

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

Simona Halúsková

2024

Doktorský studijní program

Neurologie

Komentovaný soubor prací

Rekanalizační léčba akutního ischemického iktu

Recanalization Treatment of Acute Ischemic Stroke

MUDr. Simona Halúsková

Školitel: prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D.

Hradec Králové, 2024

Prohlášení autorky

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem tuto doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační či přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

Hradec Králové, 2024

.....
Simona Halúsková

Tato práce vznikla za podpory programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR (DRO – UHHK 00179906, RVO – FNHK 00179906), programu Univerzity Karlovy (PROGRES Q40 a COOPERATIO, vědní oblasti NEUR.), sítě STROCZECH v rámci výzkumné infrastruktury CZECRIN (č. projektu LM2023049) financované státním rozpočtem České republiky, projektem č. CA18118, IRENE COST Action podpořeným evropským programem COST a projektem IRIS-TEPUS č. LTC20051 z programu INTER-EXCELLENCE INTER-COST Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy.

PODĚKOVÁNÍ

Touto cestou bych chtěla vyjádřit velké poděkování lidem, kteří jakýmkoliv způsobem přispěli ke vzniku a finální podobě této disertační práce. V první řadě děkuji mému školiteli, prof. MUDr. Romanu Herzigovi, Ph.D. za možnost realizace disertační práce na toto praktické a stále aktuální téma, za jeho trpělivé vedení, cenné odborné rady, náměty, konstruktivní připomínky a čas, který mi věnoval v průběhu celého doktorského studia. Děkuji také mému konzultantovi, prof. MUDr. Martinu Vališovi, Ph.D. za efektivní zpětné vazby, nové intelektuální podněty, dlouhodobou motivaci a zajištění ideálních podmínek pro mé vědecké začátky a publikační činnost. Můj dík rovněž patří doc. MUDr. Dagmar Krajičkové, CSc., která mi svým mentorstvím, inspirativním a precizním přístupem v úvodu mé profesní dráhy poskytla hlubší vhled do cerebrovaskulární problematiky a vzbudila ve mně zájem o tuto oblast neurologie. Děkuji všem ostatním zde nejmenovaným kolegům a kolegyním, se kterými jsem měla možnost spolupracovat za pomoc, vytvoření potřebného zázemí a kolegiální atmosféry.

Poslední, ale neméně významné „děkuji“ za komplexní podporu, povzbuzení a důvěru je věnováno mé rodině a blízkým, kteří nikdy ani na chvíli nepochybovali o tom, že toto studium zdárně dokončím.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	5
1. SOUHRN, SUMMARY	9
2. ÚVOD DO PROBLEMATIKY.....	15
2.1. ISCHEMICKÁ CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA	15
2.1.1. Definice a epidemiologie	15
2.1.2. Etiologie a klasifikace	16
2.2. PATOFYZIOLOGIE VZNIKU ISCHEMICKÉHO IKTU.....	17
2.3. REKANALIZAČNÍ LÉČBA	19
2.3.1. Intravenózní trombolýza – od historie po současnost	19
2.3.1.1. Trombolytika.....	22
2.3.1.1.1. Altepláza	23
2.3.1.1.2. Tenektepláza	25
2.3.2. Endovaskulární terapie	29
2.3.2.1. Intraarteriální trombolýza	29
2.3.2.2. Mechanická rekanalizace	30
2.3.2.3. Kombinovaná terapie	38
3. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	40
4. PUBLIKACE	41
4.1. STUDIE 1	
AKUTNÍ MANAGEMENT PACIENTŮ S IKTY S MÉNĚ SPECIFICKÝMI SYMPTOMY BY MĚL BÝT OPTIMALIZOVÁN – VÝSLEDKY RETROSPEKTIVNÍ OBSERVAČNÍ STUDIE	41
4.2. STUDIE 2	
OVLIVŇUJÍ INICIÁLNÍ KLINICKÉ SYMPTOMY VÝSLEDNÝ STAV PACIENTŮ S ISCHEMICKÝM IKTEM A REKANALIZAČNÍ LÉČBOU?	64
4.3. STUDIE 3	
INTRAVENÓZNÍ TROMBOLÝZA U IKTŮ V ZADNÍ VERSUS PŘEDNÍ MOZKOVÉ CIRKULACI: KLINICKÝ VÝSLEDEK SE LIŠÍ POUZE U PACIENTŮ S UZÁVĚREM VELKÉ TEPNY.....	86
5. SOUHRN POZNATKŮ DISERTAČNÍ PRÁCE	110
6. POUŽITÁ LITERATURA	111
7. ZÁVĚRY PRO KLINICKOU PRAXI	119

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AB – arteria basilaris

ACA – arteria cerebri anterior

ACI – arteria carotis interna

ACIe – extrakraniální úsek ACI

ACIi – intrakraniální úsek ACI

ACM – arteria cerebri media

ACP – arteria cerebri posterior

ACS – iktus v přední mozkové cirkulaci

ADAPT – A Direct Aspiration First Pass Technique

AHA/ASA – American Heart Association/American Stroke Association

AIS – acute ischemic stroke

ASPECTS – Alberta Stroke Program Early CT Score

ASTER – Contact Aspiration versus Stent Retriever for Successful Revascularization

AV – arteria vertebralis

CI – interval spolehlivosti

CMP – cévní mozková příhoda

CNS – centrální nervový systém

CO₂ – oxid uhličitý

COMA – kvantitativní porucha vědomí

COMPASS – Aspiration Thrombectomy Versus Stent Retriever Thrombectomy as First-Line Approach for Large Vessel Occlusion

CPP – cerebrální perfuzní tlak

CT – výpočetní tomografie

CTA – CT angiografie

CVST – trombóza mozkových žil a splavů

ČR – Česká republika

DAWN – Diffusion-Weighted Imaging or Computerized Tomography Perfusion Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo

DEFUSE – Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke

DGT – door-to-groin time

DNT – door-to-needle time

DSA – digitální subtrakční angiografie

DWI – difuzí vážený obraz

ECASS – The European Cooperative Acute Stroke Study

EMA – Evropská léková agentura

ERIC – Embolus Retriever with Interlinked Cages

ESCAPE – Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times

ESO – European Stroke Organisation

EVT – endovaskulární léčba

EXTEND IA – Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits—Intra-Arterial

FAST – Face Arm Speech Time

FDA – Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv

FN HK – Fakultní nemocnice Hradec Králové

HEADACHE – cefalea

HEMIPAR – paréza končetin (mono- nebo hemiparéza/plegie)

IAT – intraarteriální trombolýza

IC – Centrum vysoce specializované péče o pacienty s iktem (Iktové centrum)

ICC – koeficient vnitrotržní korelace

ICH – intracerebrální hemoragie

iCMP – ischemická cévní mozková příhoda

ICP – intrakraniální tlak

IMS – Interventional Management of Stroke

IVT – intravenózní trombolýza

KCC – Centrum vysoce specializované cerebrovaskulární péče (Komplexní cerebrovaskulární centrum)

LMWH – nízkomolekulární heparin

LVO – okluze velké tepny

MAP – střední arteriální tlak

MELT – The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial

MERCI – Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia

MR CLEAN – Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands

MR RESCUE – Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy

mRS – modified Rankin Scale

MR – magnetická rezonance
MT – mechanická trombektomie
mTICI – modified Treatment In Cerebral Infarction
N – počet pacientů
N VII – pokles ústního koutku
NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NOR-TEST – Norwegian Tenecteplase Stroke Trial
ODT – onset-to-door time
OGT – onset-to-groin time
ONT – onset-to-needle time
OR – poměr šancí
PCS – iktus v zadní mozkové cirkulaci
PH – parenchymový hematom
PRESS – Predicted Residual Error Sum of Squares
PROACT – Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
REVASCAT – Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset
RMSE – Residual Mean Square Error
rt-PA – altepláza
SDs – směrodatné odchylky
SENSATION – porucha čítí (hypestézie/anestézie/parestézie)
SICH – symptomatická intracerebrální hemoragie
SITS – Safe Implementation of Treatments in Stroke
SITS-MOST – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study
SPEECH – porucha řeči (dysartrie/fatická porucha)
SSS-TOAST – Stop-Stroke Study TOAST
STROBE – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SYNTHESIS – Intra-arterial Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke
SWIFT – SOLITAIRE™ FR With the Intention For Thrombectomy
SWIFT PRIME – Solitaire™ FR With the Intention For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke
TIA – tranzitorní ischemická ataka

TICI – Thrombolysis In Cerebral Infarction

TK – krevní tlak

TOAST – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu

TREVO – Thrombectomy REvascularization of Large Vessel Occlusions in Acute Ischemic Stroke

u-PA – aktivátor plazminogenu urokinázového typu

VERTIGO – závratě

VISION – poruchy visu (diplopie/defekty zorného pole)

VOMIT – nauzea/vomitus

1. SOUHRN

Úvod: Ischemické CMP (iCMP) patří v celosvětovém měřítku dlouhodobě mezi jedny z nejčastějších příčin morbidity, mortality a invalidity dospělé populace a se stárnutím populace jich bude navzdory sebelépe prováděné primární prevenci přibývat. Protože jejich nejčastější příčinou je akutní emboligenní, méně často trombotický uzávěr intrakraniální či extrakraniální mozkové tepny, soustředilo se v posledních 28 letech veškeré terapeutické úsilí na včasnou rekanalizaci mozkové tepny jako prostředku k dosažení efektivní reperfuze ohrožené mozkové tkáně, a tím zachránění její funkce. Historicky starší rekanalizační metodou je intravenózní trombolýza (IVT) s podáním rekombinantního tkáňového aktivátoru plazminogenu (rt-PA). IVT však má své limitace a její účinnost je při uzávěru mozkové tepny většího kalibru relativně nízká. Zásadní a privilegovanou terapeutickou metodou v případě akutních iktů s okluzí velké tepny (LVO) je mechanická trombektomie (MT), která má vysokou šanci na rekanalizaci tepny a ve srovnání se samotnou IVT vede k lepšímu klinickému výsledku.

Cíle práce: Analýza souborů pacientů s akutní iCMP, léčených IVT a/nebo endovaskulární terapií (EVT) s důrazem na časové intervaly rekanalizační léčby, iniciální klinickou manifestaci iktu, 90denní outcome, a také bezpečnost a účinnost dané terapie: 1) vyhodnotit vliv úvodních klinických symptomů iCMP a postiženého cévního teritoria [zadní mozková cirkulace (PCS) vs. přední mozková cirkulace (ACS)] na dosažené rekanalizační časy ve skupině nemocných léčených samotnou IVT a EVT (\pm IVT); 2) posoudit závislost 90denního výsledného klinického stavu na iniciálních symptomech iCMP, časových intervalech rekanalizační léčby a také stupni dosažené rekanalizace u pacientů s akutní iCMP léčených IVT a/nebo EVT; 3) zhodnotit výskyt parenchymových hematomů (PH) a zároveň 90denní klinický výsledek po IVT u pacientů s PCS vs. ACS, včetně podskupin pacientů s verifikovanou LVO či bez uzávěru a následně posoudit, zda lokalizace iktu v konkrétním povodí představuje nezávislý prediktor rozvoje PH, výborného a dobrého funkčního výsledku či mortality po 90 dnech.

Metodika: 1) V retrospektivní jednocentrové observační studii byla analyzována prospektivně shromážděná data konsekutivních pacientů s akutní iCMP ve věku ≥ 18 let, léčených samotnou IVT a EVT (\pm IVT) v období od 1. ledna 2013 do 31. prosince 2018. Ke stanovení vhodné kombinace vysvětlujících proměnných, které by byly schopny co nejpřesněji popsat závislou proměnnou, byl použit vícerozměrný lineární model – nejlepší model byl nakonec vybrán a finálně aplikován podle tří informačních kritérií; 2) V retrospektivní, observační studii byla v jednom centru provedena analýza prospektivně shromážděných 5letých dat konsekutivních pacientů s akutní iCMP starších 18 let, léčených IVT nebo EVT (\pm IVT). Hlavním zařazujícím kritériem byla dostupnost validní

informace o postižení přední či zadní mozkové cirkulace. Pacienti s nejednoznačnou lokalizací ischemické léze a také pacienti s iCMP v obou povodích byli z analýzy vyloučeni; 3) V observační retrospektivní multicentrické studii jsme analyzovali data dospělých pacientů léčených IVT pro iCMP, prospektivně shromážděná v registru SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke) v České republice v letech 2004–2018. Pacienti byli zařazeni do studie, pokud do registru byly vloženy údaje o ischemickém iktu s postižením konkrétního povodí (PCS / ACS), informace o přítomnosti PH na nekontrastní kontrolní výpočetní tomografii (CT) mozku a také informace o 90denním klinickém výsledku.

Výsledky: 1) Soubor zahrnoval 809 pacientů s iCMP. Ve skupině léčené samotnou IVT, byly zvyšující se skóre ve škále National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) při přijetí a porucha řeči spojeny s kratším ($p = 0,036$ a $0,004$) a přítomnost symptomu nauzea / vomitus s delším ($p = 0,001$) časovým intervalem od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT, vertigo bylo spojeno s delším ($p = 0,026$) časovým intervalem od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT (DNT). Pokud jde o skupinu EVT (\pm IVT), kvantitativní porucha vědomí byla asociována s prodlouženým DNT ($p = 0,0002$), ACS s kratším intervalem od vzniku příznaků do punkce třísla ($p = 0,005$) a pokles ústního koutku s kratším časovým intervalem od příjezdu do nemocnice do punkce třísla ($p = 0,0006$); 2) Do analýzy bylo zahrnuto 809 konsektivních pacientů s akutní iCMP. Ve skupině IVT byly jako významné negativní prediktory dobrého 90denního klinického výsledku identifikovány věk, vstupní neurodeficit a přítomnost parézy končetin. Ve skupině pacientů léčených EVT (\pm IVT) byly věk a iniciální neurologický deficit identifikovány jako významné negativní prediktory a úspěšná rekanalizace jako významný pozitivní prediktor dobrého 90denního výsledného klinického stavu (ve všech případech $p < 0,05$); 3) Z 10211 zařazených pacientů mělo 1166 (11,4 %) PCS a 9045 (88,6 %) ACS. PH byly méně časté u pacientů s PCS ve srovnání s pacienty s ACS – 3,6 vs. 5,9 % ($p = 0,001$) v celém souboru, 4,4 vs. 7,8 % ($p = 0,013$) u pacientů s LVO a 2,2 vs. 4,7 % ($p = 0,0289$) v podskupině pacientů bez LVO. Po 90 dnech dosáhli pacienti s PCS oproti ACS častěji výborného klinického výsledku (55,5 vs. 47,6 %, $p < 0,0001$ v celém souboru a 49,2 vs. 37,6 %, $p = 0,0045$ u pacientů s LVO), dobrého klinického výsledku (69,9 vs. 62,8 %, $p < 0,0001$ v celém souboru a 64,5 vs. 50,5 %, $p = 0,0041$ v podskupině pacientů s LVO) a měli nižší mortalitu (12,4 vs. 16,6 %, $p = 0,0003$ v celém souboru a 18,4 vs. 25,5 %, $p = 0,0129$ v podskupině nemocných s LVO).

Závěr: 1) Naše výsledky ukázaly, že u iCMP s méně specifickými symptomy asociovanými s PCS, došlo ke zpoždění rekanalizační léčby; 2) Potvrdili jsme závislost 90denního klinického stavu (jak dobrého výsledku, tak mortality) na věku a tíži vstupního neurologického deficitu podle NIHSS u pacientů s iCMP léčených IVT i EVT (\pm IVT) a ve skupině EVT (\pm IVT) také závislost

dobrého 90denního outcomu na dosažení úspěšné rekanalizace. Klinický výsledek byl též ovlivněn iniciálními symptomy iCMP a přítomností okluze v intrakraniálním úseku arteria carotis interna;

3) Rozsáhlá analýza srovnávající pacienty s PCS vs. ACS prokázala u PCS nižší riziko PH, a to jak u pacientů s LVO, tak bez LVO, častější dosažení vynikajícího a dobrého klinického výsledku a nižší mortalitu 90 dnů po IVT u pacientů s LVO.

SUMMARY

Background: Acute ischemic strokes (AIS) remain among the leading causes of adult morbidity, mortality and disability worldwide and, because the population ages their incidence will be increasing despite an improvements in primary prevention strategies. Since the most common cause of AIS is an acute embolic, less often thrombotic intracranial or extracranial cerebral artery occlusion, all therapeutic efforts in the last 28 years have been focused on early arterial recanalization to achieve effective reperfusion of the threatened brain tissue, thereby saving its function. A historically older recanalization method is intravenous thrombolysis (IVT) with the administration of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). However IVT has certain limitations and its efficacy is relatively low in AIS patients with large vessel occlusion (LVO). An essential and privileged therapeutic method in LVO strokes is mechanical thrombectomy (MT), which has a higher chance of complete recanalization and leads to better clinical outcome compared to IVT alone.

Aims: Analysis of the datasets of AIS patients, treated with IVT and/or endovascular treatment (EVT) with a special emphasis on recanalization times, initial clinical manifestation of AIS, 90-day outcome and also safety and efficacy of the specific treatment: 1) To investigate the impact of initial presentation of AIS symptoms and the affected vascular territory [posterior circulation stroke (PCS) vs. anterior circulation stroke (ACS)] on recanalization times in patients treated with IVT only and with EVT (\pm IVT); 2) To evaluate the dependency of 90-day clinical outcome on the initial presenting AIS symptoms, achieved recanalization times as well as on the degree of achieved recanalization in patients treated with IVT and EVT (\pm IVT); 3) To evaluate the occurrence of parenchymal hematoma (PH) and 90-day clinical outcome after IVT in PCS vs. ACS patients, as well as in the particular subgroups with and without LVO, and subsequently to assess whether stroke localization in the particular territory represents an independent predictor of PH, excellent and good functional outcome, and mortality at 90 days.

Methods: 1) During a retrospective, observational, single-center study, prospectively collected data of consecutive AIS patients aged ≥ 18 years and treated with IVT only or EVT (\pm IVT) between 1 January 2013 and 31 December 2018 were analyzed. To find a combination of explanatory variables that were able to describe the dependent variable more precisely, multivariable linear model was used – the best model was finally chosen according to three information criteria; 2) In a retrospective, observational study a consecutive series of adult AIS patients treated with IVT or EVT (\pm IVT) at a single center during the 5-year period was reviewed retrospectively. The basic eligibility criterium was the availability of the information about the particular stroke territory (ACS or PCS) involvement. Patients with unclear stroke territory or AIS involving both

anterior and posterior circulation were excluded; 3) In an observational, cohort multicenter study, we analyzed data of AIS patients treated with IVT, prospectively collected in the SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke) registry in the Czech Republic between 2004–2018. Patients were considered eligible for analysis when data on a particular stroke either in the posterior or anterior circulation, information on the presence of PH on a non-enhanced follow-up brain computed tomography (CT) scan, as well as information on the 90-day clinical outcome, were entered in the registry.

Results: 1) The set consisted of 809 AIS patients. Regarding the IVT-only group, increasing the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score on admission and speech difficulties were associated with shorter ($p = 0,036$ and $0,004$) and nausea / vomiting with longer ($p = 0,001$) onset-to-needle times, and vertigo with longer ($p = 0,026$) door-to-needle times (DNT). Regarding the EVT (\pm IVT) group, coma was associated with longer DNT ($p = 0,0002$), ACS with shorter onset-to-groin time ($p = 0,005$), and drooping of the mouth corner with shorter door-to-groin time ($p = 0,0006$); 2) The set comprised 809 consecutive AIS patients. In the IVT group, age, neurological deficit on admission and hemiparesis were identified as independent negative predictors of good 90-day outcome. In the EVT (\pm IVT) group, increasing age and neurological deficit on admission were independent negative predictors, and successful recanalization was independent positive predictor of good 90-day clinical outcome ($p < 0,05$ in all cases); 3) Out of 10211 patients, 1166 (11,4 %) had PCS and 9045 (88,6 %) ACS. PH was less frequent in PCS vs. ACS patients – 3,6 vs. 5,9 % ($p = 0,001$) in the whole set, 4,4 vs. 7,8 % ($p = 0,013$) in patients with LVO and 2,2 vs. 4,7 % ($p = 0,0289$) in a subgroup of patients without LVO. At 90 days, PCS vs. ACS patients achieved more frequently excellent clinical outcome (55,5 vs. 47,6 %, $p < 0,0001$ in the whole set and 49,2 vs. 37,6 %, $p = 0,0045$ with LVO), good clinical outcome (69,9 vs. 62,8 %, $p < 0,0001$ in the whole set and 64,5 vs. 50,5 %, $p = 0,0041$ with LVO) and had lower mortality (12,4 vs. 16,6 %, $p = 0,0003$ in the whole set and 18,4 vs. 25,5 %, $p = 0,0129$ with LVO).

Conclusion: 1) Our results demonstrated that recanalization treatment was initiated later in AIS patients with less specific presenting symptoms associated with posterior circulation; 2) We confirmed the dependency of 90-day clinical outcome (both good outcome and mortality) on age and the severity of the neurological deficit at admission according to the NIHSS score in patients with AIS treated with both IVT and EVT \pm (IVT), and in the EVT (\pm IVT) group also the dependency of good 90-day outcome on the achievement of successful recanalization. Clinical outcome was also influenced by the initial symptoms of AIS and the presence of intracranial internal carotid artery occlusion; 3) An extensive analysis comparing PCS vs. ACS patients showed, that PCS was associated with a significantly lower risk of PH both in patients with and without

LVO, with higher rates of excellent and good clinical outcome, and decreased mortality 90 days after IVT in patients with LVO.

2. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

2.1. ISCHEMICKÁ CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA

2.1.1. Definice a epidemiologie

Ischemická CMP (iCMP), neboli ischemický iktus, je podle v současnosti platné, tzv. tkáňové definice, definována jako infarkt tkáně centrálního nervového systému (CNS), čímž se odlišuje od tranzitorní ischemické ataky (TIA). Za TIA považujeme tranzitorní epizodu náhle vzniklé neurologické dysfunkce předpokládaného vaskulárního původu, způsobené fokální mozkovou, míšní či retinální ischemií, bez morfologického korelátu, tj. akutního ischemického infarktu v klinicky relevantní oblasti mozku na strukturálním zobrazení, přičemž symptomy by měly kompletně odeznít typicky do jedné hodiny. S rozvojem zobrazovacích technik, zejména magnetické rezonance (MR) mozku se prokázalo, že tradiční definice s širokým 24hodinovým časovým oknem vycházela z mylného předpokladu. Až u 30–50 % pacientů s prodělanou „TIA“ byl totiž na difuzí vážených (DWI) sekvencích MR nalezen mozkový infarkt. Právě toto zjištění bylo podnětem k revizi klasické a zavedení nové definice TIA, která se opírá primárně o stav mozkové tkáně a ne o délku trvání symptomů. Cerebrální infarkt je pak vzhledem k výše uvedenému určen buď přetrvávajícími klinickými příznaky (i bez verifikace na zobrazovacích vyšetřeních) nebo průkazem na výpočetní tomografii (CT) či MR mozku (i bez přítomných neurologických příznaků) (Albers GW et al., 2002; Easton JD et al., 2009; Škorňa M et al., 2016).

Na rozdíl od TIA může být iCMP symptomatická nebo asymptomatická. Symptomatická, resp. klinicky manifestní iCMP je chápána jako onemocnění cévního původu s rychle se rozvíjejícími klinickými příznaky ložiskové, někdy globální mozkové, míšní či retinální dysfunkce, způsobené infarktem CNS. Tzv. tiché neboli klinicky němé mozkové infarkty jsou tkáňové léze CNS zobrazené na CT nebo MR, které byly zcela asymptomatické (Easton JD et al., 2009; Sacco RL et al., 2013; Coupland AP et al., 2017).

Cévní mozkové příhody řadíme mezi civilizační choroby, jejichž výskyt se dnes posouvá do stále mladších věkových kategorií. V celosvětovém měřítku patří mezi jedny z nejčastějších příčin morbidit, mortality a invalidity dospělé populace. Dlouhodobá data poukazují na to, že cévní onemocnění mozku jsou po kardiovaskulárních a nádorových onemocněních zodpovědná za třetí nejvyšší mortalitu a představují vůbec nejčastější příčinu invalidity (Peisker T et al., 2021). V roce 2019 zemřelo na cévní onemocnění mozku v České republice (ČR) 7419 osob a tato skupina onemocnění si vyžádala celkem 51250 hospitalizací, z toho 31043 připadalo na mozkový infarkt (15835 mužů a 15208 žen, průměrný věk pacientů činil 73,2 roku) (Hospitalizovaní

v nemocnicích ČR 2019; Zemřelí 2020). V rámci ČR končily v roce 2019 úmrtím nejčastěji právě hospitalizace pro cévní nemoci mozku, a to v 8,7 % případů a vyznačovaly se rovněž výrazně nadprůměrnou ošetrovací dobou – 13,2 dne. Mozkový infarkt jako příčina úmrtí byl zaznamenán v 2329 případech (Hospitalizovaní v nemocnicích ČR 2019). Křivka vývoje počtu zemřelých na cévní onemocnění mozku v ČR reflektuje aktuální léčebné strategie a dostupné terapeutické možnosti. V roce 1995, kdy byla publikována významná práce potvrzující jasný prospěch intravenózní trombolýzy (IVT) oproti placebo v léčbě akutního ischemického iktu (NINDS Stroke Study Group, 1995), umíralo na cévní nemoci mozku 18139 obyvatel. Naproti tomu v roce 2015, kdy již byla rekanalizace pomocí IVT standardní metodou, zemřelo na cévní onemocnění mozku 9586 osob, což značí pokles asi o 47 % za 20 let (Zemřelí 2020). Incidence iCMP v ČR je poměrně vysoká, uvádí se přibližně 211 případů na 100 000 obyvatel za rok (Sedova P et al., 2017).

