemic stroke, reperfusion therapy, mechanical thrombectomy, hypertension, hyperglycaemia, hyperthermia.

ÚVOD

Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) je devastující onemocnění s narůstající incidencí, které dominuje mezi příčinami dlouhodobé invalidity pacientů ve věku nad 60 let (1). Tuto nemocnost lze monitorovat parametrem „Disability adjusted life-years“, který představuje roky předpokládaného produktivního života ztracené v důvodu CMP. V roce 1990 byla tato hodnota celosvětově 38 milionů let, v roce 2020 se předpokládá hodnota až 61 milionů (2). Ekonomický dopad si lze představit jako 1 rok trvající závislost u každého stého člověka. S rozvojem cílené terapie iCMP vznikla potřeba kvantifikace reziduálního funkčního postižení, které je nejčastěji hodnoceno pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS).

INTRAVENÓZNÍ TROMBOLÝZA

První průlomovou reperfuzní léčebnou metodou akutní iCMP se stala v roce 1995 intravenózní trombolyza (IVT) (3). Klinická účinnost IVT je však závislá na celé řadě faktorů, zejména na délce trvání symptomů, biologickém stavu pacienta a v případě symptomatického uzávěru velké mozkové tepny pak na velikosti, lokalizaci a charakteru trombu (4). V případě proximálních uzávěrů velkých mozkových tepen je efektivita samotné IVT nízká (5). Poměrně striktní limitaci podání IVT představovalo časové okno 4,5 hodiny pro iCMP v přední mozkové cirkulaci. V letech 2018/2019 publikované výsledky studií WAKE-UP (6) a EXTEND (7) však prokazují bezpečnost a účinnost podání IVT i u iCMP s delší dobou trvání při použití

MR k odlišení penumbry od ischemie. Je však patrný vyšší výskyt symptomatického intracerebrálního krvácení (sICH) dle SITS-MOST kritérií (8) ve skupině trombolyzované (tab. 1).

ENDOVASKULÁRNÍ TERAPIE

Principem endovaskulární terapie je katetrizace uzavřené mozkové tepny přes femorální tepnu a následně její zprůchodnění. Historicky první formou endovaskulární terapie byla intraarteriální trombolýza (9, 10). Následovaly první studie s mechanickými zařízeními (např. MERCI a Multi-MERCI). V současnosti je dominantní léčebnou metodou mechanická trombektomie (MT) s použitím stent-retrieverů. V roce 2015 byly publikovány pozitivní výsledky mezinárodní studie MR CLEAN (11). Souběžně s touto studií probíhaly v jiných centrech ještě čtyři další studie: EXTEND IA, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME (12–15), jejichž výsledky byly publikovány v následujících letech. Všechny studie potvrdily vyšší účinnost MT oproti samotné IVT v léčbě uzávěru velké mozkové tepny. Studie se od sebe mírně lišily svým designem. V pilotní studii MR CLEAN byly v menší míře použity i jiné endovaskulární techniky, v ostatních studiích byly využívány výhradně stent-retrievery. Použitou zobrazovací metodou byla v některých studiích kromě CT angiografie (CTA) a CT ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) využita i CT perfuze – studie EXTEND IA či analýza MR obrazu pomocí software umožňující automatickou kvantifikaci velikosti ischemického ložiska MR RAPID – studie REVASCAT, SWIFT PRIME. Průlomovou se stala studie ESCAPE, do které byli vzhledem k využití multifázické CTA k posouzení

Tab. 1. Hlavní výsledky studií WAKE-UP a EXTEND

Table 1. Results of WAKE-UP and EXTEND trials

Název studie	90denní mRS 0–2 u IVT (%)	90denní mRS 0–2 u kontrol (%)	sICH u IVT (%)	sICH u kontrol (%)
WAKE-UP	53,3	41,8	2	0,4
EXTEND	35,4	29,5	6,2	0,9

mRS – modifikovaná Rankinova škála/modified Rankin scale, IVT – intravenózní trombolýza/intravenous thrombolysis, sICH – symptomatic intracerebrální krvácení/symptomatic intracerebral hemorrhage

Tab. 2. Hlavní výsledky pěti pozitivních studií mechanické trombektomie a metaanalýzy HERMES

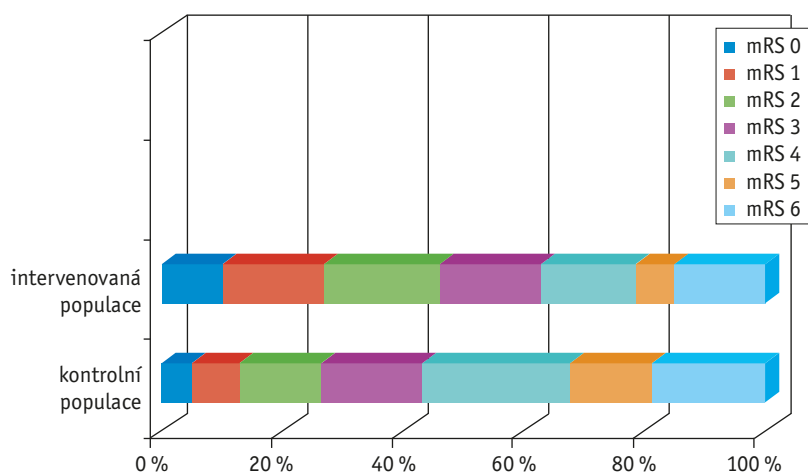
Table 2. Results of 5 positive thrombectomy studies and HERMES metaanalysis