2.1.2. Etiologie a klasifikace

Dle literatury tvoří cca 87 % všech CMP ischemické ikty, 13 % připadá na hemoragické CMP (Virani SS et al., 2020; Saini V et al, 2021). Ischemické příhody jsou způsobeny okluzí nebo stenózou mozkové tepny v jejím intrakraniálním či extrakraniálním průběhu, které mohou vznikat různými mechanismy. Mnohem méně časté než arteriální, jsou venózní syndromy způsobené trombózou mozkových žil a splavů (CVST). CVST představují přibližně 1 % všech CMP (Idiculla PS et al., 2020).

Existuje několik etiologických klasifikací iCMP, přičemž většina klinických studií využívá klasifikaci TOAST (odvozeno z názvu studie Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). Jde o nejstarší, ale vzhledem k její jednoduchosti dosud nejpoužívanější klasifikaci, která byla v průběhu let několikrát přepracována (Adams HP Jr et al., 1993). Poslední aktualizací je SSS-TOAST (Stop-Stroke Study TOAST) (Ay H et al., 2005), rozlišující příčiny iCMP na 5 hlavních skupin:

- Aterosklerotické onemocnění velkých mozkových tepen (23 %)
- Kardioembolizace (~ 22 %)
- Onemocnění malých mozkových tepen (22 %)
- Jiné určené příčiny (3 %)
- Neurčená etiologie (26 %)

Distribuce jednotlivých subtypů se může lišit mezi různými rasami a etnickými skupinami – např. kardioembolizace je vedoucí příčina iCMP u bílé rasy (28 %), naproti tomu u asijské populace dominuje ateroskleróza velkých tepen (33 %) (Ornello R et al., 2018).

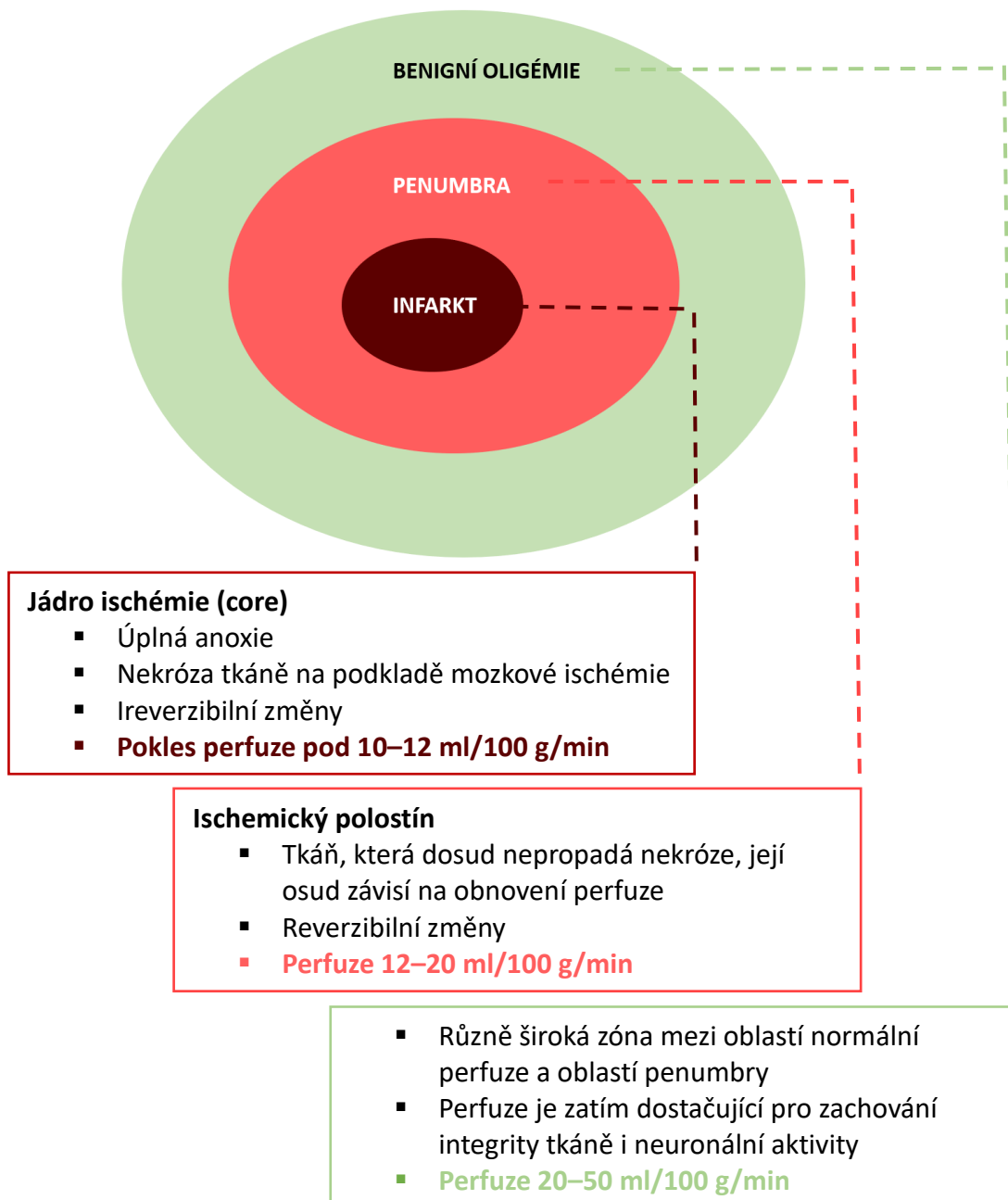
I když se jednotlivé etiologické typy mozkových infarktů odlišují svým klinickým průběhem, osobitými léčebnými postupy včetně následné sekundární prevence a krátkodobou i dlouhodobou prognózou, společný jim je obecný princip zdůrazňující časový faktor, tj. co nejčasnější zahájení rekanalizační léčby u vhodně indikovaných pacientů. Platí, že čím dříve je iniciována odpovídající rekanalizační léčba, tím vyšší je šance na dosažení rekanalizace a je zároveň nižší riziko krvácivé komplikace, mortality a funkční závislosti (Emberson J et al., 2014; Saver JL et al., 2016; Jahan et al, 2019). Úspěšná rekanalizace však není asi u 1/3 léčených nemocných následovaná reperfuzí mozkové tkáně, a proto ani zlepšením klinického stavu. O výsledku kromě rychlosti zahájení léčby rozhoduje individuální vnímavost mozkové tkáně k hypoxii, tzv. ischemický práh, který závisí především na stavu kolaterálního systému mozku.

2.2. PATOFYZIOLOGIE VZNIKU ISCHEMICKÉHO IKTU

Jelikož rezervní energetické kapacity CNS jsou zcela minimální, správná funkce mozku je bezpodmínečně závislá na nepřetržitém a dostatečném přísunu glukózy a kyslíku. To je u dospělého člověka zajišťováno stálým mozkovým průtokem okysličené arteriální krve 50–60 ml/100 g mozkové tkáně za minutu. Systém regulace mozkové cirkulace je specifický, složitý a komplexní, podílejí se na něm zejména autoregulační mechanismy, chemicko-metabolické a neurogenní vlivy, ale i další důležité faktory jako hemoreologické parametry. Výše průtoku krve mozkem (minutový oběh mozku) je vyjádřena poměrem perfuzního tlaku (cerebrální perfuzní tlak – CPP) a cerebrovaskulárního odporu (mozková cévní rezistence), přičemž CPP představuje rozdíl mezi středním arteriálním tlakem (MAP) a intrakraniálním tlakem (ICP). Pokud se MAP pohybuje přibližně v rozmezí 60–150 mmHg (u hypertoniků je posun k vyšším hodnotám), zachovává mozek konstantní perfuzi autoregulací nezávisle na výkyvech systémového krevního tlaku (TK) a srdečního výdeje. Mezi nejvýznamnější autoregulační mechanismy patří změny myogenní, tj. kontrakce a relaxace hladké svaloviny arteriol (pokles systémového TK je kompenzován vazodilatací, jeho vzestup je provázen vazokonstrikcí), dále uvolňování vazoaktivních látek (především oxidu uhličitého – CO₂, kdy hyperkapnie vede k vazodilataci a hypokapnie naopak k vazokonstrikci) a endoteliálních faktorů (oxidu dusíku) (Ambler Z et al., 2010).

Pokles lokálního CPP pod dolní hranici autoregulačních schopností CNS, vyvolá snížení regionálního mozkového průtoku. Kompenzační reakcí k udržení standardní metabolické spotřeby kyslíku je zvýšení míry jeho extrakce z protékající krve. Jedná se o tzv. kritickou perfuzi, charakterizovanou redukováním cerebrálním krevním průtokem, avšak se zachovaným metabolizmem. V tomto stadiu ještě nedochází k žádným klinickým projevům. Při dalším prohloubení poklesu

CPP se snižuje přísun energetického substrátu, zároveň chybí odsun zplodin metabolismu včetně laktátu. I přes maximální možnou extrakci z reziduálního průtoku se snižuje metabolická spotřeba kyslíku a nastává fáze ischemie (při hodnotě regionálního mozkového průtoku < 20 ml/100 g za min). Iniciálně je v prvních minutách nedokrevnosti porušen synaptický přenos mezi neurony ve smyslu přerušení neurotransmise, struktura tkáně však zůstává intaktní a neurony přežívají. Může být zachováno částečné zásobení kolaterálním oběhem. Jde o reverzibilní dysfunkci a tento stav je definován jako ischemický polostín, neboli penumbra. Penumbra je viabilní mozková tkáň, kterou lze včasnou reperfuzí zachránit. Koncept penumbry je enormně důležitý, neboť představuje racionální základ pro funkční zlepšení poraněné mozkové tkáně. Záchrana neuronů v oblasti penumbry je tedy hlavním cílem rekanalizační léčby. Při pokračujícím poklesu mozkové perfuze pod 12–10 ml/100 g za min dochází již ke strukturálním změnám mozkových buněk, které jsou ireverzibilní a spojeny se zánikem neuronů. Neurony jsou nejcitlivější, později dochází k rozvratu rovněž v buňkách neuroglíí a endotelu. Probíhají četné tkáňové změny, nastávají lokální acidóza, vazoparalýza, vzestup intracelulární koncentrace vápníku i tvorba volných kyslíkových radikálů. Postupnou sekvencí výše uvedených dějů vzniká ložisko ischemické nekrózy mozkové tkáně (mozkový infarkt) s trvalou ztrátou příslušných funkcí v závislosti na jeho lokalizaci (Obr. 1) (Ambler Z et al., 2010; Herzig R, 2015).



Obr. 1. Schéma mozkového infarktu (upraveno podle: El-Koussy M et al., 2014)

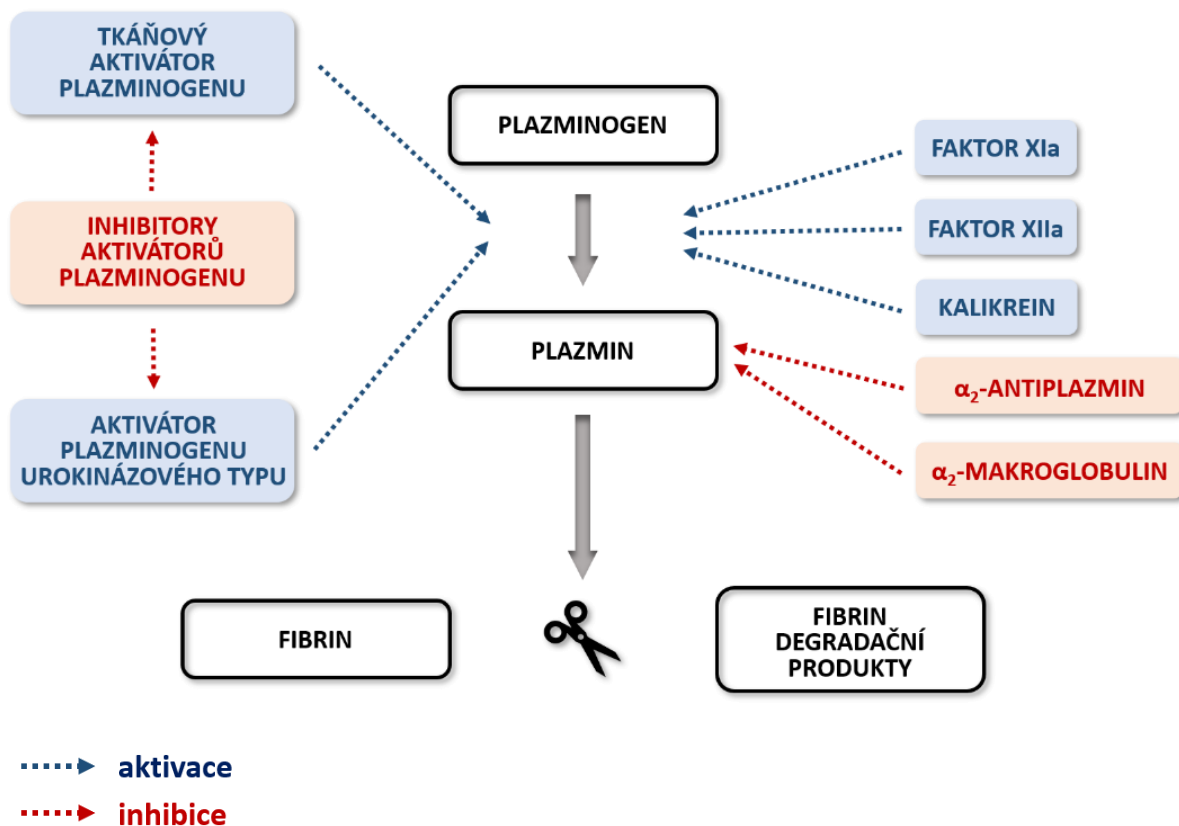
2.3. REKANALIZAČNÍ LÉČBA

2.3.1. Intravenózní trombolýza – od historie po současnost

Historie trombolitik, léků ovlivňujících krevní srážlivost, sahá až do 30. let 20. století. Postupně bylo zjištěno, že různé substance původem z bakterií (streptokináza, stafylokináza), tělesných tkání (fibrinokináza), moči (urokináza) či netopýřích slin pravděpodobně mají schopnost

aktivovat fibrinolytický systém (Macfarlane RG et Pilling J, 1947; Lack CH, 1948; Tillet WS et al., 1955; Röther J et al., 2013).

Fibrinolytický systém je ve své podstatě funkční protiklad koagulační kaskády, zodpovědný zejména za rozpuštění vzniknutého koagula. Mimo regulace hemostázy však zasahuje i do řady dalších pochodů a biologických fenoménů – uplatňuje se při složitém procesu angiogeneze, embryogeneze, metastazování solidních tumorů, remodelaci tkání a hojení či degradaci kolagenu. Plazmatický fibrinolytický systém má čtyři hlavní složky: plazminogen, plazmin, aktivátory plazminogenu a inhibitory plazminogenu a plazminu (Obr. 2).



Obr. 2. Simplifikované schéma fibrinolýzy

(upraveno podle: <https://www.wikidoc.org/index.php/Fibrinolysis>)

Spuštění fibrinolýzy začíná několika aktivačními kroky, obdobně jako při procesu krevního srážení. Stěžejní součástí celého systému je přirozeně v krevní plazmě cirkulující inaktivní proenzym plazminogen, přičemž jeho nejdůležitějšími fyziologickými aktivátory jsou tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA; podílí se na rozpouštění trombů v oběhu) a aktivátor plazminogenu urokinázového typu (u-PA; uplatňuje se při pericelulární proteolýze). Prostřednictvím těchto aktivátorů vzniká z plazminogenu proteolytickou aktivitou vlastní efektorový enzym plazmin,

kteřý působí jako proteáza štěpící fibrinovou síť na rozpustné fragmenty rozličné velikosti, tzv. fibrin degradační produkty (Collen D et Lijnen HR, 1991; van Hinsbergh VW et al., 1991; Medcalf RL et Keragala CB, 2021).

Potenciál plazminu v léčbě arteriální trombózy byl sice rozpoznán, ale jeho první použití v terapii akutní iCMP bylo popsáno až v roce 1958 (Sussman BJ et Fitch TS, 1958). Nicméně z důvodu nedostupnosti CT zhruba do poloviny 70. let 20. století nebylo možné v té době provádět optimální selekci pacientů s akutním iktem, vhodných pro trombolytickou léčbu (Röther J et al., 2013). Prvotní studie se streptokinázou, nejstarším známým fibrinolytikem u mozkového infarktu, prokázaly nejen zvýšené riziko intracerebrální hemoragie (ICH), ale také nedostatečnou účinnost, což souviselo s její nízkou fibrinovou specificitou (MAST-I Group, 1995; Europe Study Group, 1996). Hledání nových látek charakterizovaných příznivějším poměrem benefitů a rizik pokračovalo od izolace streptokinázy v roce 1933 až do roku 1979, kdy byl objeven t-PA (Rijken DC et Collen D, 1981; Röther J et al., 2013). Jen o pár let později v roce 1983 byl vyroben rekombinantní t-PA (rt-PA= altepláza), což odstartovalo klinická hodnocení s jeho použitím zpočátku v souvislosti s léčbou akutního infarktu myokardu (Pennica D et al., 1983; Van de Werf F et al., 1984; Röther J et al., 2013). Právě dobré zkušenosti s rt-PA v kardiologii vedly k postupné implementaci této farmakologické reperfuční terapie do oboru neurologie.

V roce 1995 publikovaná randomizovaná klinická studie NINDS-2 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) potvrdila, že rt-PA v dávce 0,9 mg/kg je účinný v terapii akutní iCMP, pokud je léčba zahájena do 3 h od vzniku příznaků (NINDS Stroke Study Group, 1995). Díky příznivým závěrům zmiňované studie došlo ke změně paradigmatu péče o pacienty s iCMP. Schválení rt-PA Americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k běžnému užití pro intravenózní léčbu akutní iCMP v roce 1996 se pokládá za význačný milník v cerebrovaskulární neurologii. Na základě výsledků klinické studie ECASS III (The European Cooperative Acute Stroke Study) (Hacke W et al., 2008) a rozsáhlých analýz z mezinárodního registru SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke) (Wahlgren N et al., 2008; Ahmed N, 2010) bylo v roce 2011 Evropskou lékovou agenturou (EMA) schváleno prodloužení časového okna s možností podání rt-PA do 4,5 h od rozvoje symptomů iktu, v té době ještě s věkovým omezením pro pacienty mladší 80 let. Limit 4,5 h byl dlouho pokládán za nepřekročitelnou hranici. V průběhu let se však znatelně projevovaly stále intenzivnější snahy o další rozšíření platného terapeutického okna a aktualizaci indikačních kritérií s cílem nabídnutí léčby vyššímu procentu nemocných, kteří by mohli z IVT profitovat. Vědeckých důkazů přibývalo a v posledních letech byly zveřejněny výsledky multicentrických, randomizovaných,

kontrolovaných studií a jejich metaanalýz, které prokázaly bezpečnost a účinnost IVT u pacientů s akutní iCMP selektovaných na základě pokročilých zobrazovacích technik i pokud byla terapie zahájena do 9 h od jasně definovaného začátku příznaků, a také pacientů s neznámou dobou vzniku iktu (Campbell BCV et al., 2019; Ma H et al., 2019; Thomalla G et al., 2020; Tsivgoulis G et al., 2020). V těchto situacích se management pacientů neřídí podle časového okna („time is brain“), nýbrž podle okna tkáňového („imaging is brain“). Bylo rovněž prokázáno, že horní věková hranice pro IVT prakticky neexistuje (Bluhmki E et al., 2020).

2.3.1.1. Trombolytika

Hlavním cílem trombolytické terapie je obnovení průtoku krve, tj. dosažení rekanalizace mozkové tepny uzavřené trombem nebo embolem. Účinek trombolytik/fibrinolytik je založený na aktivaci procesu fibrinolýzy, přičemž všechny trombolytické látky fungují jako exogenní aktivátory plazminogenu. Tato skupina léků prošla v posledních desetiletích podstatným vývojem, počínaje streptokinázou jako prvním fibrinolytikem získaným z kultury streptokoků, až po moderní léčiva vyvíjená metodami genového inženýrství. Rozeznáváme tři generace fibrinolytik, které se liší nejen farmakologickými vlastnostmi, stupněm aktivace plazminogenu, ale i specificitou vůči fibrinu (Tab. 1). Zvýšení specificity k fibrinu omezuje aktivaci plazminogenu pouze na úzké okolí trombu, což minimalizuje aktivaci cirkulujícího plazminogenu, a s tím i potenciální riziko hemoragických komplikací. Ovlivnění míry účinnosti, farmakokinetiky a bezpečnostního profilu původních molekul (humánních aktivátorů plazminogenu a dalších živočišných či bakteriálních produktů) je možné dosáhnout určitými chemickými nebo genetickými úpravami (Janský P, 2003; Bivard A et al., 2013; Nikitin D et al., 2021). „Ideální trombolytikum“ by mělo mít následující vlastnosti (Van de Werf FJ, 1999):

- Umožňuje rychlou reperfuzi.
- Zamezuje reokluzi.
- Má vysokou fibrinovou specificitu.
- Vyznačuje se delším biologickým poločasem, který dovoluje minimální dávkování a administraci formou jednorázového intravenózního bolusu.
- Je rezistentní k účinku inhibitorů.
- Není antigenní a nesenzitizuje při opakovaném podání.
- Nízká cena léku

Přestože trombolytik dnes existuje již celá řada, doposud nepoužívanějším přípravkem v terapii akutní iCMP je altepláza. K dispozici je v současnosti už i tenektepláza (Powers WJ et al., 2019; Berge E et al., 2021; Neumann J et al., 2021).

Tab. 1. Přehled základních skupin fibrinolytik

Fibrinolytika I. generace
<i>Streptokináza</i> <i>Urokináza</i>
<ul style="list-style-type: none">- v rozvinutých zemích dnes již v terapii akutního mozkového infarktu nepoužívané- neselektivní k fibrinu, indukují systémovou fibrinolýzu s deplecí fibrinogenu a plazminogenu<ul style="list-style-type: none">→ hypokoagulační stav se zvýšeným rizikem krvácení- riziko alergických reakcí v případě streptokinázy (cizorodá bílkovina)
Fibrinolytika II. generace
<i>Altepláza</i> <i>Prourokináza</i>
<ul style="list-style-type: none">- vyšší afinita k fibrinu- nealergenní- krátký plazmatický poločas s nutností podávání léku formou intravenózní infuze
Fibrinolytika III. generace
<i>Pamitepláza</i> <i>Tenektepláza</i>
<ul style="list-style-type: none">- selektivní vazba na fibrin- nealergenní- modifikace molekuly tkáňového aktivátoru plazminogenu s vylepšenými vlastnostmi<ul style="list-style-type: none">▪ prodloužený účinek▪ větší rezistence k inaktivaci způsobené endogenními plazmatickými inhibitory▪ možnost intravenózní bolusové aplikace

2.3.1.1.1. Altepláza

Altepláza je lékem volby a dlouhodobým standardem v léčbě akutního mozkového infarktu (Tab. 3). Představuje zdaleka nejvíce klinicky prostudované trombolytikum, jehož zavedení do rutinní praxe způsobilo doslova revoluci v terapii kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních chorob. Jedná se o biotechnologicky vyráběnou látku o molekulární hmotnosti 70 kilodaltonů s krátkým biologickým poločasem 4–8 min, odpovídající t-PA – endogenní serinové proteáze produkované cévním endotelem i dalšími buňkami (Janský P, 2003; Bivard A et al., 2013;

Nikitin D et al., 2021). Vzhledem k vyšší fibrinové specificitě by altepláza měla teoreticky navodit jen trombolýzu vytvořené patologické krevní sraženiny a ne hypokoagulační stav s hypofibrinogenémií jako při použití fibrinolytik I. generace. Na základě zkušeností z běžné klinické praxe je ale zřejmé, že s možností krvácení je třeba počítat i v tomto případě, jelikož nižší stupeň systémové fibrinolýzy neznamena automaticky nižší riziko krvácivých komplikací.

Ačkoli nespornou výhodou alteplázy je její nízká cena, dobrá dostupnost a možnost rychlého zahájení léčby bez nutnosti speciálního vybavení, hlavní nevýhodou zůstává riziko rozvoje ICH, která je považována za nejzávažnější komplikaci IVT, asociovanou s významnou morbiditou a mortalitou. Existují různé definice symptomatické ICH (SICH), mezi nejčastěji používané patří SICH podle kritérií SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study) (Wahlgren N et al., 2007), ECASS II (Hacke W et al., 1998) a NINDS (NINDS Stroke Study Group, 1995), Tab. 2. Dle souhrnné analýzy šesti randomizovaných, placebem kontrolovaných studií s rt-PA u akutní iCMP byla míra SICH u pacientů léčených IVT 5,9 % oproti 1,1 % v placebové skupině ($p < 0,0001$) (Hacke W et al., 2004).

Tab. 2. Definice symptomatické intracerebrální hemoragie dle kritérií NINDS, ECASS II a SITS-MOST

Definice SICH	Klinicky	Radiologicky
NINDS	Zhoršení NIHSS ≥ 1 bod	Jakýkoli typ intracerebrální hemoragie včetně petechiálního krvácení na kontrolní CT mozku do 36 h po IVT
ECASS II	Zhoršení NIHSS ≥ 4 body	Jakýkoli typ intracerebrální hemoragie na kontrolní CT mozku 22–36 h po IVT
SITS-MOST	Zhoršení NIHSS ≥ 4 body	Lokální či vzdálená parenchymová hemoragie typu 2 (> 30 % hemoragicky intarzované oblasti) na kontrolní CT mozku 22–36 h po IVT

CT – výpočetní tomografie, ECASS – Second European-Australasian Acute Stroke Study, IVT – intravenózní trombolýza, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke study, SICH – symptomatická intracerebrální hemoragie, SITS-MOST – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study

Dalším důležitým problémem, který se pojí s IVT, je její omezená schopnost rekanalizovat uzavřené tepny (Bhatia R et al., 2010). Údaje o rekanalizaci se liší napříč různými analýzami, nicméně platí, že míra rekanalizace je vyšší v případech menších tepen a distálně lokalizovaných uzávěrů ve srovnání s velkými tepnami a proximálními okluzemi (Seners P et al., 2016; Mueller L et al., 2017). Podle výsledků metaanalýzy sedmi randomizovaných a šesti observačních studií se úspěšnou rekanalizací pomocí IVT u pacientů s uzávěrem velké tepny (LVO) podařilo dosáhnout v 11 % případů, při vyloučení tandemových okluzí se jednalo o 17 % úspěšně rekanalizovaných nemocných (Tsivgoulis G et al., 2018). Mezi nejsilnější prediktivní faktory selhání IVT se řadí větší tromby/emboly, nedostatečné kolaterální zásobení, proximální lokalizace tepenného uzávěru a delší čas do zahájení trombolýzy (Riedel CH et al., 2011; Mair G et al., 2017; Menon BK et al., 2018). U pacientů s akutní iCMP v důsledku okluze arteria cerebri media (ACM) došlo podle práce německých autorů k rekanalizaci alteplázou pouze v případě, kdy délka trombu nepřesahovala 8 mm (Riedel CH et al., 2011). V minulosti představovalo značnou limitaci také striktně vymezené úzké časové terapeutické okno (Barber PA et al., 2001). Řada kontraindikací pro IVT se postupně stala relativními.

Altepláza je při IVT aplikována v dávce 0,9 mg/kg tělesné hmotnosti (maximálně 90 mg), kdy 10 % dávky je podáno intravenózně jako bolus a zbývajících 90 % v následné kontinuální intravenózní infuzi po dobu 60 min (Powers WJ et al., 2019; Berge E et al., 2021; Neumann J et al., 2021).

2.3.1.1.2. Tenektepláza

Tenektepláza byla vyvinuta cílenými genetickými modifikacemi molekuly t-PA. Šesti bodovými mutacemi bylo dosaženo nejen prodloužení plazmatického poločasu léčiva, ale také zvýšení afinity k fibrinu a několikanásobně vyšší rezistence vůči působení přirozeného inhibitoru aktivátoru plazminogenu. Poločas 11–20 min umožňuje intravenózní aplikaci formou jediného bolusu, což je velkou předností (Janský P, 2003; Bivard A et al., 2013).

Efektivita a bezpečnost tenekteplázy v terapii akutní iCMP byly zkoumány v mnoha klinických hodnoceních s různorodými závěry, v současné době probíhá několik rozsáhlých studií srovnávajících alteplázu a tenekteplázu. Ve studii NOR-TEST (Norwegian Tenecteplase

Stroke Trial) nebyl zaznamenán rozdíl v účinnosti a bezpečnosti tenekteplázy v dávce 0,4 mg/kg podané do 4,5 h od vzniku příznaků u 1100 pacientů s akutním mozkovým infarktem ve srovnání s alteplázou ve standardní dávce – mRS 0–1 po třech měsících dosáhlo 64 % pacientů léčených tenekteplázou a 63 % pacientů léčených alteplázou, podobný byl rovněž bezpečnostní profil (detekce jakékoli intrakraniální hemoragie 24–48 h po trombolytické léčbě u 9 % pacientů jak ve skupině s tenekteplázou, tak s alteplázou; smrt do tří měsíců u 5 % pacientů v obou skupinách) (Logallo N et al., 2017). V jiné studii, srovnávající obě trombolytika u pacientů s LVO před plánovanou mechanickou trombektomií, prokázala tenektepláza v dávce 0,25 mg/kg superioritu ve smyslu dosažení vyšší míry rekanalizace tepny (kompletní reperfuze ve 22 % versus 10 %) a příznivějšího 90-denního klinického výsledku s mediánem mRS 2 versus 3 (Campbell BCV et al., 2018). Podle metaanalýzy čtyř randomizovaných kontrolovaných studií měli pacienti s iCMP a LVO léčení tenekteplázou 3× větší pravděpodobnost dosažení úspěšné rekanalizace a 2× větší šanci dosáhnout po 90 dnech dobrého funkčního výsledku, definovaného jako mRS 0–2 (modified Rankin Scale), oproti pacientům léčeným alteplázou (Katsanos AH et al., 2021). Další metaanalýza pěti randomizovaných studií demonstrovala obdobný výskyt SICH u tenekteplázy (3 %) i alteplázy (3 %) (Burgos AM et Saver JL, 2019).

Dle aktuálně platných doporučení ESO (European Stroke Organisation) a AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) by tenektepláza v dávce 0,25 mg/kg hmotnosti (maximálně 25 mg) měla být zvážena jako lék první volby u pacientů s iCMP v důsledku symptomatické LVO do 4,5 h od vzniku příznaků, kteří jsou kandidáti endovaskulární léčby (Powers WJ et al., 2019; Berge E et al., 2021).

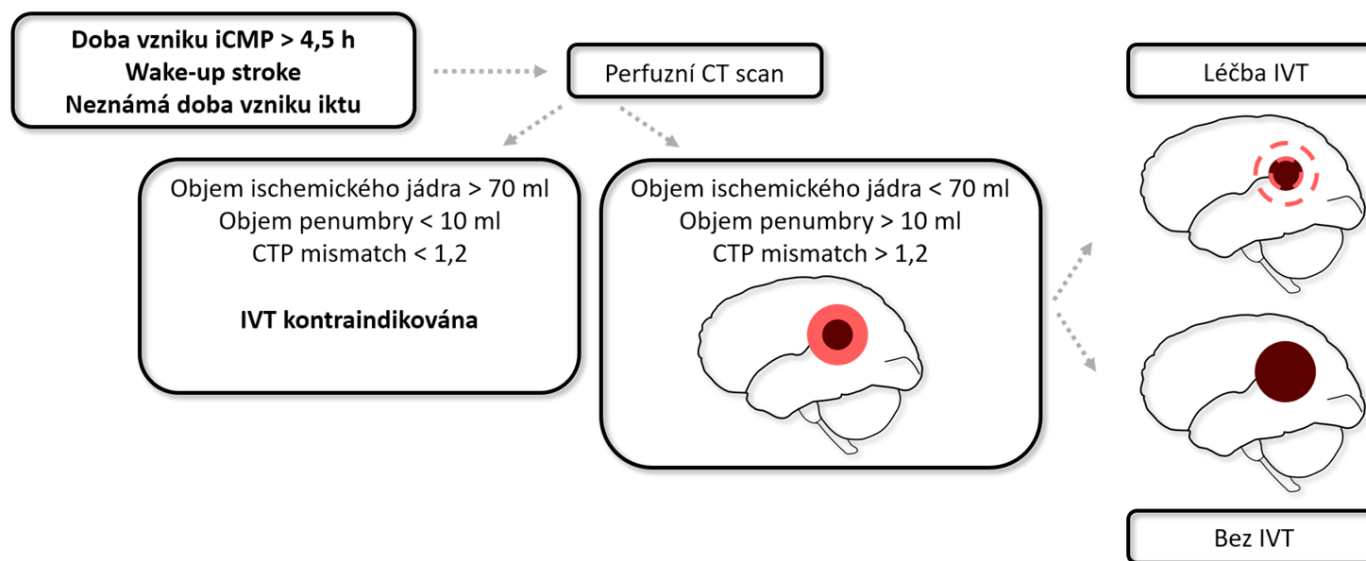
Tab. 3. Indikační kritéria IVT

Čas od vzniku akutní iCMP	
< 4,5 h	<ul style="list-style-type: none"> - Věk ≥ 16 let - mRS premorbidně 0–3 - NIHSS při přijetí ≥ 2 a/nebo hendikepující deficit - Vstupní CT mozku nativní negativní / s průkazem časných ischemických změn (setření kontrastního rozdílu mezi šedou a bílou hmotou, zneostření ohraničení jader BG, edém ložiska s vyhlazením gyrifikace) malého či středního rozsahu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ $< 1/3$ povodí ACM nebo ▪ ASPECTS ≥ 7
4,5–9 h + iktus při probuzení (wake-up stroke) a neznámá doba vzniku iktu (Obr. 3)	<ul style="list-style-type: none"> - Věk ≥ 18 let - mRS premorbidně 0–2 - NIHSS při přijetí ≥ 2 a/nebo hendikepující deficit, a < 25 - Vstupní CT mozku nativní negativní / s průkazem časných ischemických změn malého či středního rozsahu - Perfuzní CT sken: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Objem ischemického jádra < 70 ml ▪ Objem penumbry > 10 ml ▪ Poměr objemu hypoperfuze a ischemického jádra (mismatch) $> 1,2$

(Powers WJ et al., 2019; Berge E et al., 2021; Neumann J et al., 2021)

* V případě symptomatické okluze AB je IVT akceptována jako život zachraňující léčba i mimo časové okno 4,5 h, bez využití pokročilého neurozobrazení, pokud je nativním zobrazením vyloučena rozsáhlá dokonaná ischemie mozkového kmene

AB – arteria basilaris, ACM – arteria cerebri media, ASPECTS – Alberta Stroke Program Early CT Score, BG – bazální ganglia, CT – výpočetní tomografie, iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, IVT – intravenózní trombolýza, mRS – modifikovaná Rankinova škála, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale



Obr. 3. Terapie akutního mozkového infarktu – efekt IVT u selektovaných pacientů (upraveno podle: Pan Y et Shi G, 2021)

CT – výpočetní tomografie, CTP – perfuzní CT, iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, IVT – intravenózní trombolýza

2.3.2. Endovaskulární terapie

2.3.2.1. Intraarteriální trombolýza

Výzkum zaměřený na endovaskulární intervence v terapii akutní iCMP byl zahájen více než deset let před zveřejněním průlomových výsledků studie NINDS-2 s rt-PA. Intraarteriální trombolýza (IAT) značí selektivní aplikaci trombololytika mikrokatectrem přímo do místa okluze tepny trombem nebo embolem. První IAT byla provedena v roce 1983 pomocí streptokinázy u pěti pacientů s prokázaným akutním uzávěrem arteria basilaris (AB), s reportovanými mimořádně dobrými výsledky – dosažení úspěšné rekanalizace ve vertebrobazilárním povodí s významnou regresí prezentujícího neurodeficitu u tří z pěti léčených pacientů (Zeumer H et al., 1983). Naprostá většina počátečních trombololytických studií se však soustředila na intravenózní podání léčiva, což vyústilo ve schválení IVT jako standardní léčebné metody akutního mozkového infarktu. Nicméně v důsledku četných limitací IVT po jejím uvedení na trh, zvláště úzkého tříhodinového terapeutického okna a pozorované nízké efektivity v případě LVO, vzrostl zájem o endovaskulární terapii (Bageac DV et al., 2021).

Randomizovaná kontrolovaná klinická hodnocení IAT – MELT (The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial) s urokinázou a studie PROACT + PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism) s rekombinantní prourokinázou, hodnotila bezpečnost a účinnost intraarteriální aplikace daných trombololytik u pacientů s uzávěrem ACM do šesti hodin od vzniku příznaků (del Zoppo GJ et al., 1998; Furlan A et al., 1999; Ogawa A et al., 2007). V době náboru pacientů do studií MELT a PROACT byla regulatorními úřady schválená IVT a tyto studie byly z etických důvodů předčasně ukončeny, jelikož srovnávaly IAT urokinázou resp. prourokinázou oproti placebo (del Zoppo GJ et al., 1998; Ogawa A et al., 2007). PROACT II zůstává doposud jedinou randomizovanou a řádně ukončenou studií, která prokázala statisticky signifikantní benefit IAT jako „prvoliniové“ léčby. Srovnávala bezpečnost a účinnost intraarteriálního podání prourokinázy v kombinaci s intravenózně podaným heparinem oproti heparinu samotnému. Funkční nezávislosti (mRS 0–2) za 90 dnů dosáhlo 40 % pacientů s akutní okluzí ACM léčených prourokinázou a heparinem v porovnání s 25 % nemocných z kontrolní skupiny, kterým byl podán pouze heparin ($p < 0,04$). Významně vyšší míra zprůchodnění tepny byla rovněž dosažena ve skupině s rekombinantní prourokinázou (66 versus 18 %, $p < 0,001$). Nicméně mezi pacienty léčenými prourokinázou se častěji vyskytovala i ICH za 24 h po intervenci (35 versus 13 %, $p = 0,003$) (Furlan A et al., 1999). I přes poměrně velký potenciál rekanalizace LVO nebyla IAT nikdy široce používána a doporučována jako „prvoliniová“ intervenční léčba akutní iCMP. Výsledky studie PROACT II však vzbudily pozornost nejen

neurologů a intervenčních radiologů, ale také výrobců angiografického instrumentária, což vedlo k vývoji první generace stent-retrieverů.

V klinické praxi se IAT provádí s alteplázou a přesné dávkování není standardizováno. Jednoznačná doporučení pro IAT nejsou k dispozici. V současnosti je preferována mechanická trombektomie (MT), IAT lze provést např. v situacích, kdy je trombus vlivem nepříznivých anatomických poměrů pro mechanickou rekanalizaci nedostupný, při distální embolizaci v průběhu embolektomie či inkompletní reperfuzi po MT (Kaesmacher J et al., 2020).

2.3.2.2. Mechanická rekanalizace

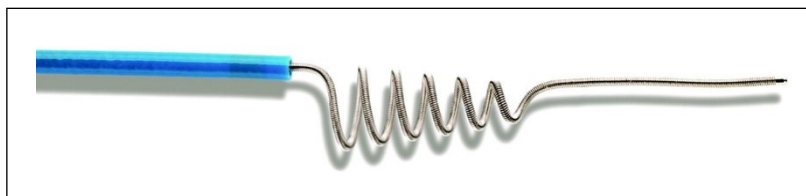
Mechanická rekanalizace představuje zásadní a privilegovanou terapeutickou metodu u akutních iktů s LVO. Mechanické zprůchodnění uzavřené mozkové tepny zahrnuje tři hlavní principy, a to aspiraci, extrakci a fragmentaci trombu. Jednotlivá instrumentária jsou založena na jednom z těchto principů či jejich vzájemné kombinaci. První certifikované mechanické zařízení k extrakci trombembolu u pacienta s akutní iCMP bylo zkonstruováno týmem profesora Gobina na Kalifornské univerzitě v Los Angeles. Šlo o MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) Retrieval System (Obr. 4A), který reprezentuje první generaci mechanického trombektomického instrumentária (Felten RP et al., 2005; Fanous AA et Siddiqui AH, 2016; Ansari J et al., 2022). I když byla podle výsledků druhé fáze studie MERCI dosažena úspěšná rekanalizace u 48 % pacientů, funkční nezávislosti (mRS ≤ 2) po 90 dnech dosáhlo pouze 27,7 % nemocných a procento periprocedurálních komplikací (13 %), míra symptomatického intrakraniálního krvácení (7,8 %) i celková 90-denní mortalita (43,5 %) byly vysoké, což vedlo k hledání bezpečnějších a účinnějších alternativ (Smith WS et al., 2005).

MERCI retriever byl následován Systémem Penumbra (Bose A et al., 2008; Fanous AA et Siddiqui AH, 2016) (Obr. 4B). Tento aspirační systém funguje na podkladě kontinuální aspirace trombembolu z mozkové tepny. Studie „Penumbra Pivotal Stroke Trial“ hodnotila stejně jako studie MERCI přínos MT u pacientů s akutní iCMP a LVO léčených do 8 h od rozvoje symptomů. Studie sice prokázala vysoký stupeň úspěšné rekanalizace (81,6 %), ale podíl pacientů s mRS ≤ 2 zůstal nízký (25 %), periprocedurální komplikace se vyskytovaly u 12,8 % pacientů, SICH u 11,2 % nemocných a celková mortalita dosahovala 32,8 % (Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators, 2009).

Stent-retrievery jsou zástupci další generace speciálních extraktorů pro MT (Shrivastava S et al., 2010; Fanous AA et Siddiqui AH, 2016). Byly vyvíjeny s cílem zjednodušit technické provedení MT se snížením rizika možných peri- i postprocedurálních komplikací a dosáhnout jak rychlejší revaskularizaci velkých tepen, tak příznivějšího klinického výsledku. V posledních

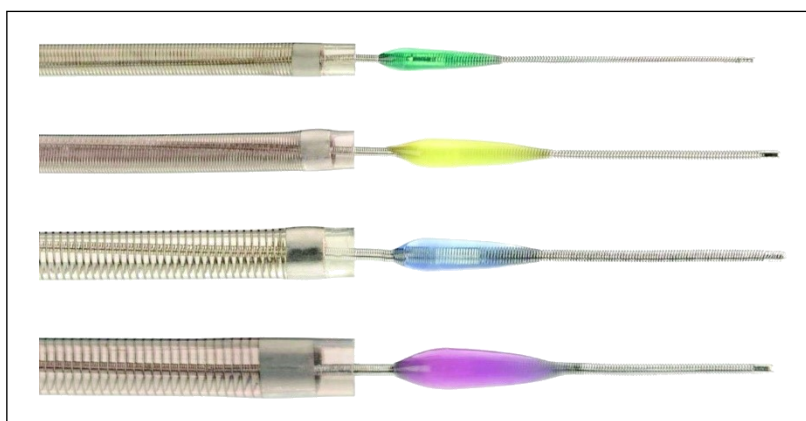
letech získaly díky své efektivitě a flexibilitě použití zcela dominantní postavení v terapii akutních iCMP se symptomatickým LVO. Vyrábějí se v různých velikostech a designových provedeních (Obr. 4C–E) a jejich výhodou je kromě relativně jednoduché manipulace také možnost opakovaného zavedení (teoreticky 3–5 pasáží) v případě neúspěšné první inzerce s neúspěšným zachycením adhezní krevní sraženiny či přítomnosti zbytkového trombu v léčené arterii. V současné době patří mezi zdaleka nejčastěji používané stent-retrievery v Evropě Solitaire a Trevo. Jedná se o samoexpandibilní plně odpoutatelné retrahovatelné stenty, přičemž oba fungují na stejném principu – stent po svém roztažení funguje jako dočasný intrakraniální bypass k okamžitému obnovení krevního průtoku přes místo okluze a následně jej lze využít k vytažení trombembolu. Vytažení stentu spolu s tromboembolem probíhá za kontinuální aspirace z vodícího katétru jako prevence distální embolizace fragmentů. Případně lze stent odpoutat a ponechat implantovaný „in situ“ v místě uzávěru, pokud to situace vyžaduje (Fanous AA et Siddiqui AH, 2016). Nejnovější stent-retrievery cílí na dosažení plné rekanalizace během první extrakce včetně trombembolů bohatých na fibrin, jejichž vytažení bývá technicky obtížnější (Girdhar G et al., 2020) (Obr. 4F).

A) MERCI Retrieval System



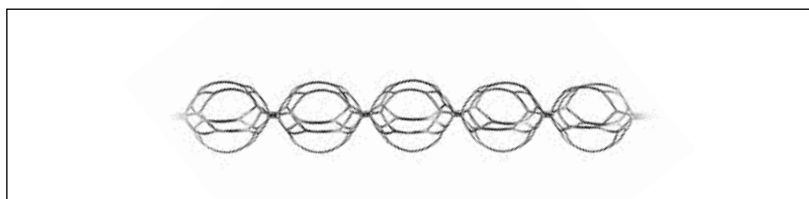
(zdroj: Gralla J et al., 2012)

B) Penumbra Aspiration System



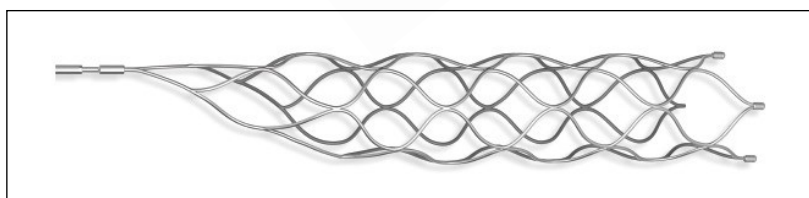
(zdroj: Gralla J et al., 2012)

C) Stent-retrievery – ERIC (Embolus Retriever with Interlinked Cages)



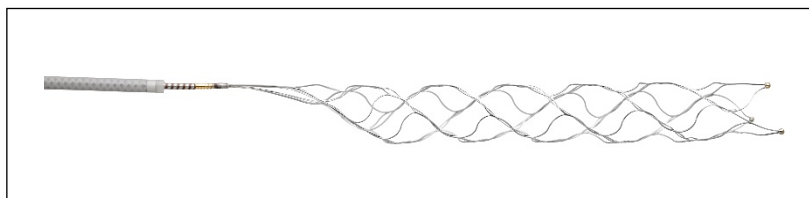
(zdroj: Kumar Gg S et Nagesh CP, 2018)

D) Stent-retrievery – Solitaire



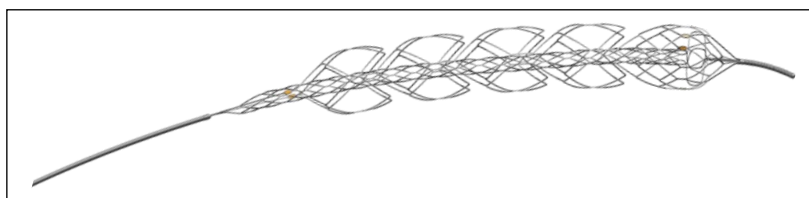
(zdroj: Matsumaru Y et al., 2017)

E) Stent-retrievery – Trevo



(zdroj: Kumar Gg S et Nagesh CP, 2018)

F) Stent-retrievery – EmboTrap



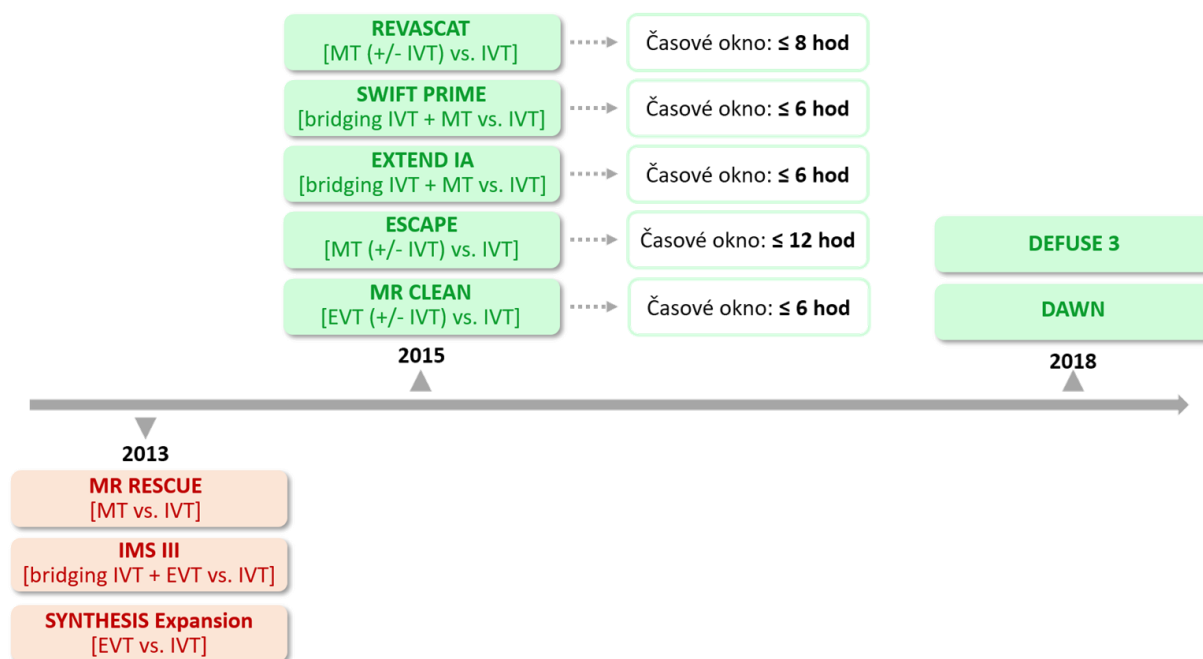
(zdroj: Kumar Gg S et Nagesh CP, 2018)

Obr. 4 A–F. Různá extrakční zařízení pro mechanickou trombektomií

V roce 2012 byly publikovány výstupy dvou randomizovaných studií, prvních svého druhu, srovnávajících různé techniky endovaskulární intervence u akutní iCMP (Bageac DV et al., 2021). Klinická studie SWIFT (SOLITAIRE™ FR With the Intention For Thrombectomy) srovnávala výsledky léčby pomocí stent-retrieveru Solitaire s retrieverem MERCI u pacientů s iCMP a angiograficky verifikovaným LVO do 8 h od vzniku příznaků. S použitím stent-retrieveru Solitaire bylo dosaženo podstatně lepších celkových výsledků jak v hodnocených angiografických, tak i bezpečnostních a klinických parametrech, jako jsou úspěšná rekanalizace uzavřené tepny

(podle škály Thrombolysis In Myocardial Ischemia) bez použití záchranné terapie a bez symptomatické intrakraniální hemoragie, 90-denní mortalita či příznivý 90-denní výsledný klinický stav, vyjádřený hodnotou mRS 0–2 (Saver JL et al., 2012). Podobně ve studii TREVO 2 (Thrombectomy REvascularization of Large Vessel Occlusions in Acute Ischemic Stroke), která srovnávala stent-retriever Trevo s retrieverem MERCI, byla prokázána superiorita zařízení Trevo oproti první generaci trombektomického instrumentária, kdy stupeň reperfúze TICI ≥ 2 (Thrombolysis In Cerebral Infarction) byl dosažen u 86 versus 60 % pacientů a funkční nezávislosti (mRS 0–2) po 90 dnech dosáhlo 40 versus 22 % nemocných. K perforaci tepny došlo pouze u 1 % pacientů ve skupině Trevo oproti 10 % pacientů ve skupině MERCI (Nogueira RG et al., 2012).