Název studie	MR CLEAN	EXTEND IA	REVASCAT	ESCAPE	SWIFT PRIME	HERMES metaanalýza
Počet pacientů	502	70	206	315	194	1287
Muži/ženy	292/210	34/36	99/107	150/165	99/95	682/605
Věk (roky, medián)	65	68	66	70	65	68
NIHSS (medián)	17	15	17	17	17	17
IVT + MT/pouze MT (n)	195/17	35/0	70/33	165/0	98/0	526/108
TICI 2b/3 (%)	59	86	80	72	88	71
90denní mRS 0–2: MT/IVT (%)	33/19	71/40	44/28	53/30	60/36	46/27
90denní mortalita: MT/IVT (%)	21/22	7/3	18/16	10/19	9/12	15/19
Četnost sICH: MT/IVT (%)	8/6	0/6	2/2	4/6	0/3	4/4

IVT – intravenózní trombolýza/intravenous thrombolysis, MT – mechanická trombektomie/mechanical thrombectomy, NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale, sICH – symptomatic intracerebrální krvácení/symptomatic intracerebral hemorrhage, TICI – Thrombolysis In Cerebral Infarction Scale

funkčního kolaterálního řečiště zařazení i pacienti s dobou trvání příznaků až do 12 hodin. Pouze menšina pacientů (38 % ve studii MR CLEAN, 9 % v ostatních studiích) podstoupilo MT v celkové anestezii. V ostatních případech byla preferována analgosedace. Primární, sekundární a bezpečnostní cíle byly ve všech studiích totožné; tj. 90denní

funkční nezávislost – mRS 0–2, 90denní mortalita a výskyt sICH. V roce 2016 byly výsledky všech pěti studií porovnány v metaanalýze HERMES (15). Hlavní sledovaný parametr – procentuální zastoupení jednotlivých skupin mRS – je uveden v grafu 1, parametry jednotlivých studií jsou pak uvedeny v tabulce 2.



Graf 1. Výsledky metaanalýzy HERMES: srovnání primárního outcome – 90denní hodnoty mRS

Graph 1. Results of HERMES metaanalysis: Comparison of primary outcome – 90-days mRS

mRS – modifikovaná Rankinova škála/modified Rankin scale

Z výše uvedených výsledků je patrné, že provedená MT je u indikovaných pacientů výrazně efektivnější a přinejmenším stejně bezpečná jako samotná IVT. Na základě výše prezentovaných výsledků je zřejmé, že MT lze provést u pacientů s uzavěrem mozkové tepny v přední cirkulaci do 6 hodin od vzniku prvních příznaků v případě, že je splněna podmínka ASPECTs skóre > 6 při užití CT mozku, resp. > 5 při užití MR mozku. V případě okluze bazilární tepny lze provést MT i po tomto časovém okně jako život zachraňující výkon (16). Účinnost předchozí IVT nehraje roli.

NOVÉ INDIKAČNÍ TRENDY V ENDOVASKULÁRNÍ LÉČBĚ

Účinná antikoagulační terapie je známou kontraindikací podání intravenózní trombolýzy. V případě warfarinu je hodnota INR nad 1,7 spojena s vyšším počtem sICH (17), v případě užívání nových orálních antikoagulantů (NOAK) však není možné stanovit cut-off hodnotu antikoagulační aktivity pomocí běžných testů, a je tedy nutné vyšetřit přímou koncentraci daného NOAK. Pro dabigatran bezpečnou hodnotu představuje koncentrace při užití testu Hemoclot pod 50 ng/ml 6 hodin po podání látky. V případě dabigatranu je možnost podání antidota praxbindu a následného podání IVT (18).

MT je možné provést i při účinné antikoagulační léčbě při dodržení standardních indikačních kritérií. V řadě studií (19–21) bylo zjištěno, že MT u antikoagulovaných pacientů je stejně bezpečná jako u kontrolní skupiny (četnost sICH 7,7 vs. 8,1 % ve studii Krajíčková et al. 2018; 2,8 % vs. 1,5 % ve studii Wong et al. 2018). V těchto studiích je však patrný horší 90denní outcome v podobě mRS 0–2 (34,6 % vs. 56,8 % ve studii Krajíčková et al. 2018). Tato diskrepance je dávana do souvislosti s nezávislými rizikovými faktory iCMP, především věkem a komorbiditami, které byly výrazně četnější ve skupině antikoagulovaných pacientů. Ve srovnání s warfarinem může být premorbidní léčba NOAK spojena s nižší četností výskytu sICH (22, 23).

V následujících letech se výzkum zabýval především hledáním bezpečných limitů časového okna a zvýšením rekanalizační účinnosti MT. V roce 2018

Tab. 3. Hlavní výsledky studií DAWN a DEFUSE-3

Table 3. Results of DAWN and DEFUSE-3 study

Studie	DAWN	DEFUSE-3
Počet pacientů (n) / z toho MT	206/107	182/92
Počet pacientů s jasně zdokumentovanou dobou vzniku (%), kteří podstoupili MT	10 %	34 %
Věk (medián)	69	70
90denní mRS 0–2, MT/kontroly (%)	52/13	45/17
90denní mortalita, MT/kontroly (%)	17/18	14/26
sICH (%)	6/3	7/4

mRS – modifikovaná Rankinova škála/modified Rankin scale, MT – mechanická trombektomie/mechanical thrombectomy, sICH – symptomatic intracerebrální krvácení/symptomatic intracerebral hemorrhage

byly publikovány výsledky dvou studií: DEFUSE-3 (24) a DAWN (25), které zkoumaly prospěch MT 6–24, resp. 6–16 hodin po vzniku iCMP. Přesná doba vzniku CMP však byla známa pouze u 10 % trombektomovaných pacientů ve studii DAWN a 34 % pacientů ve studii DEFUSE-3. Další selekční kritéria představoval stupeň neurologického postižení a nález na odpovídajícím zobrazení CT perfuze v případě studie DEFUSE-3 či MR v případě studie DAWN. Výsledky obou studií shrnuté v tabulce 3 ukazují účinnost a bezpečnost provedené MT u indikovaných pacientů při splnění těchto kritérií. Údaj o době trvání CMP však závisí na odběru anamnestických dat od pacienta či jeho rodiny a je založen na detekci posledního jasně normálního kontaktu pacienta s jeho okolím. Zde se tedy nemusí jednat vždy o údaj korespondující s dobou vzniku CMP. Další subanalýza výsledků studie DAWN ukázala, že větší prospěch z MT měli pacienti léčení mezi 12–24 hodinami od vzniku iktu (44 vs. 8 % pro 90denní mRS 0–2) oproti pacientům léčeným v intervalu 6–12 hodin (54 vs. 20 % pro 90denní mRS 0–2). Tento rozdíl lze vysvětlit zřejmě stavem kolaterálního řečiště. U pacientů, kteří ani v době trvání CMP 12–24 hodin nemají na MR velký rozsah dokonané ischemie,

hraje roli zřejmě podstatně vyvinutější kolaterální řečiště, které minimalizuje další riziko hypoxicko-ischemického postižení.

Na základě výsledků těchto studií byla v roce 2019 rozšířena i Česká doporučení pro endovaskulární léčbu akutní ischemické CMP (tab. 4).

PROCEDURÁLNÍ EFEKTIVITA MT

Účinnost MT byla dále zlepšena užitím aspiračních technik. V roce 2016 (26) byly publikovány výsledky studie ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke), která se zaměřila na zvýšení účinnosti MT při rekanalizaci s použitím aspiračních systémů. Rekanalizace (TICI 2b–3) bylo dosaženo až u 97,6 % intervenovaných pacientů, přičemž 43 % jich bylo rekanalizováno již po první pasáži instrumentária. Zároveň byl pozorován nižší výskyt fragmentace embolu a jeho distální embolizace (27). Některá pracoviště proto již používají primárně různé kombinace aspirační trombektomie a použití stent-retrieveru.

Četnost periprocedurálních komplikací MT může být vyšší v případě neklidného pacienta. MT je možné provést

v celkové anestezii (CA) se zajištěním dýchacích cest, v lokální anestezii (LA) či ve formě tzv. pokračující analgosedace (PA). Všechny přístupy mají své výhody. CA umožňuje lepší korekci systémových komplikací, jako jsou hypoxie a hypotenze (28), LA umožňuje lepší monitoraci vývoje neurologického deficitu a detekci procedurálních komplikací a PA vede ke zklidnění pacienta, čímž technicky výkon usnadňuje, ale může maskovat neurologické symptomy a nezajišťuje průchodnost dýchacích cest. Z dostupných dat ve studii MR CLEAN byl zkoumán vliv modalit anestezie u 1376 pacientů, kteří podstoupili MT v letech 2014–2016 (29). Sledovanými parametry byla nemocniční smrtnost a délka hospitalizace. LA podstoupilo 60 %, CA 28 % a PA 13 % pacientů. Devadesátidenní funkční nezávislosti dosáhlo 41 % pacientů ve skupině LA, 35 % ve skupině CA, 25 % pacientů s PA. Nejmenší mortalita byla dosažena ve skupině LA 27 %, 32 % u CA a 36 % u PA. Zajímavé je, že největší četnost pneumonie po výkonu byla ve skupině PA (20 %) oproti LA (11 %) a CA (10 %). Z výše uvedených výsledků vyplývá, že nejméně vhodnou metodou zajištění pacienta během výkonu je PA. Indikace celkové anestezie by měla být založena na detekci prediktorů systémových komplikací MT. Mezi tyto prediktory se řadí kvantitativní porucha vědomí, nemožnost udržení otevřených dýchacích cest, aspirace, hypoxie, dysfunkce mozku kmene, nepřiměřená agitace, nemožnost polohy vleže pro kardiopulmonální onemocnění.