Stent-retrievery si však musely na to, aby se plně prosadily v každodenní praxi, ještě nějaký čas počkat. Série randomizovaných kontrolovaných studií se zveřejněnými negativními výsledky z roku 2013 totiž vrhla dlouhý stín pochybností na celou oblast endovaskulárních intervencí u akutních iCMP (Bageac DV et al., 2021). Simultánně publikované studie MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy), IMS III (Interventional Management of Stroke) a SYNTHESIS Expansion (Intra-arterial Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke) přinesly velké zklamání, neboť neprokázaly benefit endovaskulární léčby iCMP oproti klasické medikamentózní terapii IVT (Broderick JP et al., 2013; Ciccone A et al., 2013; Kidwell CS et al., 2013). Design uvedených studií byl následně podroben ostré kritice. Za hlavní nedostatky byly považovány jednak používání starší generace mechanických extraktorů, jednak nedostatečná selekce pacientů (Nogueira RG et al., 2013; Chimowitz MI, 2014). Dva roky po těchto neúspěších další série studií s přesvědčivými pozitivními výsledky definitivně změnila náhled na dosavadní přístup k léčbě a odstartovala éru endovaskulární terapie akutních iCMP (Bageac DV et al., 2021; Ansari J et al., 2022) (Obr. 5).



Obr. 5. Časová osa klíčových studií pro MT

EVT – endovaskulární terapie = mechanická trombektomie a/nebo intraarteriální trombolýza, IVT – intravenózní trombolýza, MT – mechanická trombektomie

Klinické studie MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands), ESCAPE (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times), EXTEND IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits—Intra-Arterial), SWIFT PRIME (Solitaire™ FR With the Intention For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke) a REVASCAT (Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset) jasně a nezpochybnitelně demonstrovaly benefit a superioritu endovaskulární a kombinované léčby (IVT + MT) oproti IVT samotné u pacientů s iCMP v důsledku proximálního LVO v přední mozkové cirkulaci. Ve všech pěti studiích bylo dosaženo statisticky významného rozdílu ve zlepšení klinického stavu po 90 dnech, kdy mRS 0–2 dosáhlo 32,6–71,0 % pacientů ve skupině léčené endovaskulárně oproti 19,0–40,0 % pacientů v kontrolní skupině léčené pouze IVT. Rovněž míra SICH byla napříč studii nízká (MR CLEAN – 7,7 % avšak bez signifikantního rozdílu v porovnání s IVT, ESCAPE – 3,6 %, EXTEND IA – 0 %, SWIFT PRIME – 0 %, REVASCAT – 1,9 %) (Berkhemer OA et al., 2015;

Campbell BC et al., 2015; Goyal M et al., 2015; Jovin TG et al., 2015; Saver JL et al., 2015).

Zárukou úspěchu v tomto případě bylo:

- Použití nejnovějších dostupných technologií – moderní stent-retrievery s lepším profilem risk/benefit ve vysokém procentu provedených intervencí
- Vhodný výběr pacientů, kteří budou z dané léčby co nejvíce profitovat – na základě multimodálních zobrazovacích metod a posouzení rozsahu časných ischemických změn metodou ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score); výjimkou je nizozemská studie MR CLEAN, kde podmínkou pro zařazení bylo pouze vyloučení hemoragie na nativní CT mozku
- Zkrácení času od vzniku symptomů k samotnému intervenčnímu výkonu

MT byla tedy potvrzena jako nejefektivnější terapie akutních iCMP se symptomatickým LVO a její status se konečně změnil z léčby „experimentální“ na léčbu „doporučenou“ (Tab. 4).

Tab. 4. Indikační kritéria MT

Čas od vzniku akutní iCMP	
0–6 h	<ul style="list-style-type: none"> - Věk \geq 18 let - mRS premorbidně 0–3 - NIHSS při přijetí \geq 2 - Vstupní CT mozku nativní s ASPECTS \geq 6 - CTA s detekcí LVO <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intrakraniální část ACI ▪ Proximální část ACM (segment M1 / M2) ▪ AB
6–24 h nebo neznámá doba vzniku iktu	<ul style="list-style-type: none"> - Věk \geq 18 let - mRS premorbidně 0–2 - NIHSS při přijetí \geq 6 - Vstupní CT mozku nativní s ASPECTS \geq 6 - CTA s detekcí LVO - Perfuzní CT scan: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Objem ischemického jádra $<$ 70 ml ▪ Objem penumbry \geq 15 ml ▪ Poměr objemu hypoperfuze a ischemického jádra (mismatch) \geq 1,8

(Powers WJ et al., 2019; Šaňák D et al., 2019; Turc G et al., 2019)

* MT může být bezpečná a prospěšná i u pacientů se symptomatickým uzávěrem větví ACM (segment M2–M3), s uzávěrem ACA, ACP a AV

** Pro provádění MT v zadní mozkové cirkulaci nejsou k dispozici randomizovaná data

AB – arteria basilaris, ACA – arteria cerebri anterior, ACI – arteria carotis interna, ACM – arteria cerebri media, ACP – arteria cerebri posterior, ASPECTS – Alberta Stroke Program Early CT Score, AV – arteria vertebralis, CT – výpočetní tomografie, CTA – CT angiografie, iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, LVO – uzávěr velké tepny; mRS – modifikovaná Rankinova škála, MT – mechanická trombektomie, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale


Recentní studie z roku 2018 – DAWN (Diffusion-Weighted Imaging or Computerized Tomography Perfusion Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo) a DEFUSE 3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke), které se zabývaly rozšířeným časovým terapeutickým oknem pro endovaskulární intervenci, prokázaly klinický benefit MT i u vybraných pacientů s LVO v předním povodí léčených v intervalu 6–24 h od vzniku symptomů iktu, pokud byla perfuzním vyšetřením detekována zachránitelná tkáň a poměrně malé ischemické jádro (Albers GW et al., 2018; Nogueira RG et al., 2018) (Tab. 4).

Stejně jako v případě IVT, i u MT je důraz kladen na co nejrychlejší zahájení léčby, jelikož délka časového úseku od vzniku iCMP k dosažení rekanalizace symptomatického LVO patří bezesporu mezi jeden z nejvýznamnějších nezávislých prediktorů dobrého neurologického outcome. Technickým cílem výkonu je dosažení úplné rekanalizace v místě primární okluze. Rozsah tkáňové perfuze je standardně posuzován podle tzv. mTICI (modified Treatment In Cerebral Infarction) škály (Tab. 5) s cílovou hodnotou 2b–3 (Yoo AJ et al., 2013; Zaidat OO et al., 2013; Almekhlafi MA et al., 2014). Ačkoliv jsou stent-retrievery při MT stále považovány za první volbu, použití jiných přístupů (např. aspirační trombektomie) a zařízení (distální aspirační katetry jako PENUMBRA, SOFIA PLUS) může být za určitých podmínek opodstatněné. Technika ADAPT (A Direct Aspiration First Pass Technique) je v reálné praxi využívána stále častěji. Dle recentních klinických studií ASTER (Contact Aspiration versus Stent Retriever for Successful Revascularization) a COMPASS (Aspiration Thrombectomy Versus Stent Retriever Thrombectomy as First-Line Approach for Large Vessel Occlusion) je efektivita tohoto přístupu srovnatelná se stent-retrievery (Lapergue B et al., 2017; Turk AS et al., 2019).

Tab. 5. Modifikované skóre Treatment In Cerebral Infarction (mTICI)

Stupeň	Definice / průchod kontrastní látky při DSA
0	Žádná perfuze, bez anterográdního toku
1	Pronikání kontrastu za okluzi, ale s minimálním, resp. silně zpomaleným plněním postiženého teritoria
2a	Parciální reperfuze s plněním < 50 % teritoria okludované tepny
2b	Významná reperfuze s plněním > 50 % postiženého teritoria
2c	Téměř kompletní reperfuze se zpomaleným tokem v distálních arteriích anebo přítomností malých kortikálních trombů
3	Kompletní reperfuze s normálním plněním distálních arterií

DSA – digitální subtrakční angiografie

 Úspěšná reperfuze

(upraveno podle: Yoo AJ et al., 2013; Zaidat OO et al., 2013; Almekhlafi MA et al., 2014)

Mezi nejpodstatnější výhody MT patří kromě vysokého rekanalizačního potenciálu také delší terapeutické okno a možnost účinné léčby i v situacích, kdy je IVT kontraindikována nebo selhala. Limitaci endovaskulárních intervencí představují jistě finanční náročnost terapie, dále požadavky na přístrojové vybavení, ale i personální zajištění, protože úspěšný výsledek závisí na zkušenostech intervenčního radiologa. Za určitou nevýhodu MT oproti IVT možno pokládat pozdější zahájení terapie v důsledku času nutného k přípravě výkonu a existující riziko peri- / postprocedurálních komplikací (zejména distální embolizace do periferie nebo nového teritoria, disekce či perforace tepny, hemoragická transformace, komplikace související s punkcí arteria femoralis...)

2.3.2.3. Kombinovaná terapie

V současnosti je plně akceptován koncept kombinované terapie, kdy MT je provedena ihned po zahájení IVT, bez čekání na případný účinek trombolýzy (Powers WJ et al., 2019; Šaňák D et al., 2019; Turc G et al., 2019). IVT facilituje efekt MT, byť podle některých autorů posun trombu více do periferie nemusí vést nutně ke zlepšení, právě naopak, může ztížit či zcela znemožnit následnou endovaskulární intervenci (Flint AC et al., 2020). Provedené metaanalýzy však prokazují lepší výsledky kombinované léčby oproti direktní MT (Vidale S et al., 2020; Wang Y et al., 2021).

3. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Cílem práce bylo analyzovat soubory pacientů s akutní iCMP, léčené IVT a/nebo EVT a posoudit:

- 1) Vliv iniciálních klinických symptomů iCMP a postiženého cévního teritoria (PCS vs. ACS) na dosažené časové intervaly rekanalizační léčby (onset-to-door time, onset-to-needle time, door-to-needle time, onset-to-groin time, door-to-groin time) u pacientů léčených samotnou IVT a EVT (\pm IVT).
- 2) Zda a jakým způsobem je 90denní výsledný klinický stav u pacientů s iCMP léčených IVT nebo EVT (\pm IVT) ovlivněn úvodními symptomy akutního ischemického iktu (primární cíl), dosaženými rekanalizačními časy (onset-to-door time, onset-to-needle time, door-to-needle time, onset-to-groin time, door-to-groin time) a také stupněm dosažené rekanalizace (sekundární cíl).
- 3) Výskyt PH po IVT a zároveň zhodnotit 90denní klinický výsledek po IVT u pacientů s PCS vs. ACS, včetně podskupin pacientů s verifikovanou LVO či bez uzávěru (primární cíl). Sekundárním cílem bylo posoudit, zda lokalizace iCMP v konkrétním teritoriu (PCS a ACS) představuje nezávislý prediktor PH, výborného a dobrého funkčního výsledku či mortality po 3 měsících u pacientů s PCS vs. ACS.

4. PUBLIKACE

4.1. STUDIE 1

AKUTNÍ MANAGEMENT PACIENTŮ S IKTY S MÉNĚ SPECIFICKÝMI SYMPTOMY BY MĚL BÝT OPTIMALIZOVÁN – VÝSLEDKY RETROSPEKTIVNÍ OBSERVAČNÍ STUDIE

HALÚSKOVÁ Simona, HERZIG Roman, KRAJÍČKOVÁ Dagmar, HAMZA Abduljabar, KRAJINA Antonín, CHOVANEC Vendelín, LOJÍK Miroslav, RAUPACH Jan, RENC Ondřej, ŠIMŮNEK Libor, VÍTKOVÁ Eva, SOBÍŠEK Lukáš, VALIŠ Martin. Acute management should be optimized in patients with less specific stroke symptoms: findings from a retrospective observational study. *J Clin Med* 2021;10:1143. *IF* 4,964

Úvod: Klinické projevy AIS jsou dány řadou faktorů. Podle postiženého cévního teritoria však mohou vzniknout relativně příznačné klinické obrazy. ACS je spojen s typickými klinickými symptomy, zatímco PCS může způsobovat široké spektrum méně specifických a pro laickou veřejnost také méně známých příznaků. Ačkoli nejčastěji se vyskytující klinické symptomy u ACS a PCS jsou dobře definovány, jejich spolehlivá diferenciaci může být obtížná. To, jak jsou iniciální příznaky referovány a jaké zaznamenáme při příjezdu do nemocnice, ovlivňuje časové intervaly od vzniku AIS do zahájení rekanalizační léčby. Cílem naší studie bylo posoudit vliv iniciálních symptomů AIS a postiženého arteriálního povodí na dosažené rekanalizační časy u pacientů léčených IVT a EVT (\pm IVT).

Metodika: Byla provedena retrospektivní analýza konsektivní série dospělých pacientů s AIS léčených IVT a EVT (\pm IVT) v rámci jednoho centra v průběhu pěti let. Řada jednorozměrných lineárních regresních modelů v obou skupinách byla přizpůsobena pro logaritmované časové intervaly za účelem zjištění závislosti na jednotlivých sledovaných parametrech. Ke stanovení vhodné kombinace vysvětlujících proměnných, které by byly schopny co nejpřesněji popsat závislou proměnnou, byl použit vícerozměrný lineární model – nejlepší model byl nakonec finálně aplikován podle tří informačních kritérií.

Výsledky: Soubor zahrnoval celkem 809 pacientů s akutní iCMP. Ve skupině léčené samotnou IVT ($n = 398$), byly zvyšující se výchozí skóre NIHSS a porucha řeči spojeny s kratším ($o 1,59 \pm 0,76$ min na každé zvýšení NIHSS o jeden bod; $p = 0,036$ a $o 24,56 \pm 8,42$ min; $p = 0,004$) a přítomnost symptomu nauzea/vomitus s delším ($o 43,72 \pm 13,13$ min; $p = 0,001$) ONT, vertigo bylo spojeno s delším ($o 8,58 \pm 3,84$ min; $p = 0,026$) DNT. Pokud jde o skupinu EVT (\pm IVT)

($n = 411$), kvantitativní porucha vědomí byla asociována s prodlouženým DNT ($o 22,68 \pm 6,05$ min; $p = 0,0002$), ACS s kratším OGT ($o 47,32 \pm 16,89$ min; $p = 0,005$) a pokles ústního koutku s kratším DGT ($o 20,79 \pm 6,02$ min; $p = 0,0006$).

Závěr a diskuze: Zatímco prací zkoumajících vliv závažnosti neurologického deficitu podle NIHSS či lokalizace AIS na konkrétní časové intervaly rekanalizační léčby existuje mnoho, studie změřené na jednotlivé symptomy AIS jsou vzácné. Potvrdili jsme, že iniciální symptomy AIS ovlivňují časovou osu rekanalizační terapie – u AIS s méně specifickými symptomy asociovanými s PCS, došlo ke zpoždění rekanalizační léčby. Naše zjištění reflektují rutinní klinickou praxi. Nespecifické, neložiskové příznaky jako vertigo a nauzea/vomitus, běžně se vyskytující u PCS pacientů, mohou být projevem méně závažných stavů, a proto jsou nezdůvodněně interpretovány chybně, což může vést k nerozpoznání AIS. Rozhodující význam má úvodní „posuzovací fáze“ a pro optimalizaci akutní péče je nutná lepší klinická identifikace. I pacienti s méně specifickými příznaky AIS musí být neprodleně správně diagnostikováni a léčeni.

TEXT PUBLIKACE

Abstrakt

Cíl: akutní ischemická cévní mozková příhoda (acute ischemic stroke; AIS) postihující přední cirkulaci (anterior circulation stroke; ACS) je spojena s typickými klinickými symptomy, zatímco AIS ze zadní mozkové cirkulace (posterior circulation stroke; PCS) může způsobovat široké spektrum méně specifických příznaků. Naším cílem bylo zhodnotit souvislost mezi iniciální klinickou manifestací AIS a dosaženými časovými intervaly rekanalizační léčby.

Soubor a metodika: retrospektivní observační studie zahrnovala celkem 809 pacientů s AIS léčených intravenózní trombolýzou (intravenous thrombolysis; IVT) a/nebo endovaskulární léčbou (endovascular therapy; EVT). Zkoumali jsme vliv úvodních klinických symptomů AIS a postiženého cévního teritoria na dosažené rekanalizační časy u pacientů léčených samotnou IVT a léčených EVT \pm IVT.

Výsledky: ve skupině pacientů léčených samotnou IVT, byly zvyšující se skóre ve škále National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) při přijetí a porucha řeči spojeny s kratším ($o 1,59 \pm 0,76$ min na každé zvýšení NIHSS o jeden bod; $p = 0,036$ a $o 24,56 \pm 8,42$ min; $p = 0,004$) a přítomnost symptomu nauzea/vomitus s delším časovým intervalem od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT (onset-to-needle time; ONT) ($o 43,72 \pm 13,13$ min; $p = 0,001$), vertigo bylo spojeno s delším ($o 8,58 \pm 3,84$ min; $p = 0,026$) časovým intervalem od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT (door-to-needle time; DNT). Pokud jde o skupinu EVT \pm IVT, kvantitativní porucha vědomí byla spojena s prodlouženým DNT ($o 22,68 \pm 6,05$ min; $p = 0,0002$), ACS s kratším

časem od vzniku příznaků do punkce třísla (onset-to-groin time; OGT) ($o 47,32 \pm 16,89$ min; $p = 0,005$) a pokles ústního koutku s kratším časovým intervalem od příjezdu do nemocnice do punkce tepny v třísle (door-to-groin time; DGT) ($o 20,79 \pm 6,02$ min; $p = 0,0006$).

Závěry: naše výsledky ukazují, že u AIS s méně specifickými symptomy je léčba zahajována později než u iktů s typickými klinickými příznaky.

Klíčová slova

Akutní ischemická cévní mozková příhoda; klinické symptomy; intravenózní trombolýza; endovaskulární terapie; rekanalizační časy; výsledný klinický stav

Úvod

Akutní ischemická cévní mozková příhoda (AIS) se typicky projevuje náhlým vznikem neurologického deficitu. Charakter neurologických symptomů je určen lokalizací AIS, která souvisí s postiženým cévním teritoriem. Okluze vnitřních karotických tepen (ACI), středních mozkových tepen (ACM) a předních mozkových tepen (ACA) nebo jejich větví vede k cévní mozkové příhodě v přední cirkulaci (ACS), která představuje přibližně 70–80 % všech AIS. AIS ze zadní mozkové cirkulace (PCS) označuje jakýkoli infarkt lokalizovaný v oblastech zásobovaných vertebrobazilárním tepenným systémem s uváděnou prevalencí 20–30 % [1–4]. Mezi příznaky ACS patří kontralaterální hemiparéza a/nebo hemihypestézie, centrální léze lícního nervu, deviace bulbů směrem k místu léze, dysartrie, afázie (dominantní hemisféra) a neglect syndrom (nedominantní hemisféra). Na rozdíl od ACS způsobuje PCS široké spektrum méně specifických příznaků, jako jsou vertigo, bolesti hlavy, nauzea a zvracení, diplopie, poruchy zorného pole, dysartrie, ataxie chůze a končetin, ipsilaterální parézy nebo alterace vědomí [3,5].

Ačkoli nejčastěji se vyskytující klinické symptomy u ACS a PCS jsou dobře definovány, spolehlivá diferenciaci mezi ACS a PCS může být někdy obtížná. To, jak jsou iniciální příznaky referovány a jaké zaznamenáme při příjezdu do nemocnice, ovlivní časové intervaly od vzniku AIS do zahájení rekanalizační léčby. Několik randomizovaných kontrolovaných studií prokázalo, že intravenózní trombolýza (IVT) s podáním rekombinantního tkáňového aktivátoru plazminogenu (rt-PA) a endovaskulární terapie (EVT) představují léčbu, jejíž účinek je přímo závislý na časovém faktoru – čím dříve je zahájena, tím vyšší je šance na dosažení dobrého výsledného klinického stavu [6,7]. Nicméně otázkou vlivu specifických symptomů AIS na konkrétní rekanalizační časy ve standardním terapeutickém okně se dosud zabývalo jen několik studií [8,9].

Naším cílem bylo posoudit vliv iniciálních symptomů AIS a postiženého cévního povodí na dosažené rekanalizační časy u pacientů léčených samotnou IVT a EVT ± IVT.

Metodika

Zdrojová data a studovaná populace

Všechny relevantní údaje použité pro tuto retrospektivní analýzu byly získány z nemocničního informačního systému a z dostupných individuálních záznamů pacientů, včetně zdravotnické dokumentace z odesílající nemocnice (v případě pacientů se sekundárním transportem), ze zpráv lékaře urgentního příjmu, z neurologických zpráv a dekurzů.

V rámci retrospektivní jednocentrové observační studie byla analyzována prospektivně shromážděná data 809 konsektivních pacientů s AIS ve věku ≥ 18 let, léčených samotnou IVT nebo EVT \pm IVT v období od 1. ledna 2013 do 31. prosince 2018. Všechny EVT výkony byly provedeny v Centru vysoce specializované cerebrovaskulární péče (Komplexním cerebrovaskulárním centru; KCC) FN Hradec Králové (FN HK). U 98 pacientů ze skupiny EVT \pm IVT byla IVT provedena v Centrech vysoce specializované péče o pacienty s iktem (Iktových centrech; IC) podle určené spádové oblasti, s následným sekundárním transportem do KCC FN HK. Do analýzy byli zařazeni také pacienti (38), kteří prodělali AIS v průběhu hospitalizace. Každý iktus byl považován za samostatnou událost bez ohledu na to, zda se jednalo o první iktus nebo recidivu. Pacienti byli zařazeni do analýzy, pokud byla k dispozici validní informace o postižení přední či zadní mozkové cirkulace. Pacienti s nejednoznačnou lokalizací ischemické léze (např. talamické infarkty nebo hraniční infarkty v povodích zadní mozkové tepny (ACP)/ACM) a také AIS v obou povodích byli z analýzy vyloučeni již ve fázi sběru dat. ACS byla definována jako symptomatická ischemie v povodí ACI, ACM nebo ACA. PCS jsme definovali jako symptomatickou ischemii vyskytující se v povodí a. vertebralis (AV), a. basilaris (AB) nebo ACP. Žádná další vylučovací kritéria nebyla použita. Úvodní rutinní vyšetření na oddělení urgentního příjmu zahrnovalo neurologické, fyzikální a laboratorní vyšetření včetně posouzení závažnosti vstupního neurologického deficitu pomocí stupnice NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [10] kvalifikovaným neurologem.

Zobrazovací metody

Všichni kandidáti rekanalizační léčby absolvovali standardizovaný zobrazovací protokol pro posouzení způsobilosti k IVT a EVT, jak bylo podrobně popsáno dříve [11]. Tento protokol zahrnoval nektrastní výpočetní tomografii (CT) mozku se zhodnocením časných ischemických změn pomocí ASPECT skóre (Alberta Stroke Program Early CT Score – ASPECTS) včetně CT angiografie (CTA) se zobrazením krčních a intrakraniálních tepen. Pacienti léčení po 6 hodinách od vzniku prvních příznaků nebo s neznámou dobou vzniku iktu podstoupili také perfuzní CT vyšetření [12]. U sekundárně transportovaných pacientů s IVT zahájenou v IC byla po příjezdu

do KCC před plánovanou EVT provedena kontrolní nekontrastní CT mozku k vyloučení hemoragické komplikace a rozvoje rozsáhlého mozkového infarktu pouze v případě, pokud transport trval déle než 60 min a/nebo došlo k významnému zhoršení neurologického deficitu.

Rekanalizační léčba

Indikace k rekanalizační léčbě byla stanovena v souladu s platnými národními a mezinárodními doporučeními [13–17]. IVT se standardní dávkou rt-PA (Actilyse®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Německo) 0,9 mg/kg (maximální dávka 90 mg) byla zahájena do 4,5 hodin od prvních příznaků (10 % dávky bylo aplikováno jako úvodní bolus a zbytek formou 60 min trvající infuze).

Mechanická trombektomie (MT) pomocí stent-retrieverů byla zahájena co nejdříve, bez čekání na efekt IVT (pokud byla provedena) a během standardního 6hodinového okna od prvních příznaků iktu u pacientů s ACS s ASPECTS ≥ 6 dle nekontrastní CT mozku. Pacienti s ACS s neznámým časem vzniku nebo po 6 hodinách od rozvoje prvních příznaků byli léčeni EVT v případě, že perfuzní CT mozku zobrazila pouze malou dokonanou ischemii (≤ 70 ml) [18] a přítomnost ischemické penumbry. U nemocných s PCS v důsledku okluze AB byla MT provedena v 24hodinovém časovém okně v případě absence rozsáhlého mozkového infarktu. Volba konkrétního stent-retrieveru užitého k MT byla na rozhodnutí intervenčního neuroradiologa. U většiny pacientů byla MT provedena v analgosedaci a pokud to stav pacienta umožnil, nebyla použita celková anestézie.

U pacientů se současně přítomnou okluzí ACI (tandemová okluze) byla provedena perkutánní transluminální angioplastika v lokální anestézii standardním katetrizačním přístupem z femorální tepny přes 8F nebo 9F zavaděč zavedený do společné krkavice. Při většině výkonů byl po predilataci pomocí nízkoprofilového balónku v prvním kroku implantován samoexpandibilní karotický stent, po kterém následovala MT pomocí vodícího balónkového katétru zavedeného do ACI nad úroveň karotického stentu.

Sledované parametry

Ve skupinách se samotnou IVT a EVT \pm IVT byly hodnoceny následující parametry: věk a pohlaví pacienta, vstupní neurologický deficit (hodnocený pomocí skóre NIHSS), postižené vaskulární povodí (přední/zadní) a přítomnost devíti vybraných klinických příznaků – paréza končetin (mono- nebo hemiparéza/plegie; HEMIPAR), pokles ústního koutku (N VII), porucha řeči (dysartrie/fatická porucha; SPEECH), porucha čítí (hypestézie/anestézie/parestézie; SENSATION), poruchy visu (diplopie/defekty zorného pole; VISION), závratě (VERTIGO), cefalea (HEADACHE), nauzea/vomit (VOMIT) a kvantitativní porucha vědomí (COMA). Pacienti s anamnézou AIS

v minulosti byli zahrnuti do analýzy pouze v případě výskytu nových symptomů nebo jasné progresse reziduálního neurodeficitu. Ve skupině pacientů léčených EVT ± IVT jsme navíc hodnotili podání „bridging“ IVT před MT a lokalizaci arteriální okluze – v extrakraniálním úseku ACI (ACIe), intrakraniálním úseku ACI (ACIi), úseku M1 ACM (ACM/M1), úseku M2 ACM (ACM/M2), okluzi ACA, ACP, AV, AB. V obou skupinách byl zaznamenán čas vzniku příznaků AIS, čas příjezdu do nemocnice, čas podání bolusu IVT a ve skupině EVT ± IVT také čas punkce třísla. Na základě dostupných časových údajů jsme vyhodnotili pět klíčových časových intervalů – časy od vzniku příznaků do příjezdu do nemocnice (onset-to-door time; ODT), od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT (onset-to-needle time; ONT) a od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT (door-to-needle time; DNT), a ve skupině EVT ± IVT jsme navíc hodnotili časy od vzniku příznaků do punkce třísla (onset-to-groin time; OGT) a od příjezdu do nemocnice do punkce tepny v tříslu (door-to-groin time; DGT). U pacientů s neznámou dobou vzniku AIS byly analyzovány pouze časové intervaly po jejich příjezdu do nemocnice.

Statistická analýza

Skupiny samotné IVT a EVT ± IVT byly statisticky porovnány χ^2 testem nezávislosti pro kategorické proměnné (pohlaví, cévní teritorium, přítomnost neurologických příznaků). Skupinové rozdíly v mediánech byly porovnány neparametrickým Mann-Whitneyovým U testem s nevyběrovými směrodatnými odchylkami (SDs) pro numerické proměnné (věk, NIHSS, časové intervaly). K minimalizaci míry falešně pozitivních výsledků byla použita Benjamini-Hochbergova korekce pro vícečetné testování. Ve skupině pacientů léčených samotnou IVT jsme zjišťovali, zda existuje významný vztah mezi klíčovými časovými intervaly (ODT, ONT, DNT) a nezávislými proměnnými (věk, pohlaví, vstupní hodnota NIHSS, postižené cévní teritorium a iniciální symptomy AIS). Ve skupině EVT ± IVT jsme stanovili pět výsledných časových intervalů (ODT, ONT, DNT, OGT, DGT) a zaměřili jsme se na posouzení vztahu mezi těmito intervaly a specifickými nezávislými proměnnými (věk, pohlaví, vstupní hodnota NIHSS, postižené vaskulární povodí, iniciální symptomy AIS, použití IVT před MT a lokalizace arteriální okluze). Hodnoty časových intervalů byly pro regresní modelování logaritmicky transformovány, protože byly pozitivně zkreslené. Řada jednorozměrných lineárních regresních modelů v obou skupinách byla přizpůsobena pro logaritmované časové intervaly za účelem zjištění závislosti na jednotlivých parametrech (vysvětlujících proměnných). Abychom našli vhodnou kombinaci vysvětlujících proměnných, které by byly schopny co nejpřesněji popsat závislou proměnnou, použili jsme dále vícerozměrný lineární model. Vhodné kombinace vysvětlujících proměnných byly zjištěny dvěma postupy – postupnou selekcí, tzv. stepwise selection (z balíčku MASS ve statistickém systému R) a metodou "leapBackward" s 5-násobnou

křížovou validací (implementovanou v balíčku leaps). Nejlepší vícerozměrný model byl nakonec vybrán a finálně aplikován podle tří informačních kritérií: modifikovaného indexu determinace (adjusted R²), PRESS (Predicted Residual Error Sum of Squares) a RMSE (Residual Mean Square Error). Všechny analýzy byly provedeny pomocí statistického softwaru R (www.r-project.org/ (přístup 9. března 2021)) verze 3.5.3; pro statistické testování byla zvolena 5% hladina významnosti a oboustranná alternativní hypotéza.

Etické aspekty

Studie byla provedena ve shodě s Helsinskou deklarácí z roku 1975 a jejími pozdějšími revizemi (vč. poslední z roku 2013). Všechny postupy byly provedeny v souladu s institucionálními doporučeními. Studie byla schválena lokální etickou komisí FN HK (č. schválení 202005 S05P). Všichni pacienti při vědomí podepsali formuláře informovaného souhlasu s vhodnou a dostupnou diagnostikou a léčbou. Nezávislí svědci ověřovali podpisy v případech, kdy došlo k technickým problémům.

Výsledky

Z 809 konsekutivních pacientů s AIS v rámci sledované časové periody bylo 398 (49,2 %) léčeno samotnou IVT a 411 (50,8 %) EVT ± IVT. Základní charakteristiky studované populace jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tab. 1. Základní charakteristiky souboru pacientů

Sledované parametry	Skupina Samotná IVT	Skupina EVT ± IVT	<i>p</i>
<i>n</i>	398 (49,2)	411 (50,8)	N/A
Věk (roky) †	71,17 ± 12,75 (72,0)	71,99 ± 12,43 (74,0)	0,2354
Mužské pohlaví	223 (56,0)	172 (41,8)	0,0001
Vstupní NIHSS †	7,68 ± 5,00 (6,0)	14,18 ± 6,04 (14,0)	< 0,0001
Vaskulární povodí			0,7798
Přední	346 (86,9)	361 (87,8)	
Zadní	52 (13,1)	50 (12,2)	
Klinické symptomy			
Paréza končetin (HEMIPAR)	314 (78,9)	388 (94,4)	< 0,0001
Pokles ústního koutku (N VII)	283 (71,1)	342 (83,2)	0,0001
Porucha řeči (SPEECH)	313 (78,6)	341 (83,0)	0,1582
Porucha čítí (SENSATION)	61 (15,3)	18 (4,4)	< 0,0001
Poruchy visu (VISION)	28 (7,0)	14 (3,4)	0,0363
Závratě (VERTIGO)	37 (9,3)	9 (2,2)	0,0001
Cefalea (HEADACHE)	16 (4,0)	2 (0,5)	0,0020
Nauzea/vomitus (VOMIT)	29 (7,3)	9 (2,2)	0,0015
Kvantitativní porucha vědomí (COMA)	3 (7,5)	26 (6,3)	0,0001
IVT	398 (100,0)	253 (61,6)	< 0,0001

Časové intervaly (min)			
ODT †	97,14 ± 57,35 (80,5)	105,30 ± 70,82 (85,0)	0,4089
ONT †	143,57 ± 64,99 (135,0)	125,28 ± 45,51 (119,0)	0,0005
DNT †	50,10 ± 21,70 (47,0)	41,17 ± 17,29 (40,0)	< 0,0001
OGT †	N/A	207,13 ± 87,35 (185,0)	
DGT †	N/A	75,17 ± 40,74 (73,0)	

Data jsou uvedena jako *n* (%) pro kategorické proměnné nebo průměr ± SD (medián) pro numerické proměnné †

DGT – door-to-groin time (interval od příjezdu do nemocnice do punkce tepny v tříslu), DNT – door-to-needle time (interval od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT), EVT – endovaskulární terapie, IVT – intravenózní trombolýza, *n* – počet pacientů, N/A – neaplikovatelné, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, ODT – onset-to-door time (interval od vzniku příznaků do příjezdu do nemocnice), OGT – onset-to-groin time (interval od vzniku příznaků do punkce třísla), ONT – onset-to-needle time (interval od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT), SD – směrodatná odchylka

Většina (74,9 %) pacientů měla izolovanou okluzi velké tepny. U některých nemocných byla přítomna současná okluze několika tepen. Nejčastějším místem uzávěru byl úsek ACM/M1 (71,8 %), následovaný ACi (15,1 %), ACM/M2 (13,1 %), ACie (11,2 %), AB (8,3 %), ACP (2,9 %), AV (2,7 %) a ACA (1,9 %). Tandemová patologie (definovaná jako okluze ACi + ACM M1/M2) byla detekována u 11,2 % pacientů. Symptomy SENSATION, VISION, VERTIGO, HEADACHE, VOMIT a COMA byly statisticky významně častěji zastoupeny ve skupině pacientů léčených samotnou IVT, zatímco příznaky HEMIPAR a N VII byly signifikantně častější ve skupině léčené EVT ± IVT. Klinické příznaky HEMIPAR, N VII a SPEECH byly signifikantně častější ve skupině pacientů s ACS, zatímco symptomy VISION, VERTIGO, HEADACHE, VOMIT a COMA byly častější u pacientů s PCS (statistické vyhodnocení v případě posledních tří uvedených příznaků vzhledem k jejich minimálnímu výskytu ve skupině s ACS nebylo možné) (Tabulka 2).

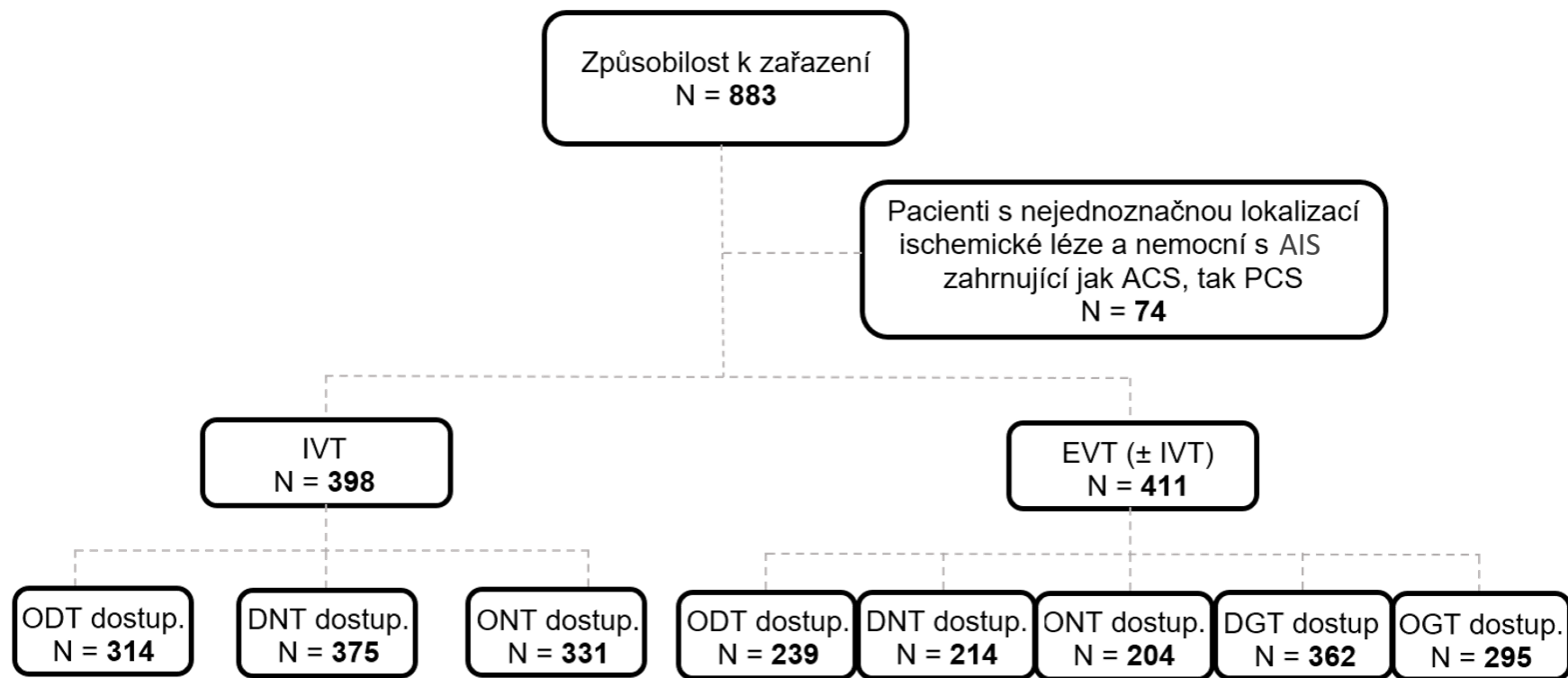
Tab. 2. Výskyt iniciálních klinických symptomů u pacientů s iktem v přední (ACS) a zadní (PCS) mozkové cirkulaci

Klinický symptom	Cirkulace		<i>p</i>
	ACS (<i>n</i> = 707)	PCS (<i>n</i> = 102)	
Paréza končetin (HEMIPAR)	636 (89,96)	66 (64,71)	< 0,0001
Pokles ústního koutku (N VII)	588 (83,17)	37 (36,27)	< 0,0001
Porucha řeči (SPEECH)	593 (83,88)	61 (59,8)	< 0,0001
Porucha čítí (SENSATION)	64 (9,05)	15 (14,71)	0,105
Poruchy visu (VISION)	5 (0,71)	37 (36,27)	< 0,0001
Závratě (VERTIGO)	2 (0,28)	44 (43,14)	< 0,0001
Cefalea (HEADACHE)	0 (0)	18 (17,65)	N/A
Nauzea/vomitus (VOMIT)	1 (0,14)	37 (36,27)	N/A
Kvantitativní porucha vědomí (COMA)	9 (1,27)	20 (19,61)	N/A

Data jsou uvedena jako *n* (%). Symptomy s dostačující frekvencí (výskytem) byly statisticky porovnány pomocí χ^2 testu mezi ACS a PCS; všechny uvedené *p*-hodnoty (oboustranná alternativní hypotéza) jsou po Benjamini-Hochbergově korekci.

ACS – iktus v přední mozkové cirkulaci, PCS – iktus v zadní mozkové cirkulaci, *n* – počet pacientů, N/A – neaplikovatelné

Sledované časové intervaly byly k dispozici pro následující počty pacientů v léčebných skupinách samotná IVT a EVT ± IVT: ODT u 314 (78,9 %), resp. 239 (58,2 %), ONT u 331 (82,2 %) a u 204 (49,6 %), DNT u 375 (94,2 %) a u 214 (52,1 %). Ve skupině EVT ± IVT byly hodnoty OGT k dispozici u 295 (71,8 %) a DGT u 362 (88,1 %) pacientů (Obr. 1). ONT a DNT byly významně delší (přibližně o 18, resp. 9 min) ve skupině léčené samotnou IVT.



Obr. 1. Vývojový diagram

ACS – iktus v přední mozkové cirkulaci, AIS – akutní ischemická cévní mozková příhoda, DGT – door-to-groin time (interval od příjezdu do nemocnice do punkce tepny v třísele), DNT – door-to-needle time (interval od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT), dostup. – dostupný údaj, EVT – endovaskulární terapie, IVT – intravenózní trombolýza, N – počet pacientů, ODT – onset-to-door time (interval od vzniku příznaků do příjezdu do nemocnice), OGT – onset-to-groin time (interval od vzniku příznaků do punkce třísla), ONT – onset-to-needle time (interval od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT), PCS – iktus v zadní mozkové cirkulaci

V Tabulce 3 jsou uvedeny výsledky jednorozměrné regresní analýzy hodnotící závislost rekanalizačních časů na sledovaných parametrech jak ve skupině léčené samotnou IVT, tak ve skupině léčené EVT ± IVT. Výsledky multivariačního modelu pro rekanalizační časy jsou uvedeny v Tabulce 4.

Tab. 3. Univariační regresní analýza závislosti rekanalizačních časů na specifických proměnných

Vysvětlující proměnná (prediktor)	ODT		ONT		DNT		OGT	DGT
	IVT skupina (N = 398)	EVT ± IVT skupina (N = 411)	IVT skupina (N = 398)	EVT ± IVT skupina (N = 411)	IVT skupina (N = 398)	EVT ± IVT skupina (N = 411)	EVT ± IVT skupina (N = 411)	EVT ± IVT skupina (N = 411)
Věk (roky)	-0,0050 (0,0026); 0,076	-0,0021 (0,0030); 0,8174	-0,0034 (0,0022); 0,125	0,0025 (0,0019); 0,197	6,215e-05 (1,558e-03); 0,968	0,0060 (0,0028); 0,0312	-0,0004 (0,0018); 0,798	0,0042 (0,0021); 0,0476
Mužské pohlaví	-0,00007 (0,0661); 0,999	-0,2142 (0,0751); 0,0517	0,0207 (0,0573); 0,718	-0,0428 (0,0484); 0,377	-0,0134 (0,0395); 0,734	0,0314 (0,0676); 0,642	-0,1325 (0,0477); 0,0058	0,0275 (0,0553); 0,619
Vstupní NIHSS	-0,0270 (0,0065); 0,0006	-0,0111 (0,0068); 0,3363	-0,0174 (0,0057); 0,0027	-0,0033 (0,0049); 0,495	-0,0052 (0,0038); 0,178	0,0045 (0,0063); 0,474	-0,0047 (0,0041); 0,249	0,0026 (0,0047); 0,581
Zadní mozková cirkulace	0,3190 (0,0927); 0,0021	0,2141 (0,1325); 0,3363	0,284 (0,0808); 0,0005	0,1889 (0,0866); 0,0304	0,1063 (0,0579); 0,0672	0,1701 (0,1277); 0,184	0,2232 (0,0791); 0,0051	0,1729 (0,0852); 0,0433
Klinické symptomy								
Paréza končetin (HEMIPAR)	-0,1927 (0,0785); 0,0271	-0,0868 (0,1662); 0,8278	-0,1673 (0,0681); 0,0146	-0,1384 (0,1328); 0,298	-0,0655 (0,0479); 0,173	0,0930 (0,1680); 0,58	-0,2052 (0,1081); 0,0585	-0,1231 (0,1217); 0,312
Pokles ústního koutku (N VII)	-0,1554 (0,0712); 0,0486	-0,1816 (0,1060); 0,3363	-0,1619 (0,0619); 0,0093	-0,1678 (0,0694); 0,0165	-0,0669 (0,0431); 0,122	-0,1952 (0,0976); 0,0469	-0,0674 (0,0640); 0,293	-0,2539 (0,0763); 0,0009
Porucha řeči (SPEECH)	-0,2164 (0,0758); 0,0100	0,0069 (0,1155); 0,9530	-0,2275 (0,0662); 0,0006	-0,0366 (0,0714); 0,609	-0,1063 (0,0471); 0,0247	-0,0525 (0,1000); 0,6	-0,0752 (0,0675); 0,266	-0,099 (0,0767); 0,198
Porucha čítí (SENSATION)	0,0039 (0,0887); 0,9990	0,4925 (0,1955); 0,0909	0,0624 (0,0781); 0,424	-0,0707 (0,1121); 0,529	-0,0197 (0,0538); 0,715	0,0250 (0,2233); 0,911	0,2102 (0,1080); 0,0526	-0,1226 (0,1248); 0,327
Poruchy visu (VISION)	0,3724 (0,1180); 0,0046	0,2739 (0,2404); 0,5632	0,2694 (0,1039); 0,0099	0,1271 (0,1565); 0,418	0,0840 (0,0757); 0,268	-0,0596 (0,2491); 0,811	0,2008 (0,1466); 0,172	0,2197 (0,1513); 0,148
Závratě (VERTIGO)	0,37064 (0,1037); 0,0019	0,3421 (0,2625); 0,5335	0,3434 (0,0923); 0,0002	-0,0913 (0,1746); 0,602	0,1410 (0,0661); 0,0337	0,2770 (0,2484); 0,266	0,1908 (0,1688); 0,259	0,1165 (0,1744); 0,504
Cefalea (HEADACHE)	0,2488 (0,1623); 0,1638	-0,1691 (0,5841); 0,8939	0,238 (0,1447); 0,101	-0,1183 (0,3468); 0,733	0,0359 (0,0970); 0,711	-0,2124 (0,4945); 0,668	-0,3638 (0,4105); 0,376	0,0696 (0,3666); 0,85
Nauzea/vomitus (VOMIT)	0,4029 (0,1135); 0,0019	0,1496 (0,2408); 0,8278	0,357 (0,1012); 0,0004	0,3517 (0,1547); 0,0241	0,1181 (0,0731); 0,107	0,1613 (0,2041); 0,43	0,0456 (0,1692); 0,787	0,2319 (0,1844); 0,209
Kvantitativní porucha vědomí (COMA)	-0,2572 (0,4077); 0,6252	-0,0876 (0,1662); 0,8278	0,0447 (0,3643); 0,902	0,2309 (0,1237); 0,0636	0,3891 (0,2192); 0,0767	0,4960 (0,1745); 0,0049	0,1814 (0,0992); 0,0685	0,2670 (0,1181); 0,0244

Tepenná okluze						
ACIe	N/A	-0,0803 (0,1091); 0,8174	N/A	-0,0622 (0,0692); 0,37	N/A	-0,0011 (0,0971);-0,0035 (0,0713);-0,1015 (0,0865); 0,991 0,96 0,242
ACIi	N/A	-0,0085 (0,0991); 0,9530	N/A	-0,0300 (0,0657); 0,648	N/A	0,0887 (0,0880); -0,0481 (0,0657); 0,0743 (0,0740); 0,315 0,465 0,315
ACM/M1	N/A	-0,0175 (0,0860); 0,9229	N/A	-0,1082 (0,0554); 0,0524	N/A	-0,0994 (0,0789);- 0,1132 (0,0533) ;- 0,1206 (0,0608) ; 0,209 0,0346 0,0481
ACM/M2	N/A	-0,1073 (0,1091); 0,654	N/A	0,0470 (0,0703); 0,504	N/A	0,0536 (0,1000); -0,0132 (0,0690); 0,0660 (0,0815); 0,593 0,848 0,418
ACA	N/A	-0,3067 (0,2627); 0,5632	N/A	-0,2934 (0,1736); 0,0925	N/A	0,1950 (0,2229); -0,1851 (0,1689); 0,0331 (0,1848); 0,383 0,274 0,858
ACP	N/A	0,0849 (0,2410); 0,8861	N/A	0,3438 (0,1548) ; 0,0275	N/A	0,2230 (0,2228); 0,1866 (0,1565); 0,2837 (0,1576); 0,318 0,234 0,0727
AV	N/A	-0,1268 (0,2938); 0,8632	N/A	0,0970 (0,1565); 0,536	N/A	0,4025 (0,2476); 0,0744 (0,1691); 0,1508 (0,1656); 0,106 0,66 0,363
AB	N/A	0,3080 (0,1542); 0,2580	N/A	0,1902 (0,1114); 0,0894	N/A	0,0554 (0,1598); 0,2578 (0,0916); 0,1518 (0,1049); 0,729 0,0052 0,149
IVT	N/A	-0,4410 (0,0798) ; < 0,0001	N/A	N/A	N/A	-0,0089 (0,0518);-0,1019 (0,0572); 0,863 0,0757

Výstupy z modelů univariační logistické regrese pro logaritmované závislé proměnné (časové intervaly) jsou uváděny následovně: beta (SE); *p*-hodnota.

AB – a. basilaris, ACA – a. cerebri anterior, ACIe – extrakraniální úsek a. carotis interna, ACIi – intrakraniální úsek a. carotis interna, ACM/M1 – úsek M1 a. cerebri media, ACM/M2 – úsek M2 a. cerebri media, ACP – a. cerebri posterior, AV – a. vertebralis, DGT – door-to-groin time (interval od příjezdu do nemocnice do punkce tepny v třísele), DNT – door-to-needle time (interval od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT), EVT – endovaskulární terapie, IVT – intravenózní trombolýza, *N* – počet pacientů, N/A – neaplikovatelné, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; ODT – onset-to-door time (interval od vzniku příznaků do příjezdu do nemocnice), OGT – onset-to-groin time (interval od vzniku příznaků do punkce třísla), ONT – onset-to-needle time (interval od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT), SE – standardní chyba

Tab. 4. Nejlepší multivariační modely pro sledované časové intervaly

Skupina pacientů	Sledovaný časový interval (outcome)	Vysvětlující proměnná (prediktor)	Beta	Standardní chyba	p	
IVT	Onset-to-door time (ODT)	NIHSS	-1,741	0,687	0,0118	
		Paréza končetin (HEMIPAR)	-12,608	8,161	0,1233	
		Porucha řeči (SPEECH)	-18,927	7,619	0,0135	
		Nauzea/vomitus (VOMIT)	31,159	11,748	0,0084	
	Onset-to-needle time (ONT)	NIHSS	-1,5934	0,7575	0,036	
		Paréza končetin (HEMIPAR)	-15,0672	8,9026	0,092	
		Porucha řeči (SPEECH)	-24,564	8,4185	0,004	
		Nauzea/vomitus (VOMIT)	43,7237	13,1284	0,001	
	Door-to-needle time (DNT)	Porucha řeči (SPEECH)	-5,163	2,737	0,060	
		Závratě (VERTIGO)	8,575	3,84	0,026	
	EVT (± IVT)	Onset-to-needle time (ONT)	Přední cirkulace	-24,76	12,99	0,058
			Pokles ústního koutku (N VII)	-15,76	10,43	0,132
Door-to-needle time (DNT)		Kvantitativní porucha vědomí (COMA)	22,675	6,046	0,0002	
Onset-to-groin time (OGT)		Přední cirkulace	-47,32	16,89	0,005	
Door-to-groin time (DGT)		Pokles ústního koutku (N VII)	-20,794	6,015	0,0006	

Beta = regresní koeficient, představuje odhad průměrné změny času vzhledem k referenční skupině (žádné symptomy, zadní cirkulace); interpretace pro NIHSS – odhad průměrné marginální změny, každé zvýšení NIHSS hodnoty o 1 bod znamená zkrácení ODT v IVT skupině v průměru o 1,74 min. EVT – endovaskulární terapie, IVT – intravenózní trombolýza, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

Ve skupině pacientů léčené samotnou IVT byl ODT nejlépe charakterizován kombinací čtyř proměnných – výchozího skóre NIHSS (každé zvýšení hodnoty NIHSS o jeden bod měl za následek zkrácení ODT o 1,74 min) a přítomnosti klinických příznaků SPEECH (zkrácení ODT o 18,9 min), HEMIPAR (zkrácení ODT o 12,6 min) a VOMIT (prodloužení ODT o 31,2 min). Podobně ONT nejlépe charakterizovala kombinace čtyř faktorů, a to vstupní hodnoty NIHSS (každé zvýšení NIHSS o jeden bod zkrátilo ONT o 1,59 min) a přítomnosti klinických symptomů SPEECH (zkrácení ONT o 24,6 min), HEMIPAR (zkrácení ONT o 15,1 min) a VOMIT (prodloužení ONT o 43,7 min). Jako nejlepší proměnné charakterizující DNT u pacientů léčených IVT byly definovány klinické příznaky SPEECH a VERTIGO, u nichž došlo ke zkrácení DNT o 5,2 min a prodloužení o 8,6 min. Ve skupině EVT ± IVT nebyl identifikován žádný významný prediktor intervalu ODT. Postižení přední cirkulace a přítomnost klinického příznaku N VII měly nejvyšší prediktivní hodnotu pro ONT (se zkrácením o 24,8, resp. 15,8 min). Ve stejné skupině postačovala k přesnému popisu zbývajících časových intervalů pouze jedna vysvětlující proměnná – přítomnost symptomu COMA pro DNT (prodloužení o 22,7 min), postižení předního povodí pro OGT (zkrácení o 47,3 min) a přítomnost příznaku N VII pro DGT (zkrácení o 20,8 min).