ORGANIZACE LOGISTIKY IKTOVÉ PÉČE

V souvislosti rozvojem MT jako standardní akutní léčby iCMP nastala potřeba změny organizace přednemocniční péče. Celosvětově jsou diskutovány dva hlavní logistické přístupy. Prvním je tzv. „drip’n’ship“ koncept, kdy je pacient transportován z terénu do nejbližšího iktového centra (IC) a při nálezů okluze velké tepny je pak sekundárně vezen do komplexního cerebrovaskulárního centra (KCC). Druhý koncept „mother-ship“ představuje přímý transport pacienta do KCC. Oba koncepty mají výhody, které se mohou uplatnit v závislosti na regionálních a geografických

Tab. 4. Doporučení Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti z roku 2019 pro indikaci mechanické trombektomie u doby trvání ischemické cévní mozkové příhody 6–24 hodin na základě pozitivních výsledků studií DAWN a DEFUSE-3

Table 4. Czech Cerebrovascular section guidelines for mechanical thrombectomy in patients with 6–24 hours duration of acute ischemic stroke, based on positive results of the DAWN and DEFUSE-3 study

Věk	mRS před CMP	NIHSS při přijetí	ASPECTs (CT)	Uzavřená tepna	Core ischemie na CTP	Core ischemie na DWI	Objem penumbry	Poměr hypo-perfúze/core
> 17	< 2	> 6	> 5	ACI, ACM	< 70 ml	< 26 ml	> 14 ml	> 1,7

mRS – modifikovaná Rankinova škála/modified Rankin scale, NIHSS – National Institute of Health Stroke Study scale, ASPECTs – Alberta Stroke Program Early CT Changes, CTP – CT perfuze/CT perfusion, DWI – difúzní vázané zobrazení/diffusion weighted imaging, ACI – arteria carotis interna, ACM – arteria cerebri media

podmínkách dané oblasti. První koncept umožňuje přísnější selekci a snížení celkového počtu pacientů ošetřených v KCC. Organizace sekundárního transportu však často vede k prodlužování doby k reperfuzi, které je v indikovaných případech rychleji dosaženo u druhého přístupu. V České republice je nyní stále více diskutován tzv. pokračující primární transport nebo modifikovaný sekundární transport, který minimalizuje nevýhody předchozích konceptů a zásadně zvyšuje efektivitu přednemocniční logistiky, přičemž již úspěšně funguje v některých krajích. Tento koncept však vyžaduje spolupráci jednotek integrovaného záchranného systému se zařízeními primární péče a dobrou logistiku vyšetření v prvním zdravotnickém zařízení (30).

PREDIKTORY KLINICKÉHO VÝSLEDKU

I správně indikovaná, včas a dokonale technicky provedená MT nemusí vždy vést k dobrému klinickému výsledku léčeného pacienta. Jak již bylo v textu zmíněno dříve, v řadě studií se ukázalo, že klinický výsledek po MT byl ovlivněn komorbiditami a managementem akutní péče. Existuje celá řada dalších faktorů, které mohou mít vliv na klinický výsledek MT. V následujícím textu budou probrány vybrané ovlivnitelné faktory, které působí v akutní fázi léčby a jejichž role není dosud jednoznačně stanovena: hypertenze, glykemie a tělesná teplota.

Hypertenze

Hypertenze je považována za nejvýznamnější nezávislý rizikový faktor vzniku iCMP (31). Léčba hypertenze v primární prevenci redukuje riziko rozvoje iCMP, kontrola krevního tlaku časně po provedení MT umožňuje minimalizovat riziko reperfuzního poškození a špatného klinického výsledku.

Ačkoliv je horní limit krevního tlaku (TK) po reperfuzní terapii stanoven v českých i mezinárodních doporučeních na 180/105 torr (16), ukazuje se, že další snížení TK pod tuto úroveň dále minimalizuje riziko reperfuzního poškození. V retrospektivní studii Anandaniho (32) bylo vyhodnoceno celkem 1245 pacientů po MT. Monitorace TK

Tab. 5. Vliv kontinuální kontroly krevního tlaku na klinický výsledek pacientů po mechanické trombektomii

Table 5. Role of blood pressure management on clinical outcome of patients after mechanical thrombectomy

	90denní mortalita	90denní mRS 0–2	sICH	Hemikraniectomie
mSTK < 100	30 %	50 %	NA	NA
mSTK 100–120	15 %	55 %	2,5 %	2,5 %
mSTK 120–140	17,5 %	45 %	5 %	3,75 %
mSTK 140–160	25 %	37,5 %	6,5 %	6,75 %
mSTK > 160	20 %	22,5 %	11 %	9 %

mSTK – průměrná hodnota systolického krevního tlaku/median systolic blood pressure, mRS – modifikovaná Rankinova škála/modified Rankin scale, sICH – symptomatické intracerebrální krvácení/symptomatic intracerebral hemorrhage

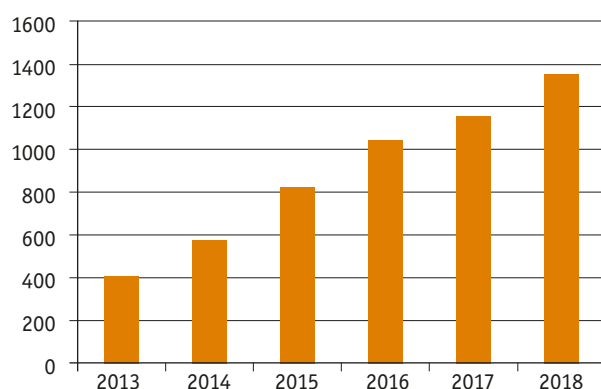
probíhala 24 hodin po provedení MT, byl hodnocen vstupní systolický krevní tlak (STK), nejvyšší STK a dále střední STK po dobu monitorace 24 hodin. Pacienti byli rozděleni do čtyř skupin dle hodnot systolického krevního tlaku s rozdíly 100–120 torr, 120–140 torr, 140 až 160 torr. Primárními cíli bylo stanovení 90denní mortality, 90denního mRS 0–2, sICH a nutnosti provedení hemikraniectomie. Srovnání jednotlivých skupin pro střední STK ukazuje tabulka 5.

Celková četnost sICH byla 4,7 %. Rozdíl středního STK byl 136 ± 15 torr ve skupině s krvácením, 129 ± 15 torr u bez krvácení. U pacientů se zachyceným sICH byl rovněž signifikantně vyšší STK v době přijetí (156 ± 31 torr vs. 145 ± 27 torr). Rovněž maximální hodnota krevního tlaku v prvních 24 hodin od reperfuze byla vyšší ve skupině pacientů této skupině (175 ± 27 torr vs. 160 ± 24 torr). Obdobné hodnoty byly pozorovány i při hodnocení diastolického krevního tlaku (DTK). Prediktorem 90denní mortality (mRS 6) a nutnosti dekompresní kraniectomie byl maximální STK v prvních 24 hodinách (168 ± 26 torr vs. 160 ± 24 torr). K obdobným výsledkům dospěla nedávno publikovaná práce Černíka et al. (2019), která potvrdila vliv hodnot STK v prvních 24 hodinách po MT na klinický výsledek, zejména odchylky jeho maximálních hodnot (33).

Z výše uvedeného vyplývá, že výše TK po úspěšné endovaskulární léčbě je velmi významným prediktorem sICH, nicméně vliv na 90denní mortalitu, mRS 0–2 a rozvoj komplikací je komplexnější. K optimalizaci cílového krevního tlaku po reperfuzi bude potřeba dalšího výzkumu a randomizované kontrolované studie.

Hyperglykemie

Na rozdíl od patofyziologické úlohy nekontrolované hypertenze při horším klinickém výsledku je role hyperglykemie podstatně komplikovanější. Ačkoliv glukóza představuje nenahraditelný zdroj energie pro neurony, její nadměrný přísun do ischemické tkáně je spojen s horší prognózou iCMP (34). Hyperglykemie potencuje rozvoj tkáňové acidózy zvýšením koncentrace laktátu, zvýšením hladiny kyslíkových a dusíkových radikálů potencuje oxidační stres. Dochází k progresi otoku, zvětšení ischemického ložiska, disrupci hematoencefalické bariéry a zhoršení klinického výsledku. V roce 2019 publikovaná práce zkoumala souvislost mezi hladinou glukózy a klinickým výsledkem na základě dat 1764 pacientů z metaanalýzy HERMES (35). Práce ukázala nelineární nárůst mortality, pokles 90denní funkční nezávislosti a nárůst sICH při narůstající střední glykemii. Medián glykemie u pacientů s 90denní funkční nezávislostí byl $6,87 \pm 3,04$ mmol/L, u pacientů s horším výsledkem $7,58 \pm 4,14$ mmol/L. Tento nález podporuje data z předchozích studií nezahrnujících endovaskulární terapii (36). Současné studie však neumožňují adekvátní srovnání vlivu kontroly glykemie mezi skupinou podstupující MT a skupinou léčenou konzervativně. Z porovnání dat metaanalýzy HERMES a předchozích studií vyplývá, že korelace glykemie a klinického výsledku byla výraznější ve skupině léčené endovaskulárně. Lze předpokládat, že při úspěšné reperfuzi hraje roli vyšší nabídka kyslíku a glukózy zejména v patofyziologii sekundárního poškození oxidačním stresem (36). Recentně publikovaná retrospektivní analýza prokázala příznivý efekt euglykemie, nižší vstupní glykemie a mediánu glykemie v prvních 48 hodinách na 90denní