Diskuze

Existuje relativně velké množství různých prací zkoumajících vliv závažnosti neurologického deficitu hodnoceného pomocí NIHSS [19–23] nebo lokalizace AIS (PCS versus ACS) [8,19,24] na konkrétní časové intervaly rekanalizační léčby. Studie zaměřené na jednotlivé symptomy AIS jsou však vzácné [8,9]. Naše studie je teprve druhou původní prací zabývající se tímto tématem, navíc studie autorů Baraban et al. byla publikována pouze ve formě abstraktu [9].

V této práci jsme identifikovali několik proměnných (hodnota NIHSS, přední cirkulace, klinické příznaky HEMIPAR, N VII, SPEECH, VERTIGO, VOMIT, COMA) pro pět sledovaných časových intervalů. Ve shodě s publikovanou literaturou jsme potvrdili, že symptomy iktu skutečně ovlivňují časový průběh rekanalizační léčby [8,9,25]. V případě AIS manifestujícími se méně specifickými příznaky (VERTIGO, VOMIT, COMA), byla léčba zahájena později než u AIS s lépe definovanými klinickými symptomy (HEMIPAR, N VII, SPEECH), provázejícími především ACS. Vzhledem k tomu, že nespecifické příznaky jako VERTIGO a VOMIT, které se běžně vyskytují u pacientů s PCS, mohou být projevem méně závažných stavů jako např. gastroenteritida, předpokládáme, že u těchto pacientů nebude prodloužen pouze ONT, OGT, DNT, DGT, ale také ODT v důsledku opožděného volání záchranné služby samotným pacientem, příbuzným či přítelem. Tuto hypotézu potvrdili Baraban et al., kteří zjistili, že pacienti s příznakem SPEECH přišli do nemocnice o 14,2 % rychleji ($p = 0,007$) a měli také o 6,0 % rychlejší DNT ($p = 0,006$)

než pacienti bez těchto příznaků. Dále autoři pozorovali, že nemocní se symptomem HEMIPAR měli kratší DNT o 9,3 % ($p = 0,001$) a pacienti s jinými neurologickými příznaky dorazili do nemocnice o 14,0 % později než pacienti bez HEMIPAR ($p = 0,009$) [9]. Podle práce Sarraje et al. [8] se ONT statisticky lišil u následujících klinických příznaků: N VII (153 versus 167 min v případě jeho absence, $p = 0,044$), VOMIT (187 versus 156 min, $p = 0,009$) a COMA (153 versus 171 min, $p = 0,006$). DNT významně souvisel se symptomem HEMIPAR (74 versus 87 min v případě jeho absence, $p = 0,014$) a VOMIT (96 versus 75 min, $p = 0,005$) [8]. Podobně autoři z Finska prokázali, že pacienti s AIS s pozitivním testem Face Arm Speech Time (FAST) měli rovněž kratší DNT (48 versus 66 min, $p < 0,001$) [25]. Je zajímavé, že na rozdíl od některých předchozích studií, v nichž byl příznak HEMIPAR spojen se zkrácením DNT [8,9], v naší studii přítomnost tohoto symptomu ovlivnila ODT a ONT jen nesignifikantně, přestože se zdá, že jde o lehce rozpoznatelný příznak akutního iktu. Naopak přítomnost klinického příznaku SPEECH byla spojena s kratším ODT, ONT a DNT v naší skupině léčené samotnou IVT a přítomnost symptomu N VII byla spojena s kratším ONT a DGT ve skupině EVT ± IVT. Symptom SPEECH zahrnoval nejen dysartrii, ale také fatickou poruchu, která znamená významnější neurologický deficit. Příznak N VII, ačkoli je považován za "malý příznak cévní mozkové příhody", je mezi laickou veřejností dobře znám a snadno rozpoznatelný, podobně jako HEMIPAR. I izolovaná fatická porucha může být indikací k provedení IVT, neboť může znamenat až čtyři body škály NIHSS, tj. hraniční skóre pro podání rt-PA [13–17]. Přestože se statisticky významné proměnné pro sledované časové intervaly v naší a výše uvedených studiích mírně odlišovaly, potvrdilo se, že u pacientů s méně specifickými příznaky docházelo ke zpoždění léčby. Jedinou výjimku představoval symptom COMA – přítomnost poruchy vědomí prodloužila DNT v naší skupině EVT ± IVT o 22,7 min, na rozdíl od práce Sarraje et al., kde COMA významně zkrátila ODT přibližně o 12 min a ONT přibližně o 18 min [8]. Jednou z možných interpretací by mohl být rozdíl v přednemocniční a nemocniční péči o kómatózní pacienty. Vzhledem k tomu, že COMA představuje závažný zdravotní stav, který je obvykle rozpoznatelný širokou veřejností, pacient se velmi pravděpodobně dostane do nemocnice relativně rychle. Problémem však mohou být časové prodlevy způsobené nutností systematického multidisciplinárního přístupu k pacientovi v bezvědomí, např. včasná stabilizace fyziologických funkcí, aktivace anesteziologického týmu, orotracheální intubace při respiračním selhání nebo zajištění dýchacích cest [26]. Hassan et al. zjistili, že průměrný časový interval mezi CT vyšetřením a zahájením endovaskulárního výkonu byl významně delší u pacientů, kteří museli být před MT zaintubováni (132 ± 102 vs. 111 ± 47 min, $p < 0,0001$) [27]. Naše zjištění v konečném důsledku reflektují reálnou klinickou praxi. Existuje pro to několik vysvětlení. Screeningové nástroje, jako je FAST test vyvinutý k orientační přednemocniční diagnostice pacientů s AIS pomocí

zhodnocení asymetrie obličeje a/nebo slabosti končetiny a poruchy řeči, jsou nepochybně méně senzitivní pro identifikaci PCS ve srovnání s ACS [24,28,29]. Vzhledem k tomu, že počáteční příznaky PCS bývají nespecifické, neložiskové a často napodobují jiné poruchy, mohou být interpretovány chybně a vést k nerozpoznání akutního iktu [24,30,31]. Ve studii publikované Sarrajem et al. [8] byly ONT i DNT významně delší ve skupině PCS oproti ACS (175 vs. 155 min, $p = 0,0121$, resp. 90 vs. 74 min, $p = 0,0026$). Stejně tak byl DNT podle Sommera et al. [24] u pacientů s PCS v porovnání s pacienty s ACS v průměru delší o 13 min ($p < 0,001$). Během české studie, jejímž cílem bylo určit prediktory volání na tísňovou linku v reakci na symptomy AIS, označili respondenti jako nejtypičtější příznaky AIS SPEECH (37 %) a HEMIPAR (34 %) [32]. Švédská studie uvádí, že dvě třetiny populace znaly alespoň jeden příznak AIS, ale pouze desetina znala tři příznaky iktu [33]. Přestože se povědomí veřejnosti o cévní mozkové příhodě v posledních letech zlepšilo díky různým masmediálním a vzdělávacím kampaním seznamujícím s příznaky AIS, stále dochází k nedostatečnému rozpoznání především příznaků PCS, z čehož vyplývá potřeba větší osvěty nejen široké veřejnosti, ale také zdravotníků a personálu pracujícího na odděleních urgentního příjmu. Je zřejmé, že rozhodující význam má úvodní „posuzovací fáze“ a pro optimalizaci akutní péče je nutná lepší klinická identifikace. I pacienti s méně specifickými příznaky AIS musí být neprodleně správně diagnostikováni a léčeni, ačkoli v současnosti je to pro urgentní medicínu trvající výzva. V neposlední řadě jsme zjistili, že každé zvýšení výchozí hodnoty NIHSS o jeden bod, zkrátilo ve skupině léčené samotnou IVT ONT o 1,59 min. Většina autorů již dříve prokázala, že nižší počáteční skóre NIHSS u pacientů s AIS bylo spojeno s prodloužením času do zahájení léčby [20,23,34]. Tato skutečnost souvisí s výše diskutovanou otázkou týkající se často obtížné diferenciální diagnózy PCS. Vzhledem k tomu, že stupnice NIHSS preferuje symptomy ACS, má tendenci podhodnocovat klinickou závažnost u PCS, což se odráží v předchozích pozorováních celkově nižšího skóre NIHSS u pacientů s PCS ve srovnání s ACS [8,24,35,36]. V naší studii se u ACS častěji vyskytovaly "lépe definované" příznaky cévní mozkové příhody, jako jsou HEMIPAR, N VII a SPEECH, zatímco u PCS byly pozorovány "hůře definované" příznaky jako VISION, VERTIGO, HEADACHE, VOMIT a COMA. Protože ACS nízké závažnosti může rovněž činit diagnostické rozpaky, tento problém se netýká pouze pacientů s PCS.

Mezi hlavní limitace naší studie patří její retrospektivní charakter se vzorkem získaným z databáze jednoho centra; a proto nelze uvedené výsledky zobecňovat. Rozdílné metody sběru dat z databází mohou být zdrojem systematické chyby. Naše studie má stejná omezení jako všechny nerandomizované kontrolované studie. Analyzovaná data navíc závisejí na přesnosti a úplnosti zdravotnické dokumentace. Bohužel, částečně chybějící data představují běžnou součást datových

souborů. Zaměřili jsme se na pět vybraných časových intervalů včetně doby od rozvoje klinických příznaků do zahájení rekanalizační léčby, ačkoli přesný čas vzniku AIS často nevíme. Kromě toho mohly některé ikty vzniknout během spánku, v jiných případech si svědci nebyli schopni přesný čas nástupu příznaků vybavit. Na druhé straně předností této studie je relativně velký soubor pacientů. Rovněž chceme zdůraznit, že na rozdíl od většiny publikovaných analýz jsme se zaměřili na jednotlivé klinické symptomy s cílem zhodnocení klinického profilu „ukrytého“ za hodnotami NIHSS.

Závěr

Naše výsledky ukázaly, že počáteční příznaky AIS ovlivňují časový průběh léčby jak v přednemocniční, tak v nemocniční fázi. U pacientů s méně specifickými úvodními symptomy AIS asociovanými se zadní cirkulací, došlo ke zpoždění rekanalizační léčby. Není pochyb o tom, že značná diagnostická nejednoznačnost PCS představuje závažný problém v oblasti urgentní medicíny. Pro cerebrovaskulární specialisty proto nadále zůstává důležitou otázkou optimalizovaná logistika a strategie managementu akutní fáze. K potvrzení našich pozorování by byla přínosná analýza na úrovni většího celostátního a mezinárodních registrů.

Literatura

1. De Marchis GM, Kohler A, Renz N, et al. Posterior versus anterior circulation strokes: comparison of clinical, radiological and outcome characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:33-7.
2. Domňák T, Herzig R, Kuliha M, et al. Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion: time to treatment is crucial. *Clin Radiol* 2015;70:e20-7.
3. Zürcher E, Richoz B, Faouzi M, Michel P. Differences in ischemic anterior and posterior circulation strokes: a clinico-radiological and outcome analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:710-18.
4. Frid P, Drake M, Giese AK, et al. Detailed phenotyping of posterior vs. anterior circulation ischemic stroke: a multi-center MRI study. *J Neurol* 2020;267:649-58.
5. Tao WD, Liu M, Fisher M, et al. Posterior versus anterior circulation infarction: how different are the neurological deficits? *Stroke* 2012;43:2060-5.
6. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-35.
7. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-88.
8. Sarraj A, Medrek S, Albright K, et al. Posterior circulation stroke is associated with prolonged door-to-needle time. *Int J Stroke* 2015;10:672-8.
9. Baraban E, Lucas L, Bhatt A. Initial presenting stroke symptoms impact treatment timeline among ischemic stroke patients [abstract]. *Neurology* 2018;90(Suppl 15):P4.233.
10. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 1997;28:307-10.
11. Krajíčková D, Krajina A, Herzig R, et al. Mechanical recanalization in ischemic anterior circulation stroke within an 8-hour time window. A real-world experience. *Diagn Interv Radiol* 2017;23:465-71.
12. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, et al. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke* 2011;42:3435-40.
13. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. 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;44:870-947.
14. Neumann J, Tomek A, Školoudík D, et al. Doporučený postup pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2014. *Cesk Slov Neurol N* 2014;77/110:381-5.

15. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:3020-35.
16. Šaňák D, Neumann J, Tomek A, et al. Doporučení pro rekanalizační léčbu akutního mozkového infarktu – verze 2016. *Cesk Slov Neurol N* 2016;79/112:231-4.
17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, 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:e46-e110.
18. Šaňák D, Nosál V, Horák D, et al. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology* 2006;48:632-9.
19. Ferrari J, Knoflach M, Seyfang L, Lang W, Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Differences in process management and in-hospital delays in treatment with iv thrombolysis. *PLoS One* 2013;8:e75378.
20. Bhatt A, Lesko A, Lucas L, Kansara A, Baraban E. Patients with low National Institutes of Health Stroke Scale scores have longer door-to-needle times: analysis of a telestroke network. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:2253-8.
21. Birnbaum LA, Rodriguez JS, Topel CH, et al. Older stroke patients with high stroke scores have delayed door-to-needle times. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:2668-72.
22. Kwei KT, Liang J, Wilson N, Tuhim S, Dharmoon M. Stroke severity affects timing: time from stroke code activation to initial imaging is longer in patients with milder strokes. *Neurologist* 2018;23:79-82.
23. Jahan R, Saver JL, Schwamm LH, et al. Association between time to treatment with endovascular reperfusion therapy and outcomes in patients with acute ischemic stroke treated in clinical practice. *JAMA* 2019;322:252-63.
24. Sommer P, Seyfang L, Posekany A, et al. Prehospital and intra-hospital time delays in posterior circulation stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *J Neurol* 2017;264:131-8.
25. Varjoranta T, Raatiniemi L, Majamaa K, Martikainen M, Liisanantti JH. Prehospital and hospital delays for stroke patients treated with thrombolysis: a retrospective study from mixed rural-urban area in Northern Finland. *Australas Emerg Care* 2019;22:76-80.
26. Mowla A, Doyle J, Lail NS, et al. Delays in door-to-needle time for acute ischemic stroke in the emergency department: a comprehensive stroke center experience. *J Neurol Sci* 2017; 376:102-5.

27. Hassan AE, Adil MM, Zacharatos H, et al. Should ischemic stroke patients with aphasia or high National Institutes of Health Stroke Scale score undergo preprocedural intubation and endovascular treatment? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:e299-304.
28. Gulli G, Markus HS. The use of FAST and ABCD2 scores in posterior circulation, compared with anterior circulation, stroke and transient ischemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:228-9.
29. Berglund A, von Euler M, Schenck-Gustafsson K, Castrén M, Bohm K. Identification of stroke during the emergency call: a descriptive study of callers' presentation of stroke. *BMJ Open* 2015;5:e007661.
30. Arch AE, Weisman DC, Coca S, Nystrom KV, Wira ChR 3rd, Schindler JL. Missed ischemic stroke diagnosis in the emergency department by emergency medicine and neurology services. *Stroke* 2016;47:668-73.
31. Schneck MJ. Current stroke scales may be partly responsible for worse outcomes in posterior circulation stroke. *Stroke* 2018;49:2565-6.
32. Mikulík R, Bunt L, Hrdlicka D, Dusek L, Václavík D, Kryza J. Calling 911 in response to stroke: a nationwide study assessing definitive individual behavior. *Stroke* 2008;39:1844-9.
33. Nordanstig A, Jood K, Rosengren L. Public stroke awareness and intent to call 112 in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2014;130:400-4.
34. Jung S, Rosini JM, Nomura JT, Caplan RJ, Raser-Schramm J. Even faster door-to-alteplase times and associated outcomes in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:104329.
35. Förster A, Gass A, Kern R, Griebe M, Hennerici MG, Szabo K. Thrombolysis in posterior circulation stroke: stroke subtypes and patterns, complications and outcome. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:349-53.
36. Inoa V, Aron AW, Staff I, Fortunato G, Sansing LH. Lower NIH stroke scale scores are required to accurately predict a good prognosis in posterior circulation stroke. *Cerebrovasc Dis* 2014;37:251-5.

4.2. STUDIE 2

OVLIVŇUJÍ INICIÁLNÍ KLINICKÉ SYMPTOMY VÝSLEDNÝ STAV PACIENTŮ S ISCHEMICKÝM IKTEM A REKANALIZAČNÍ LÉČBOU?

HALÚSKOVÁ Simona, HERZIG Roman, KRAJÍČKOVÁ Dagmar, HAMZA Abduljabar, KRAJINA Antonín, CHOVANEC Vendelín, LOJÍK Miroslav, RAUPACH Jan, RENC Ondřej, ŠIMŮNEK Libor, VÍTKOVÁ Eva, SOBÍŠEK Lukáš, VALIŠ Martin. Ovlivňují iniciální klinické symptomy výsledný stav pacientů s ischemickým iktem a rekanalizační léčbou? *Cesk Slov Neurol N* 2021;84/117:456-64. *IF 0,411*

Úvod: Několik studií zabývajících se otázkou vlivu specifických symptomů iCMP na konkrétní rekanalizační časy v rámci standardního terapeutického okna konsenzuálně prokázalo, že existuje korelace mezi iniciálními klinickými symptomy iktu a časovou osou rekanalizační terapie – léčba byla zahájena později u nemocných s méně specifickými úvodními příznaky asociovanými s PCS. Chybí však data o tom, zda je iniciálními symptomy iktu ovlivněn i výsledný klinický stav. Naším cílem bylo posoudit, zda a jakým způsobem je 90denní výsledný klinický stav u pacientů s iCMP léčených IVT a EVT (\pm IVT) ovlivněn iniciálními symptomy iktu, dosaženými rekanalizačními časy (ve skupině IVT a EVT [\pm IVT]), a též stupněm dosažené rekanalizace (ve skupině EVT [\pm IVT]).

Metodika: V retrospektivní, observační jednocentrové studii jsme analyzovali data konsektivních pacientů s iCMP starších ≥ 18 let, léčených IVT a EVT (\pm IVT) v letech 2013–2018. Byla provedena jednorozměrná a následně vícerozměrná regresní analýza. Na základě výsledků metody postupné selekce pro logistickou regresi byly vybrány a finálně aplikovány nejvhodnější modely s podmnžinou statistických proměnných nejlépe charakterizujících sledované parametry.

Výsledky: Analyzovaný soubor zahrnoval 809 subjektů. Ve skupině IVT ($n = 398$) byly jako významné negativní prediktory dobrého 90denního outcomeu identifikovány věk (OR = 0,94; 95% CI: 0,91–0,96), vstupní neurodeficit (OR = 0,91; 95% CI: 0,86–0,96) a přítomnost parézy končetin (OR = 0,51; 95% CI: 0,25–0,97). Ve skupině EVT (\pm IVT) ($n = 411$) byly věk (OR = 0,93; 95% CI: 0,91–0,95) a iniciální neurologický deficit (OR = 0,84; 95% CI: 0,80–0,89) identifikovány jako významné negativní prediktory a úspěšná rekanalizace (OR = 4,31; 95% CI: 2,44–7,81) jako významný pozitivní prediktor dobrého 90denního funkčního výsledku ($p < 0,05$ ve všech případech).

Závěr a diskuze: Potvrdili jsme závislost jak dobrého klinického výsledku, tak mortality po 90 dnech od iktu na věku a tíži vstupního neurologického deficitu u pacientů s iCMP léčených IVT a EVT (\pm IVT), a ve skupině EVT (\pm IVT) také závislost dobrého 90denního výsledného klinického

stavu na dosažení úspěšné rekanalizace. Tento výsledek je v souladu s již dříve publikovanými studiemi. Klinický výsledek u našich pacientů byl také ovlivněn iniciačními symptomy iCMP a přítomností okluze ACIi. Souvislost jednotlivých úvodních klinických příznaků s dosaženými časy rekanalizační léčby a outcomem pacientů s iCMP zůstává nadále kontroverzní. Podle publikovaných dat bylo u pacientů léčených IVT zkrácení ODT spojeno s lepšími funkčními výsledky a kratší DNT u nich koreloval s nižší nemocniční mortalitou. Předchozí analýzy prokázaly, že kratší OGT je asociován s lepším celkovým klinickým výsledkem pacientů po iCMP. Nicméně v našem souboru nebyly ani dosažení příznivého 90denního klinického výsledku ani 90denní mortalita významně ovlivněny dosaženými rekanalizačními časy.

TEXT PUBLIKACE

Abstrakt

Cíl: Cílem bylo posoudit závislost 90denního výsledného klinického stavu na úvodních symptomech ischemické CMP (iCMP) u pacientů léčených intravenózní trombolýzou (IVT) a/nebo endovaskulární terapií (EVT).

Soubor a metodika: V retrospektivní, observační jednocentrové studii jsme v souboru 809 pacientů s iCMP léčených IVT a/nebo EVT zkoumali vliv iniciačních symptomů iCMP, dosažených časů a stupně rekanalizace na 90denní výsledný klinický stav.

Výsledky: Ve skupině IVT byly jako významné negativní prediktory dobrého 90denního výsledného klinického stavu identifikovány věk (poměr šancí [OR] = 0,94, 95% interval spolehlivosti [CI]: 0,91–0,96), vstupní neurologický deficit (OR = 0,91, 95% CI: 0,86–0,96) a přítomnost parézy končetin (OR = 0,51, 95% CI: 0,25–0,97). Ve skupině EVT (± IVT) byly věk (OR = 0,93, 95% CI: 0,91–0,95) a iniciační neurologický deficit (OR = 0,84, 95% CI: 0,80–0,89) identifikovány jako významné negativní prediktory a úspěšná rekanalizace (OR = 4,31, 95% CI: 2,44–7,81) jako významný pozitivní prediktor dobrého 90denního výsledného klinického stavu (ve všech případech $p < 0,05$).

Závěry: Naše výsledky prokázaly, že přítomnost parézy končetin byla spojena s horším výsledným klinickým stavem u pacientů léčených pouze IVT, zatímco přítomnost dalších symptomů iCMP neměla vliv na 90denní výsledný klinický stav u pacientů s rekanalizační léčbou.

Klíčová slova

Akutní ischemická cévní mozková příhoda; klinické symptomy; intravenózní trombolýza; endovaskulární terapie; výsledný klinický stav

Úvod

Klinická manifestace akutní ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) závisí zejména na lokalizaci v příslušném cévním povodí (eventuálně na pomezí cévních povodí) a na objemu postižené mozkové tkáně. Ikty v přední mozkové cirkulaci (anterior circulation stroke; ACS) představují přibližně 70–80 % všech iCMP, zbytek připadá na ikty v zadní mozkové cirkulaci (posterior circulation stroke; PCS) [1–4]. Mezi typické příznaky ACS patří kontralaterální hemiparéza a/nebo hemihyestézie, centrální léze lícního nervu, dysartrie, afázie (dominantní hemisféra) a syndrom opomíjení (nedominantní hemisféra). PCS může být na rozdíl od ACS spojen s mnoha méně specifickými příznaky, jako jsou závrať, bolest hlavy, nauzea a zvracení, diplopie, poruchy perimetru, dysartrie, ataxie chůze a končetin, ipsilaterální parézy nebo alterace vědomí [3,5].

Ačkoli nejčastěji se vyskytující klinické symptomy u ACS a PCS jsou dobře definovány, spolehlivá diferenciací mezi ACS a PCS může být někdy obtížná. Způsob, jakým jsou iniciální příznaky iktu referovány, vstupní vyšetření a management akutní fáze ovlivňují časový interval od vzniku iCMP do zahájení léčby. Několik randomizovaných kontrolovaných studií prokázalo, že intravenózní trombolýza (IVT) s podáním rekombinantního tkáňového aktivátoru plazminogenu (recombinant tissue plasminogen activator; rt-PA) a endovaskulární terapie (EVT) představují léčbu, jejíž účinek je přímo závislý na časovém faktoru – čím dříve jsou zahájeny, tím vyšší je šance na dosažení dobrého výsledného klinického stavu [6,7]. Nicméně doposud se otázkou vlivu specifických symptomů iCMP na konkrétní rekanalizační časy ve standardním terapeutickém oknu zabývalo jen několik studií, které konsenzuálně prokázaly, že existuje korelace mezi iniciálními klinickými symptomy iktu a časovou osou rekanalizační terapie – léčba byla zahájena později u pacientů s méně specifickými symptomy spojenými s PCS [8–10]. Chybí však data o tom, zda je iniciálními symptomy iktu ovlivněn i výsledný klinický stav.