Graf 2. Počty MT v České republice v letech 2013–2018

Graph 2. Amount of patients undergoing mechanical thrombectomy in Czech Republic in the years 2013–2018

MT – mechanická trombektomie/mechanical thrombectomy

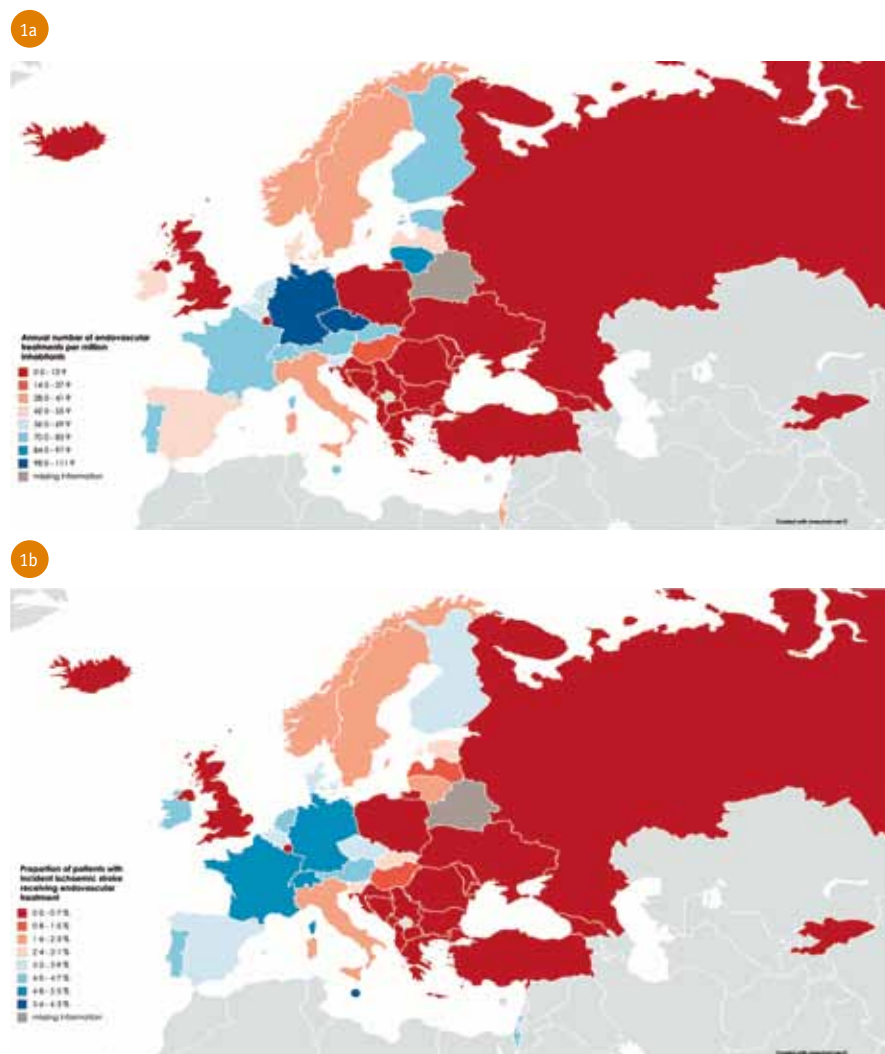
funkční nezávislost pacientů. Lepších výsledků bylo dosaženo u pacientů bez anamnézy diabetu, což je vysvětlováno přítomností orgánových komorbidit u diabetiků (37). V aktuálně platných doporučeních AHA/ASA z roku 2018 zůstává na základě předchozích studií doporučená glykemie v akutní fázi CMP 7,8–10 mmol/L, úroveň doporučení IIa. Nižší hladiny nejsou doporučovány z důvodu rizika hypoglykemie a glykemie 3,3 mmol/L a nižší je indikací k podání glukózy (úroveň doporučení IC) (28).

reperfuze, tíže deficitu, hypertenze, fibrilace síní) spojena s horší prognózou a vyšším 90denním mRS. Tato studie zkoumala vliv jednotlivých parametrů na dlouhodobé přežívání iCMP. Po statistické úpravě však samotná tělesná

teplota s 90denní mRS nekorelovala. Pacienti byli ve studii sledováni dále a byla posuzována mortalita 5 let po proděláním iCMP. Bylo zjištěno, že po 5 letech přeživalo 73 % pacientů po CMP s normotermií oproti 59 % pacientům s hypertermií v době vzniku CMP. To vedlo k závěru, že sklon k hypertermii je důsledkem kombinace celkových rezerv a onemocnění organismu. Sklon k vyšší TT měli zejména diabetici. V řadě studií (39, 40), byla zkoumána role terapeutické hypotermie (TH) na klinický dopad iCMP. Tyto studie však neprokázaly jednoznačný klinický benefit TH. Pacienti ve skupině léčené TH byli zatíženi četnějším výskytem pneumonií (50 % vs. 10 %) a 90denní mortalitou (26 % vs. 16,7 %). Oproti užití TH u poresuscitačních stavů má tedy tato terapeutická metoda řadu úskalí, pro která nemá místo v léčbě akutní iCMP. Přesto zvýšená tělesná teplota představuje marker horší prognózy pacientů s iCMP. V aktuálně platných doporučeních

Tělesná teplota

Tělesná teplota (TT) představuje další ovlivnitelný faktor, který modifikuje vývoj infarktového ložiska. Zvýšená tělesná teplota je v animálních modelech spojena se zvýšenou metabolickou aktivitou a energetickými nároky neuronů. Zvýšení aktivity glutamatergního systému vede ke zvýšení excitotoxicity, zvětšení infarktového ložiska, zvětšení kolaterálního edému. Copenhagen Stroke Study 2002 (38) prokázala, že zvýšená vstupní TT je v souvislosti s dalšími parametry (věk, glykemie, doba



1 Mapa srovnávající počty MT na milion obyvatel mezi jednotlivými evropskými zeměmi (a), (b) je srovnání procenta MT na celkový počet pacientů s CMP (převzato z 41)

(a) map comparing amount of MT per million inhabitants among the European countries, (b) map comparing percentage of MT in total number of patients with acute ischemic stroke

AHA/ASA z roku 2018 (28) je tento fakt reflektován doporučením léčby základní příčiny hypertermie.

VÝSLEDKY ČR

V posledních letech došlo k dramatickému nárůstu počtu pacientů léčených MT v České republice (graf 2) i celosvětově. Nedávno publikované excelentní výsledky České republiky v celoevropském srovnání dostupnosti rekanalizační terapie potvrzují, že ustanovená síť center provádějících MT v České republice funguje velice dobře a počet center je optimální (obr. 1) (41). Zároveň vzhledem k činnosti výboru cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti jsou zajištěna i optimální péče o pacienty

s iCMP v akutní fázi i v případě nemožnosti podstoupení reperfuční terapie. Další výzvu představuje zefektivnění logistiky, optimalizace (navýšení) počtu lůžek v jednotlivých centrech v závislosti na velikosti spádové oblasti a zvýšení dostupnosti lůžkových rehabilitačních oddělení (42).

ZÁVĚR

I přesto, že se incidence ischemických CMP za poslední roky zvýšila, pokroky v terapii značně přispěly ke zlepšení prognózy pacientů. Průlom nastal po zavedení MT jako standardní léčby akutní iCMP. Další vývoj vedoucí k rozvoji efektivity a bezpečnosti metody umožnil zahrnout větší množství

pacientů, například pacienty antikoagulované či pacienty s delší dobou trvání iCMP. V souvislosti s dalším očekávaným nárůstem počtu léčených pacientů bude potřeba vytvořit adekvátní podmínky v jednotlivých centrech i v logistice. Účinnost procedury je dána jejím technickým provedením a vhodnou stabilizací pacienta během vlastního výkonu. Klíčovou roli má časný průběh onemocnění po MT, kdy je kladen důraz na ovlivnění krevního tlaku, glykemie, tělesné teploty jako prediktorů vývoje onemocnění. V subakutní a chronické fázi onemocnění lze však stěží očekávat rozvoj průlomových metod srovnatelných s MT. Zde může pomoci zvýšení kapacity následných lůžkových zařízení a také podpora stále poddimenzované neurorehabilitační a domácí péče. ●

LITERATURA

1. Brott T, Broderick J, Kothari R, O'Donoghue M, Barsan W. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* [online] 1995; 333(24): 1581–1588.
2. Bryndziar T, Šedová P, Mikulík R, et al. Incidence cévních mozkových příhod v Evropě – systematická review. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/113(2): 180–189.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274(13): 1017–1025.
4. Molina CA, Chamorro A, Rovira A, de Miguel A, Serena J, et al. REVASCAT: A Randomized Trial of Revascularization with SOLITAIRE FR Device vs. Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset. *Int J Stroke* 2013 Nov 10; Epub.
5. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372/1: 11–20.
6. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time Onset. *N Engl J Med*. 2018; 379(7): 611–622.
7. Andersen PM, Hempel M, Santer R, et al. Thrombolysis up to 9 hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019; 381(5): 488–489.
8. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulík R, et al. Predicting the Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Ischemic Stroke Treated With Intravenous Alteplase. *Stroke* 2012; 43: 1524–1531.
9. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A Randomized Controlled Trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999; 282(21): 2003–2201.
10. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, et al. Thrombectomy Within 8 Hours After Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306.
11. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285–2295.
12. Straka M, Albers GW, Bammer R, et al. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32: 1024–1037.
13. Goyal M, Demchuk A, Menon BK, Muneer E, Rempel JL, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019–1030.
14. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–1018.
15. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A metta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723–1731.
16. Šaňák D, Mikulík R, Tomek A, Bar M, Herzig R, et al. Doporučení pro mechanickou trombektomii akutního mozkového infarktu – verze 2016. *Cesk Slov Neurol N* 2019; 82(6): 700–705.
17. Ying X, Li L, Smith EE, Schwamm HL, Reeves MJ, Olson DM, et al. Risks of Intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasmin activator. *JAMA* 2012; 307(24): 2600–2608.
18. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, Campbell B, Cloud G, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischaemic stroke. *Expert Opinion Int J Stroke* 2017; 12(1): 9–12.
19. Krajčková D, Krajina A, Herzig R, Vítková E, Halusková S, et al. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy with stent-retrievers in anticoagulated patients with anterior circulation stroke. *Clin Radiol* 2019; 74(2): 165.e11–165.e16.
20. Wong JPW, Churilov L, Dowling R, Mitchell P, Bush S, et al. Safety of endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke in anticoagulated patients ineligible for intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2018; 46: 193–199.