Cílem studie bylo zhodnotit, zda a jakým způsobem je 90denní výsledný klinický stav u pacientů s iCMP léčených IVT nebo EVT (\pm IVT) ovlivněn iniciálními symptomy iktu (primární cíl), dosaženými rekanalizačními časy a stupněm dosažené rekanalizace (sekundární cíl).

Soubor pacientů a metodika

V retrospektivní, observační studii byla v jednom centru provedena analýza prospektivně shromážděných dat 809 konsekutivních pacientů s iCMP ve věku ≥ 18 let léčených IVT nebo EVT (\pm IVT) v Centru vysoce specializované cerebrovaskulární péče (Komplexním cerebrovaskulárním centru; KCC) FN Hradec Králové (FN HK) v období od 1. ledna 2013 do 31. prosince 2018. U 98 pacientů ze skupiny EVT (\pm IVT) byla IVT provedena v Centrech vysoce specializované péče

o pacienty s iktem (Iktových centrech; IC) podle určené spádové oblasti, s následným sekundárním transportem do KCC FN HK.

Hlavním zařazujícím kritériem byla dostupnost validní informace o postižení přední či zadní mozkové cirkulace, získána na základě odloženého zobrazení mozku. Pacienti s nejednoznačnou lokalizací ischemické léze a také pacienti s iCMP v obou povodích byli z analýzy vyloučeni. ACS byla definována jako symptomatická ischemie v povodí a. carotis interna (ACI), a. cerebri media (ACM) nebo a. cerebri anterior (ACA). PCS jsme definovali jako symptomatickou ischemii vyskytující se v povodí a. vertebralis (AV), a. basilaris (AB) nebo a. cerebri posterior (ACP).

Indikace k rekanalizační léčbě byla stanovena v souladu s platnými národními a mezinárodními doporučeními [11–15]. Všichni kandidáti rekanalizační léčby absolvovali standardní vyšetřovací protokol sestávající z nekontrastní výpočetní tomografie (CT) mozku včetně CT angiografie (CTA) se zobrazením krčních a intrakraniálních tepen [16]. U sekundárně transportovaných pacientů s IVT zahájenou v IC byla po příjezdu do KCC před EVT provedena kontrolní nekontrastní CT mozku k vyloučení hemoragické komplikace a rozvoje významného mozkového infarktu pouze v případě, pokud transport trval déle než 60 min nebo došlo k významnému zhoršení neurologického deficitu. IVT se standardní dávkou rt-PA (Actilyse®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Německo) 0,9 mg/kg (maximální dávka 90 mg) byla provedena do 4,5 h od rozvoje symptomů iktu (10 % dávky bylo aplikováno jako úvodní bolus a zbytek formou 60min infuze). Mechanická trombektomie (MT) pomocí stent-retrieverů byla u pacientů s ACS provedena co nejdříve, bez čekání na efekt IVT (pokud byla provedena) a během standardního 6h okna od rozvoje symptomů iktu. Pacienti s ACS s neznámým časem vzniku nebo po 6. hodině od rozvoje prvních příznaků byli léčeni EVT v případě, že perfuzní CT mozku prokázala pouze malou dokonanou ischemii (≤ 70 ml) [17] a přítomnost ischemické penumbry. U pacientů se současně přítomnou okluzí ACI (tandemová okluze) byla provedena perkutánní transluminální angioplastika ACI se zavedením stentu následovaná MT v intrakraniálním řečišti. U nemocných s PCS v důsledku okluze AB byla MT provedena v 24h časovém okně v případě absence rozsáhlého mozkového infarktu. Výběr stent-retrieveru užitého k MT byl na rozhodnutí intervenčního neuroradiologa. U většiny pacientů byla MT provedena za sedace při vědomí a pokud to bylo po zhodnocení stavu pacienta možné, nebyla použita celková anestezie.

U všech zařazených pacientů jsme sledovali následující parametry: věk, pohlaví, tíži vstupního neurologického deficitu hodnocenou pomocí škály National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [18], postižené vaskulární povodí (přední/zadní) a přítomnost 9 vybraných klinických symptomů – paréza končetin (mono- nebo hemiparéza / plegie), pokles ústního koutku, porucha řeči (dysartrie, fatická porucha), porucha čítí (hypestézie, anestézie, parestézie), poruchy visu (diplopie,

defekty zorného pole), vertigo, cefalea, nauzea/vomitus, kvantitativní porucha vědomí. Výsledný klinický stav po 3 měsících od iktu byl hodnocen pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS) (příznivý výsledný klinický stav – mRS ≤ 2 ; mortalita – mRS 6) [19]. Ve skupině pacientů léčených EVT (\pm IVT) jsme navíc hodnotili podání „bridging“ IVT před MT a lokalizaci arteriální okluze – v extrakraniálním úseku ACI (ACIe), intrakraniálním úseku ACI (ACIi), úseku M1 ACM (ACM/M1), úseku M2 ACM (ACM/M2), okluzi ACA, ACP, AV, AB. Míra dosažené rekanalizace byla hodnocena pomocí skóre Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) s úspěšnou rekanalizací definovanou jako TICI 2b/3 [20]. Na základě dostupných časových údajů jsme vyhodnotili 5 klíčových časových intervalů – časy od vzniku příznaků do příjezdu do nemocnice (onset-to-door time; ODT), od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT (door-to-needle time; DNT), od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT (onset-to-needle time; ONT) a ve skupině EVT (\pm IVT) jsme navíc hodnotili časy od příjezdu do nemocnice do punkce tepny v tříse (door-to-groin time; DGT) a od vzniku příznaků do punkce třísla (onset-to-groin time; OGT).

Skupiny IVT a EVT (\pm IVT) byly statisticky porovnány χ^2 testem nezávislosti pro kategorické proměnné (pohlaví, cévní teritorium, přítomnost konkrétních klinických příznaků, 90denní výsledný klinický stav). Skupinové rozdíly v mediánech byly porovnány neparametrickým Mann-Whitneyovým U testem s nevyběrovými směrodatnými odchylkami (SDs) pro numerické proměnné (věk, NIHSS, časové intervaly). Ve skupině pacientů léčených pouze IVT jsme hodnotili závislost 90denního výsledného klinického stavu (dvě binomicky závislé proměnné) na klinických symptomech, dosažených rekanalizačních časech, cévním teritoriu, věku, pohlaví a iniciální hodnotě NIHSS. Ve skupině nemocných s EVT (\pm IVT) jsme do analýzy kromě výše zmiňovaných proměnných zařadili také stupeň dosažené rekanalizace, lokalizaci arteriální okluze a podání IVT před MT. Byla provedena jednorozměrná a následně vícerozměrná regresní analýza. Na základě výsledků metody postupné selekce (stepwise selection) pro logistickou regresi byly vybrány a finálně aplikovány nejvhodnější modely s podmnožinou statistických proměnných nejlépe charakterizujících sledované parametry. Všechny analýzy byly provedeny pomocí statistického softwaru R (www.r-project.org/); byla zvolena 5% hladina významnosti a oboustranná alternativní hypotéza. Všechny uvedené hodnoty p jsou po Benjamini-Hochbergově korekci pro vícečetné testování.

Etické aspekty

Studie byla provedena ve shodě s Helsinskou deklarácí z roku 1975 a jejími pozdějšími revizemi (vč. poslední z roku 2013). Studie byla schválena lokální etickou komisí FN HK (21.04. 2020; č. schválení 202005 S05P). Všichni pacienti při vědomí podepsali formuláře informovaného

souhlasu s vhodnou a dostupnou diagnostikou a léčbou. Nezávislí svědci ověřovali podpisy v případech, kdy došlo k technickým problémům.

Výsledky

Z 809 konsektivních pacientů s iCMP ve sledované časové periodě bylo 398 (49,2 %) léčeno IVT a 411 (50,8 %) EVT (\pm IVT). Základní charakteristiky studované populace jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tab. 1. Základní charakteristiky souboru pacientů, dosažená rekanalizace a 90denní výsledný klinický stav

Sledované parametry	Skupina IVT	Skupina EVT (± IVT)	<i>p</i>
<i>n</i>	398 (49,2)	411 (50,8)	N/A
Věk (roky) †	71,17 ± 12,75 (72,0)	71,99 ± 12,43 (74,0)	0,2354
Mužské pohlaví	223 (56,0)	172 (41,8)	0,0001
Vstupní NIHSS †	7,68 ± 5,00 (6,0)	14,18 ± 6,04 (14,0)	< 0,0001
Vaskulární povodí			0,7798
Přední	346 (86,9)	361 (87,8)	
Zadní	52 (13,1)	50 (12,2)	
Klinické symptomy			
Paréza končetin	314 (78,9)	388 (94,4)	< 0,0001
Pokles ústního koutku	283 (71,1)	342 (83,2)	0,0001
Porucha řeči	313 (78,6)	341 (83,0)	0,1582
Porucha čítí	61 (15,3)	18 (4,4)	< 0,0001
Poruchy visu	28 (7,0)	14 (3,4)	0,0363
Vertigo	37 (9,3)	9 (2,2)	0,0001
Cefalea	16 (4,0)	2 (0,5)	0,0020
Nauzea/vomitus	29 (7,3)	9 (2,2)	0,0015
Kvantitativní porucha vědomí	3 (7,5)	26 (6,3)	0,0001
IVT	398 (100,0)	253 (61,6)	< 0,0001

Časové intervaly (min)			
ODT †	97,14 ± 57,35 (80,5)	105,30 ± 70,82 (85,0)	0,4089
DNT †	50,10 ± 21,70 (47,0)	41,17 ± 17,29 (40,0)	< 0,0001
ONT †	143,57 ± 64,99 (135,0)	125,28 ± 45,51 (119,0)	0,0005
DGT †	N/A	75,17 ± 40,74 (73,0)	
OGT †	N/A	207,13 ± 87,35 (185,0)	
Ukazatele výsledného klinického stavu			
Úspěšná rekanalizace (TICI ≥ 2b)	N/A	315 (76,6)	
Funkční nezávislost po 90 dnech (mRS ≤ 2)	267 (67,1)	212 (51,6)	< 0,0001
90denní mortalita (mRS 6)	42 (10,5)	99 (24,1)	< 0,0001

Data jsou uvedena jako *n* (%) pro kategorické proměnné nebo průměr ± SD (medián) pro numerické proměnné †

DGT – door-to-groin time (interval od příjezdu do nemocnice do punkce tepny v tříslu), DNT – door-to-needle time (interval od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT), EVT – endovaskulární terapie, IVT – intravenózní trombolýza, mRS – modifikovaná Rankinova škála, *n* – počet pacientů, N/A – neaplikovatelné, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, ODT – onset-to-door time (interval od vzniku příznaků do příjezdu do nemocnice), OGT – onset-to-groin time (interval od vzniku příznaků do punkce třísla), ONT – onset-to-needle time (interval od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT), SD – směrodatná odchylka, TICI – Thrombolysis in Cerebral Infarction

Většina (74,9 %) pacientů měla izolovanou okluzi velké tepny. U některých nemocných byla přítomna současná okluze několika tepen. Nejčastějším místem uzávěru byl úsek ACM/M1 u 71,8 % pacientů, následovaný ACIi (15,1 %), ACM/M2 (13,1 %), ACIe (11,2 %), AB (8,3 %), ACP (2,9 %), AV (2,7 %) a ACA (1,9 %). Tandemová patologie (definovaná jako okluze ACI + ACM M1/M2) byla detekována u 11,2 % pacientů. Symptomy porucha čítí, poruchy visu, vertigo, cefalea, nauzea/vomitus a kvantitativní porucha vědomí byly statisticky významně častěji zastoupeny ve skupině pacientů léčených pouze IVT, zatímco příznaky paréza končetin a pokles ústního koutku byly signifikantně častější ve skupině léčené EVT (\pm IVT). Klinické příznaky paréza končetin, pokles ústního koutku a porucha řeči byly signifikantně častější ve skupině pacientů s ACS, zatímco symptomy poruchy visu, vertigo, cefalea, nauzea/vomitus a kvantitativní porucha vědomí byly častější u pacientů s PCS (Tabulka 2).

Tab. 2. Výskyt iniciálních klinických symptomů u pacientů s iktem v přední (ACS) a zadní (PCS) mozkové cirkulaci

Klinický symptom	Cirkulace		<i>p</i>
	ACS (<i>n</i> = 707)	PCS (<i>n</i> = 102)	
Paréza končetin	636 (89,96)	66 (64,71)	< 0,0001
Pokles ústního koutku	588 (83,17)	37 (36,27)	< 0,0001
Porucha řeči	593 (83,88)	61 (59,8)	< 0,0001
Porucha čítí	64 (9,05)	15 (14,71)	0,105
Poruchy visu	5 (0,71)	37 (36,27)	< 0,0001
Vertigo	2 (0,28)	44 (43,14)	< 0,0001
Cefalea	0 (0)	18 (17,65)	N/A
Nauzea/vomitus	1 (0,14)	37 (36,27)	N/A
Kvantitativní porucha vědomí	9 (1,27)	20 (19,61)	N/A

Data jsou uvedena jako *n* (%). Symptomy s dostatečnou frekvencí (výskytem) byly statisticky porovnány pomocí χ^2 testu mezi ACS a PCS; všechny uvedené *p*-hodnoty (oboustranná alternativní hypotéza) jsou po Benjamini-Hochbergově korekci.

ACS – iktus v přední mozkové cirkulaci, PCS – iktus v zadní mozkové cirkulaci, *n* – počet pacientů, N/A – neaplikovatelné

Výsledky jednorozměrné analýzy hodnotící závislost 90denního výsledného klinického stavu na dosažených rekanalizačních časech a dalších faktorech v obou skupinách jsou uvedeny v Tabulce 3, výsledky vícerozměrné analýzy znázorňuje Tabulka 4.

Tab. 3. Univariační regresní analýza závislosti 90denního výsledného klinického stavu na specifických proměnných

Vysvětlující proměnná (prediktor)	Dobrá výsledný klinický stav (mRS 0–2)		Mortalita (mRS 6)	
	Skupina IVT	Skupina EVT (± IVT)	Skupina IVT	Skupina EVT (± IVT)
	(n = 398)	(n = 411)	(n = 398)	(n = 411)
Věk (roky)	0,9238 (0,0120); < 0,0001	0,9319 (0,0105); < 0,0001	1,1249 (0,0214); < 0,0001	1,1066 (0,0153); < 0,0001
Mužské pohlaví	1,4056 (0,2145); 0,1123	1,2358 (0,2004); 0,291	0,6155 (0,3280); 0,139	1,0316 (0,2335); 0,894
Vstupní NIHSS	0,8577 (0,0240); < 0,0001	0,8567 (0,0235); < 0,0001	1,2444 (0,0303); < 0,0001	1,1255 (0,0215); < 0,0001
Zadní mozková cirkulace	1,1201 (0,3214); 0,724	0,7071 (0,3038); 0,254	0,6754 (0,5481); 0,474	1,2627 (0,3385); 0,491
Klinické symptomy				
Paréza končetin	0,3711 (0,3079); 0,0012	1,1726 (0,4296); 0,711	2,7536 (0,5407); 0,061	0,5745 (0,4539); 0,222
Pokles ústního koutku	0,6754 (0,2442); 0,108	1,0421 (0,2640); 0,876	1,0178 (0,3609); 0,961	0,8035 (0,2982); 0,4633
Porucha řeči	0,7042 (0,2716); 0,196	0,8919 (0,2628); 0,415	2,1449 (0,4931); 0,122	0,4610 (0,2804); 0,0057
Porucha čítí	0,7792 (0,2888); 0,388	1,5011 (0,4938); 0,411	0,5522 (0,5452); 0,276	0,6187 (0,6433); 0,455
Poruchy visu	1,0385 (0,4194); 0,928	1,7202 (0,5667); 0,339	0,2972 (1,0312); 0,239	0,5155 (0,7726); 0,391
Vertigo	1,8734 (0,4145); 0,13	1,1775 (0,6782); 0,81	0,2168 (1,0273); 0,137	0,3878 (1,0670); 0,375
Cefalea	2,1837 (0,6496); 0,229	0,0000 (624,1938); 0,981	0,5545 (1,0459); 0,573	3,1735 (1,4190); 0,416
Nauzea/vomitus	1,5907 (0,4477); 0,30	0,4617 (0,7141); 0,279	0,2857 (1,0304); 0,224	0,3878 (1,0670); 0,375
Kvantitativní porucha vědomí	0,2425 (1,2294); 0,249	0,0330 (1,0246); 0,0008	17,7500 (1,2360); 0,02	4,8864 (0,4157); 0,0001
Tepenná okluze				

ACIe	N/A	1,5302 (0,3197); 0,183	N/A	0,5326 (0,4278); 0,141
ACIi	N/A	0,5409 (0,2820); 0,0293	N/A	2,1184 (0,2932); 0,0104
ACM/M1	N/A	0,8586 (0,2198); 0,488	N/A	1,0643 (0,2581); 0,809
ACM/M2	N/A	1,7096 (0,3010); 0,0749	N/A	0,6844 (0,3711); 0,307
ACA	N/A	0,130 (1,0736); 0,0574	N/A	10,0 (0,8250); 0,0052
ACP	N/A	1,3249 (0,5940); 0,636	N/A	1,0521 (0,6768); 0,94
AV	N/A	0,3427 (0,6843); 0,118	N/A	1,1875 (0,6871); 0,802
AB	N/A	0,6328 (0,3634); 0,208	N/A	1,5707 (0,3863); 0,242
IVT	N/A	1,2035 (0,2030); 0,362	N/A	0,8488 (0,2352); 0,486
Úspěšná rekanalizace (TICI \geq 2b)	N/A	3,0105 (0,2480); < 0,0001	N/A	0,5772 (0,2577); 0,0329
Časové intervaly				
ODT	1,0024 (0,0023); 0,2786	1,0016 (0,0016); 0,397	0,9895 (0,0049); 0,0307	0,9989 (0,0025); 0,692
DNT	0,9993 (0,0050); 0,8894	0,9818 (0,0082); 0,0254	1,0047 (0,0068); 0,495	1,0038 (0,0099); 0,6991
ONT	1,0021 (0,0019); 0,2714	0,9971 (0,0031); 0,349	0,9925 (0,0037); 0,0416	0,999 (0,0038); 0,7942
DGT	N/A	1,0014 (0,0026); 0,604	N/A	0,9975 (0,9975); 0,4573
OGT	N/A	0,9994 (0,0013); 0,647	N/A	0,9996 (0,0016); 0,8205

Výstupy z modelů univariační logistické regrese pro bivariátní výsledný klinický stav (dobrý 90-denní klinický výsledek, 90-denní mortalita) jsou uváděny následovně: poměr šancí (SE); *p*-hodnota.

AB – a. basilaris, ACA – a. cerebri anterior, ACIE – extrakraniální úsek a. carotis interna, ACII – intrakraniální úsek a. carotis interna, ACM/M1 – úsek M1 a. cerebri media, ACM/M2 – úsek M2 a. cerebri media, ACP – a. cerebri posterior, AV – a. vertebralis, DGT – door-to-groin time (interval od příjezdu do nemocnice do punkce tepny v třísele), DNT – door-to-needle time (interval od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT), EVT – endovaskulární terapie, IVT – intravenózní trombolýza, mRS – modifikovaná Rankinova škála, *n* – počet pacientů, N/A – neaplikovatelné, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, ODT – onset-to-door time (interval od vzniku příznaků do příjezdu do nemocnice), OGT – onset-to-groin time (interval od vzniku příznaků do punkce třísla), ONT – onset-to-needle time (interval od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT), SE – standardní chyba, TICI – Thrombolysis in Cerebral Infarction

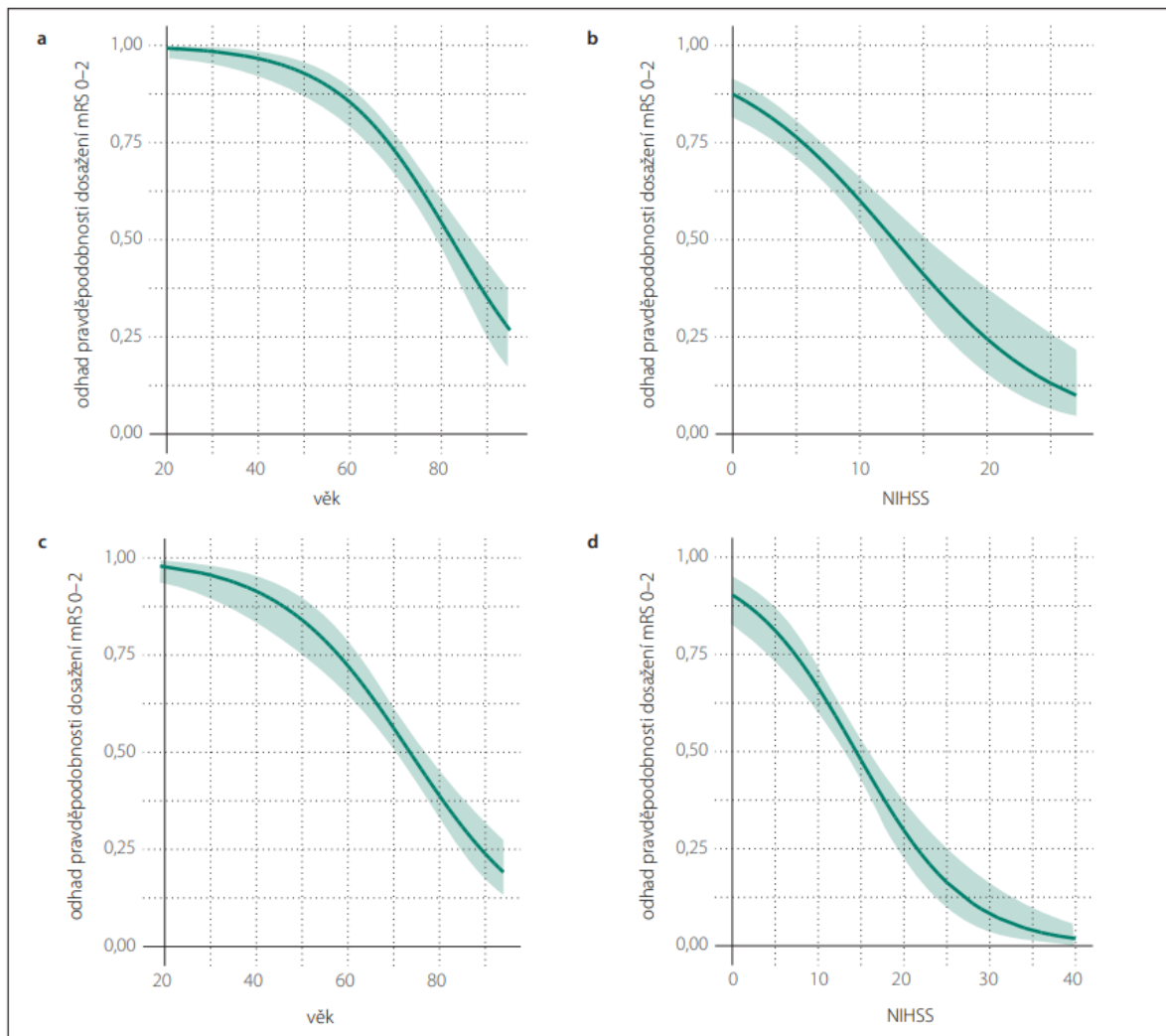
Tab. 4. Nejlepší multivariační modely pro 90 denní výsledný klinický stav

Skupina pacientů	Sledovaný parametr (ukazatel klinického výsledku)	Vysvětlující proměnná (prediktor)	OR	CI	<i>p</i>
IVT	Dobry výsledny klinický stav (mRS 0–2)	Věk	0,94	0,91–0,96	< 0,0001
		NIHSS	0,91	0,86–0,96	0,0003
		Paréza končetin	0,51	0,25–0,97	0,0470
EVT (± IVT)	Mortalita (mRS 6)	Věk	1,08	1,04–1,14	0,0003
		NIHSS	1,19	1,12–1,27	< 0,0001
	Dobry výsledny klinický stav (mRS 0–2)	Věk	0,93	0,91–0,95	< 0,0001
		NIHSS	0,84	0,80–0,89	< 0,0001
		Úspěšná rekanalizace (TICI 2b/3)	4,31	2,44–7,81	< 0,0001
		Věk	1,11	1,08–1,15	< 0,0001
Mortalita (mRS 6)	NIHSS	1,11	1,06–1,17	< 0,0001	
	Porucha řeči	0,48	0,23–0,99	0,0454	
	Okluze ACII	2,50	1,30–4,82	0,0059	
		Úspěšná rekanalizace (TICI 2b/3)	0,56	0,31–1,02	0,0571

CI – 95 % interval spolehlivosti; OR – poměr šancí. OR a CI jsou stanoveny na základě multivariační logistické regrese. OR vztahující se k věku a k hodnotě NIHSS představuje marginální (jednotkovou) změnu.