21. Černík D, Šaňák D, Divišová P, Köcher M, Cihlář F, et al. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke on anticoagulation therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41(5): 706–711.
22. Zapata-Weinberg G, Ximénez-Camillo A, Trillo S, Fuentes B, Cruz-Culebras A, et al. Mechanical thrombectomy in orally anticoagulated patients with acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2018; 10: 834–838.
23. Mundiyanapurath S, Tillmann A, Mohlenbruch MA, Bendszus M, Ringleb PA, et al. Endovascular stroke therapy may be safe in patients with elevated international normalized ratio. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 1187–1190.
24. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; 378: 708–718.
25. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11–21.
26. Massari F, Henninger N, Lozano JD, Patel A, Kuhn AL, et al. ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): Initial clinical experience. *Interv Neuroradiol* 2016; 22(3): 325–332.
27. Yoo AJ, Andersson T. Thrombectomy in acute ischemic stroke: challenges to procedural success. *J. Stroke* 2017; 19(2): 121–130.
28. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, et al. 2018 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* 2018; 49(3): 46–99.
29. Goldhoorn RJB, Bernssen ML, Hofmeijer J, Martens JM, Lingsma HF, et al. Anesthetic management during endovascular treatment of acute ischemic stroke in the MR CLEAN Registry. *Neurology* 2020; 94: 97–106.
30. Černík D, Cihlář F, Šaňák D. Klinický výsledek u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou léčených mechanickou trombektomií: Co můžeme ovlivnit v akutní fázi léčby? *Neurologia* 2019; 14(2): 90–93.
31. Wajngarten M, Silva GS. Hypertension and stroke. Update on Treatment. *Eur Cardiol* 2019; 14(2): 111–115.
32. Anadani M, Orabi MY, Alawieh A, Goyal N, Alexantrov AV, et al. Blood Pressure and Outcome after Mechanical Thrombectomy With Successful Revascularization. *Stroke* 2019; 50(9): 2448–2454.
33. Černík D, Šaňák D, Divišová P, Köcher M, Cihlář F, et al. Impact of blood pressure levels within first 24 hours after mechanical thrombectomy on clinical outcome in acute ischaemic stroke patients. *J Neurointerv Surg* 2019; 11: 735–739.
34. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin A, et al. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission Glucose Level and Clinical Outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002; 59: 669–674.
35. Chamorro A, Brown S, Amaro S, Hill MD, Muir KW, et al. Glucose modifies the effect of endovascular thrombectomy in patients with acute stroke. A pooled-data meta-analysis. *Stroke* 2019; 50(3): 690–696.
36. Yip PK, He YY, Hsu VY, Carg N, Marangos P, et al. Effect of plasma glucose in infarct size in focal cerebral ischemie-reperfusion. *Neurology* 1991; 41: 899–905.
37. Šaňák D, Černík D, Divišová P, Köcher M, Cihlář F, et al. Low Levels of Glycemia within first 48 hours after Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke May Be Associated with Better Clinical Outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(4). Epub.
38. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA, Reith J, Nakayama H, et al. Admission body temperature predicts long term mortality after acute stroke. *Stroke* 2002; 33(7): 1759–1762.
39. de Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jauss M, et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology* 2004; 63: 312–317.
40. Lyden PD, Hemmen TM, Grotta J, Rapp K, Raman R. Endovascular therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ICTuS 2/3 protocol. *Int J Stroke* 2014; 9: 117–125.
41. de Sousa DA, von Martial R, Abilleira S, Gattringer T, Kobayashi A, et al. Access to and Delivery of Acute Ischaemic Stroke Treatments: A Survey of National Scientific Societies and Stroke Experts in 44 European Countries. *Eur J Stroke* 2019; 4(1): 13–28.
42. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, et al. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke. *Eur J Stroke* 2019; 4: 6–12.