ACI – intrakraniální úsek a. carotis interna, EVT – endovaskulární terapie, IVT – intravenózní trombolýza, mRS – modifikovaná Rankinova škála, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, TICI – Thrombolysis in Cerebral Infarction

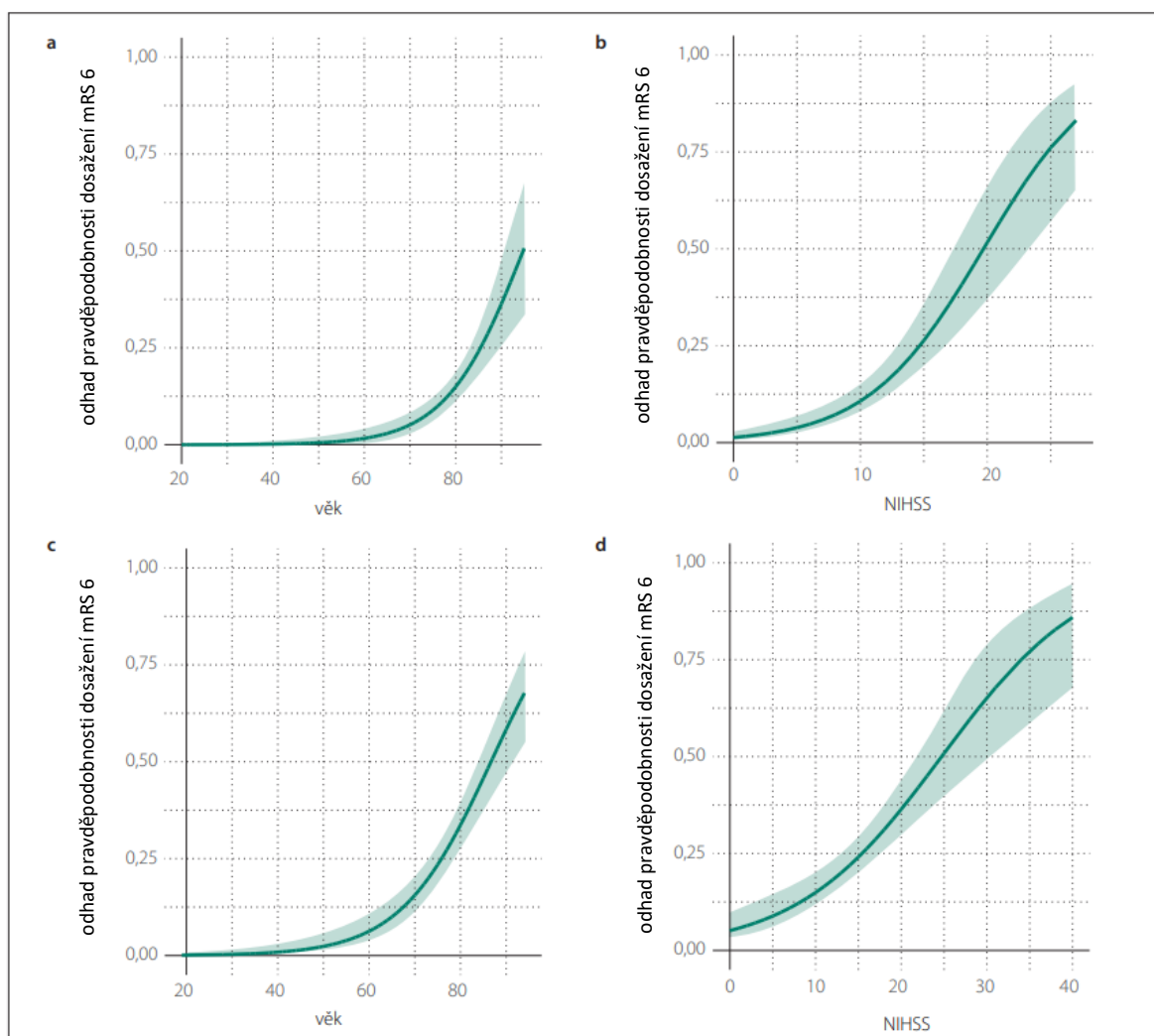
Jak ve skupině léčené IVT, tak ve skupině s EVT (\pm IVT) byly věk a vstupní hodnota NIHSS identifikovány jako nezávislé negativní prediktory pro dosažení 90denního dobrého výsledného klinického stavu a jako nezávislé pozitivní prediktory 90denní mortality. Ve skupině pacientů léčených IVT je vysoce pravděpodobné, že pacienti mladší 65 let dosáhnou funkční nezávislosti po 90 dnech (Obrázek 1a) a existuje rovněž vysoká pravděpodobnost dosažení 90denního dobrého výsledného klinického stavu u pacientů s iniciální hodnotou NIHSS < 5 (Obrázek 1b). 90denní mortalita se u nemocných léčených IVT významně zvyšuje ve věkové skupině 70–90 let z přibližně 10 na 50 % (Obrázek 2a) a pacienti se vstupní hodnotou NIHSS > 25 mají více než 60% pravděpodobnost úmrtí do 90 dnů (Obrázek 2b). Ve skupině pacientů léčených EVT (\pm IVT) je pravděpodobnost dosažení dobrého 90denního výsledného klinického stavu u pacientů mladších 50 let vysoká (75 % a více) (Obrázek 1c) a, stejně jako u pacientů léčených IVT, je v tomto případě vysoce pravděpodobné, že nemocní s hodnotou NIHSS < 5 budou po 90 dnech od iktu soběstační (Obrázek 1d). U pacientů léčených EVT (\pm IVT) se 90denní mortalita významně zvyšuje ve věku 60–90 let z přibližně 10 na téměř 70 % (Obrázek 2c). Zastoupení pacientů starších 90 let nebylo dostatečné k formulaci zobecňujícího úsudku. U nemocných s iniciální hodnotou NIHSS > 30 existuje více než 50% pravděpodobnost úmrtí do 90 dnů po iktu (Obrázek 2d). Přítomnost symptomu paréza končetin byla identifikována jako další nezávislý negativní prediktor dosažení dobrého 90denního výsledného klinického stavu ve skupině léčené IVT a ve skupině pacientů s EVT (\pm IVT) úspěšná rekanalizace jako další nezávislý pozitivní prediktor dosažení příznivého klinického stavu po 90 dnech. Ve skupině pacientů léčených EVT (\pm IVT) byla navíc přítomnost poruchy řeči nezávislým negativním prediktorem a přítomnost okluze ACi nezávislým pozitivním prediktorem 90denní mortality.



Obr. 1. Odhad pravděpodobnosti pro dosažení dobrého 90denního výsledného klinického stavu (mRS 0–2)

(a) na základě věku pro skupinu pacientů s IVT, **(b)** na základě hodnoty NIHSS pro skupinu pacientů s IVT, **(c)** na základě věku pro skupinu pacientů s EVT (± IVT), **(d)** na základě hodnoty NIHSS pro skupinu pacientů s EVT (± IVT)

Zelená křivka znázorňuje odhad pravděpodobnosti (bodový odhad) pro mRS 0–2 na základě jednotlivých hodnot sledovaného parametru (věk, NIHSS) ve skupinách IVT a EVT (± IVT). Barevné (světle zelené) pásmo zobrazuje 95% interval spolehlivosti pro odhad dané pravděpodobnosti. EVT – endovaskulární terapie, IVT – intravenózní trombolýza, mRS – modifikovaná Rankinova škála, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale



Obr. 2. Odhad pravděpodobnosti pro 90denní mortalitu (mRS 6)

(a) na základě věku pro skupinu pacientů s IVT, **(b)** na základě hodnoty NIHSS pro skupinu pacientů s IVT, **(c)** na základě věku pro skupinu pacientů s EVT (\pm IVT), **(d)** na základě hodnoty NIHSS pro skupinu pacientů s EVT (\pm IVT)

Zelená křivka znázorňuje odhad pravděpodobnosti (bodový odhad) pro mRS 6 na základě jednotlivých hodnot sledovaného parametru (věk, NIHSS) ve skupinách IVT a EVT (\pm IVT). Barevné (světle zelené) pásmo zobrazuje 95% interval spolehlivosti pro odhad dané pravděpodobnosti.

EVT – endovaskulární terapie, IVT – intravenózní trombolýza, mRS – modifikovaná Rankinova škála, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

Diskuze

Relativně velké množství různých prací potvrdilo závislost výsledného klinického stavu u pacientů s iCMP léčených rekanalizační terapií na stupni dosažené rekanalizace a dosažených rekanalizačních časech [6,7,21–27]. O korelaci iniciálních symptomů iktu a klinického výsledku pacientů s rekanalizační léčbou je však známo jen málo.

Podle publikovaných údajů bylo u pacientů léčených IVT zkrácení ODT spojeno s lepšími funkčními výsledky a kratší DNT u nich koreloval s nižší nemocniční mortalitou [28,29]. Nicméně v našem souboru nebyly ani dosažení příznivého 90denního výsledného klinického stavu ani 90denní mortalita významně ovlivněny dosaženými rekanalizačními časy, a to jak ve skupině pacientů léčených IVT, tak i EVT (\pm IVT). Podobně Jung et al. uvádějí, že kratší ONT a DNT u pacientů s IVT nebyly spojeny s lepšími funkčními výsledky po 90 dnech od iktu [30]. Předchozí analýzy vztahu mezi časovou osou terapie a klinickým výsledkem po EVT však prokázaly, že kratší OGT významně koreloval s lepšími celkovými výsledky, které zahrnovaly propuštění do domácího prostředí, dosažení funkční nezávislosti, absenci neurologického deficitu při dimisi a po 3 měsících a také nižší míru komplikací včetně nemocniční mortality [25]. Stejně tak i jiní autoři včetně metaanalýzy pěti prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií potvrdili, že kratší OGT je asociován s lepším klinickým výsledkem pacientů po iCMP [23,31]. Dargazanli et al. ve své analýze zjistili, že OGT se neliší mezi pacienty s vynikajícím (mRS 0–1) a dobrým (mRS 0–2) výsledným klinickým stavem s dosaženou úspěšnou reperfuzí [22]. Tato skutečnost naznačuje, že na výsledný klinický stav pacientů po iCMP mohou mít výraznější vliv i jiné faktory, než pouze čas do zahájení léčby.

V naší studii jsme identifikovali věk a vstupní tíži neurologického deficitu jako nezávislé negativní prediktory pro dosažení dobrého 90denního výsledného klinického stavu a jako nezávislé pozitivní prediktory 90denní mortality. Tento výsledek je zcela v souladu s již dříve publikovanými studiemi [23,24] spolu s úspěšnou rekanalizací tepny, která byla identifikována jako další nezávislý pozitivní prediktor dobrého 90denního výsledného klinického stavu ve skupině léčené EVT (\pm IVT) [22,24]. Za zajímavé považujeme zjištění autorů zkoumajících vliv časně rekanalizace na klinický výsledek u pacientů s iCMP s uzávěrem velké tepny, kteří prokázali, že úspěšná rekanalizace byla nezávislým prediktorem příznivého 90denního výsledného klinického stavu pouze u těch pacientů, u kterých byl vstupně zjištěn závažný neurologický deficit (hodnota NIHSS > 15) [32].

Současná studie je první, která identifikovala jednotlivé iniciální symptomy iCMP jako další prognostické faktory 90denního funkčního výsledku u pacientů s rekanalizační léčbou – přítomnost parézy končetin jako nezávislý negativní prediktor dosažení dobrého 90denního výsledného klinického stavu ve skupině nemocných léčených IVT a přítomnost poruchy řeči jako nezávislý negativní prediktor 90denní mortality ve skupině léčené EVT (\pm IVT). V naší

předchozí publikaci, zabývající se problematikou závislosti rekanalizačních časů na klinických symptomech iCMP, byla ve skupině léčené pouze IVT přítomnost parézy končetin spojena s kratšími časy ODT a ONT a přítomnost poruchy řeči s kratšími časy ODT, DNT i ONT [10]. Přesto se překvapivě na příznivém výsledném klinickém stavu projevila pouze přítomnost řečové poruchy, zatímco přítomnost končetinové parézy byla spojena s horším výsledkem, i když byly rekanalizační časy kratší u obou uvedených symptomů. U pacientů léčených EVT (\pm IVT) představoval navíc nález okluze ACIi nezávislý pozitivní prediktor mortality po 90 dnech od iktu.

Mezi hlavní limitace naší studie patří její retrospektivní charakter a částečně chybějící data, která představují běžnou součást datových souborů. Kvalita databáze závisí především na přesnosti a úplnosti lékařských záznamů, ale museli jsme zohlednit i skutečnost, že některé, zejména časové údaje nebylo možné zjistit (např. neznámá doba vzniku iCMP u iktů při probuzení). Analyzovaná data byla navíc extrahována z databáze pouze jednoho centra, uvedené výsledky proto nelze zobecňovat. Na druhou stranu silná stránka této studie spočívá v relativně velkém souboru pacientů a rovněž bychom chtěli vyzdvihnout, že na rozdíl od většiny publikovaných analýz jsme se zaměřili na jednotlivé klinické symptomy s cílem zhodnocení klinického profilu „ukrytého“ za hodnotami NIHSS.

Závěr

V naší studii jsme potvrdili závislost 90denního klinického stavu (dobrého výsledku i mortality) na věku a tíži neurologického deficitu v době léčby u pacientů s iCMP léčených jak pouze IVT, tak i EVT (\pm IVT) a ve skupině léčené EVT (\pm IVT) také závislost dosažení dobrého 90denního klinického stavu na dosažení úspěšné rekanalizace. Kromě toho naše výsledky prokázaly, že klinický výsledek byl také ovlivněn iniciálními symptomy iCMP a přítomností okluze ACIi. Souvislost jednotlivých úvodních klinických příznaků s dosaženými rekanalizačními časy a výsledným klinickým stavem však zůstává nadále kontroverzní a zaslouží si být předmětem dalšího výzkumu.

Literatura

1. De Marchis GM, Kohler A, Renz N, et al. Posterior versus anterior circulation strokes: comparison of clinical, radiological and outcome characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:33-7.
2. Dorňák T, Herzig R, Kuliha M, et al. Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion: time to treatment is crucial. *Clin Radiol* 2015;70:e20-7.
3. Zürcher E, Richoz B, Faouzi M, Michel P. Differences in ischemic anterior and posterior circulation strokes: a clinico-radiological and outcome analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:710-18.
4. Frid P, Drake M, Giese AK, et al. Detailed phenotyping of posterior vs. anterior circulation ischemic stroke: a multi-center MRI study. *J Neurol* 2020;267:649-58.
5. Tao WD, Liu M, Fisher M, et al. Posterior versus anterior circulation infarction: how different are the neurological deficits? *Stroke* 2012;43:2060-5.
6. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-35.
7. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-88.
8. Sarraj A, Medrek S, Albright K, et al. Posterior circulation stroke is associated with prolonged door-to-needle time. *Int J Stroke* 2015;10:672-8.
9. Baraban E, Lucas L, Bhatt A. Initial presenting stroke symptoms impact treatment timeline among ischemic stroke patients [abstract]. *Neurology* 2018;90(Suppl 15):P4.233.
10. Halúsková S, Herzig R, Krajíčková D, et al. Acute management should be optimized in patients with less specific stroke symptoms: findings from a retrospective observational study. *J Clin Med* 2021;10:1143.
11. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. 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;44:870-947.
12. Neumann J, Tomek A, Školoudík D, et al. Doporučený postup pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2014. *Cesk Slov Neurol N* 2014;77/110:381-5.
13. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:3020-35.

14. Šaňák D, Neumann J, Tomek A, et al. Doporučení pro rekanalizační léčbu akutního mozkového infarktu – verze 2016. *Cesk Slov Neurol N* 2016;79/112:231-4.
15. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, 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:e46-e110.
16. Krajíčková D, Krajina A, Herzig R, et al. Mechanical recanalization in ischemic anterior circulation stroke within an 8-hour time window. A real-world experience. *Diagn Interv Radiol* 2017;23:465-71.
17. Šaňák D, Nosál' V, Horák D, et al. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology* 2006;48:632-9.
18. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 1997;28:307-10.
19. Hong KS, Saver JL. Quantifying the value of stroke disability outcomes: WHO global burden of disease project disability weights for each level of the modified Rankin Scale. *Stroke* 2009;40:3828-33.
20. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S, et al. Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy. *Stroke* 2013;44:2509-12.
21. Vergouwen MD, Algra A, Pfefferkorn T, et al. Time is brain(stem) in basilar artery occlusion. *Stroke* 2012;43:3003-6.
22. Dargazanli C, Consoli A, Gory B, et al. Is reperfusion useful in ischaemic stroke patients presenting with a low National Institutes of Health Stroke Scale and a proximal large vessel occlusion of the anterior circulation? *Cerebrovasc Dis* 2017;43:305-12.
23. Ota T, Nishiyama Y, Koizumi S, Saito T, Ueda M, Saito N. Impact of onset-to-groin puncture time within three hours on functional outcomes in mechanical thrombectomy for acute large-vessel occlusion. *Interv Neuroradiol* 2018;24:162-7.
24. Rentzos A, Karlsson JE, Lundqvist C, Rosengren L, Hellström M, Wikholm G. Endovascular treatment of acute ischemic stroke in the posterior circulation. *Interv Neuroradiol* 2018;24:405-11.
25. Jahan R, Saver JL, Schwamm LH, et al. Association between time to treatment with endovascular reperfusion therapy and outcomes in patients with acute ischemic stroke treated in clinical practice. *JAMA* 2019;322:252-63.
26. Tsivgoulis G, Saqqur M, Sharma VK, et al. Timing of recanalization and functional recovery in acute ischemic stroke. *J Stroke* 2020;22:130-40.

27. Fuhrer H, Fomer L, Pruellage P, et al. Long-term outcome changes after mechanical thrombectomy for anterior circulation acute ischemic stroke. *J Neurol* 2020;267:1026-34.
28. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation* 2011;123:750-8.
29. Ebinger M, Kunz A, Wendt M, et al. Effects of golden hour thrombolysis: a prehospital acute neurological treatment and optimization of medical care in stroke (PHANTOM-S) substudy. *JAMA Neurol* 2015;72:25-30.
30. Jung S, Rosini JM, Nomura JT, Caplan RJ, Raser-Schramm J. Even faster door-to-alteplase times and associated outcomes in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:104329.
31. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, et al. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:e0147287.
32. Skagen K, Skjelland M, Russell D, Jacobsen EA. Large-vessel occlusion stroke: effect of recanalization on outcome depends on the National Institutes of Health Stroke Scale score. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:1532-9.

4.3. STUDIE 3

INTRAVENÓZNÍ TROMBOLÝZA U IKTŮ V ZADNÍ VERSUS PŘEDNÍ MOZKOVÉ CIRKULACI: KLINICKÝ VÝSLEDEK SE LIŠÍ POUZE U PACIENTŮ S UZÁVĚREM VELKÉ TEPNY

HALÚSKOVÁ Simona, HERZIG Roman, MIKULÍK Robert, BĚLAŠKOVÁ Silvie, REISER Martin, JURÁK Lubomír, VÁCLAVÍK Daniel, BAR Michal, KLEČKA Lukáš, ŘEPÍK Tomáš, ŠIGUT Vladimír, TOMEK Aleš, HLINOVSKÝ David, ŠAŇÁK Daniel, VYŠATA Oldřich, VALIŠ Martin; SITS CZ investigátoři. *Biomedicines* 2024;10:404. *IF* 4,7

Úvod: IVT představuje standardní terapii pro pacienty s akutní iCMP. Dostupná data ohledně bezpečnosti a účinnosti IVT u iktů v zadní vs. přední mozkové cirkulaci jsou však kontroverzní. Touto otázkou se zabývalo mnoho studií, avšak problémem byl nízký počet zařazených PCS pacientů, tyto práce navíc hodnotili ICH podle různých definic a klasifikací nebo se soustředili na pacienty s okluzí AB. Proto zůstává nadále nejasné, jestli je klinický výsledek u pacientů s iCMP léčených IVT ovlivněn postiženým cévním povodím. Hlavním cílem naší studie bylo zhodnocení výskytu intraparenchymových hematomů po IVT a také výsledného klinického stavu tři měsíce po IVT u pacientů s PCS vs. ACS, včetně podskupin pacientů s verifikovanou LVO či bez okluze.

Metodika: Jedná se o observační, retrospektivní multicentrickou studii, do které byli zařazeni dospělí pacienti s iCMP léčení IVT, prospektivně shromážděni v registru SITS v ČR v letech 2004–2018, pokud byla k dispozici validní informace o postižení zadní či přední cirkulace, dále údaj o přítomnosti ICH na nativní CT mozku 22–36 h po zahájení IVT a informace týkající se výsledného klinického stavu po třech měsících. K zajištění homogenity souboru nebyli zařazeni pacienti podstupující endovaskulární výkon a ze statistického hlediska byla vyloučena centra, která do registru zadala za dané období data od méně než 30 pacientů léčených IVT.

Výsledky: Z 10211 pacientů splňujících kritéria pro zařazení do studie mělo 1166 (11,4 %) PCS a 9045 (88,6 %) ACS. PH byly méně časté u pacientů s PCS v komparaci s pacienty s ACS: 3,6 vs. 5,9 %, OR = 0,594 v celém souboru, 4,4 vs. 7,8 %, OR = 0,543 u pacientů s LVO a 2,2 vs. 4,7 %, OR = 0,463 v podskupině pacientů bez detekce LVO. Po třech měsících dosáhli pacienti s PCS oproti ACS častěji výborného klinického výsledku (mRS 0–1: 55,5 vs. 47,6 %, OR = 1,371 v celém souboru a 49,2 vs. 37,6 %, OR = 1,307 v podskupině s LVO), dobrého klinického výsledku (mRS 0–2: 69,9 vs. 62,8 %, OR = 1,377 v celém souboru a 64,5 vs. 50,5 %, OR = 1,279 v podskupině

s LVO) a měli nižší mortalitu (12,4 vs. 16,6 %, OR = 0,716 v celém souboru a 18,4 vs. 25,5 %, OR = 0,723 v podskupině s LVO) (ve všech případech $p < 0,05$).

Závěr a diskuze: ICH je považována za nejzávažnější komplikaci trombolytické léčby. V naší studii se ICH vyskytovala u pacientů s PCS méně často v komparaci s ACS, což je v souladu s několika dalšími analýzami. Důvod dokumentovaného celkově nižšího výskytu ICH u PCS je v literatuře opakovaně diskutován a zůstává spíše hypotetický. Podle jedné z hypotéz mohou mít pacienti s PCS odlišnou tendenci k rozvoji ICH po IVT než nemocní s ACS důsledkem vývojových rozdílů v cévním zásobení mezi oběma cirkulacemi. Data ohledně funkčního výsledku se liší. Historicky byli pacienti s PCS považováni za pacienty s vysokou morbiditou a mortalitou. V současnosti se ukazuje opak – většina studií prokázala, že tříměsíční outcome po IVT je u pacientů s PCS lepší nebo velmi podobný pacientům s ACS, což souhlasí i s naším zjištěním. Potvrdili jsme, že IVT u PCS je bezpečná a účinná.

TEXT PUBLIKACE

Abstrakt

Cíl: Bezpečnost a účinnost intravenózní trombolýzy (IVT) je dobře prozkoumána u iktů v přední cirkulaci (ACS), ale doposud nejasná v případě iktů ze zadní cirkulace (PCS). Cílem práce bylo zhodnotit výskyt parenchymových hematomů (PH) a tříměsíční klinický výsledek po IVT u pacientů s PCS a ACS.

Soubor a metodika: V observační kohortové multicentrické studii jsme analyzovali data pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou léčených IVT, prospektivně shromážděná v registru SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke) v České republice v letech 2004–2018.

Výsledky: Z 10211 pacientů mělo 1166 (11,4 %) PCS a 9045 (88,6 %) ACS. PH byly méně časté u pacientů s PCS oproti pacientům s ACS: 3,6 vs. 5,9 %, poměr šancí (OR) = 0,594 v celém souboru, 4,4 vs. 7,8 %, OR = 0,543 u pacientů s okluzí velké tepny (LVO) a 2,2 vs. 4,7 %, OR = 0,463 v podskupině pacientů bez LVO. Po 3 měsících dosáhli pacienti s PCS oproti ACS častěji výborného klinického výsledku (modifikovaná Rankinova škála [mRS] 0–1: 55,5 vs. 47,6 %, OR = 1,371 v celém souboru a 49,2 vs. 37,6 %, OR = 1,307 v podskupině pacientů s LVO), dobrého klinického výsledku (mRS 0–2: 69,9 vs. 62,8 %, OR = 1,377 v celém souboru a 64,5 vs. 50,5 %, OR = 1,279 v podskupině pacientů s LVO) a měli nižší mortalitu (12,4 vs. 16,6 %, OR = 0,716 v celém souboru a 18,4 vs. 25,5 %, OR = 0,723 v podskupině pacientů s LVO) (ve všech případech $p < 0,05$).

Závěry: Rozsáhlá analýza srovnávající pacienty s PCS versus ACS prokázala u PCS nižší riziko PH, a to jak u pacientů s LVO, tak bez LVO, častější vynikající a dobrý klinický výsledek a nižší mortalitu 3 měsíce po IVT u pacientů s LVO.

Klíčová slova

Cévní mozková příhoda; zadní mozková cirkulace; přední mozková cirkulace; intravenózní trombolýza; intracerebrální krvácení; klinický výsledek

Úvod

Intravenózní trombolýza (IVT) s podáním rekombinantního tkáňového aktivátoru plazminogenu (rt-PA) je na důkazech založená systémová reperfuční terapie a zůstává standardní léčbou pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) [1, 2]. Údaje z randomizovaných klinických studií potvrdily příznivý efekt IVT na sledované výsledné ukazatele, pokud je terapie zahájena do 4,5 h od jasně definovaného začátku příznaků [3, 4] nebo až do 9 h u přísně selektovaných pacientů na základě výsledků pokročilých zobrazovacích technik [5]. Do studií mohli být zařazeni pacienti s akutní iCMP jak v přední (ACS), tak v zadní mozkové cirkulaci (PCS), ale zda se účinnost a bezpečnost IVT mezi ACS a PCS liší, zatím nebylo objasněno a důkazy pro hodnocení klinického výsledku po IVT u PCS jsou omezené. PCS představuje 12–19 % všech iCMP léčených IVT [6–9] a v populaci bez IVT je ještě častější (20–26 %) [6]. Ačkoli údaje z registrů a observačních studií naznačují, že pacienti s PCS mohou mít z IVT prospěch, analyzované počty pacientů byly doposud nízké (30 až 124) a výsledky jsou kontroverzní [6–8, 10–15]. Proto zůstává nadále nejasné, jestli je klinický výsledek u pacientů s iCMP léčených IVT ovlivněn postiženým povodím. Domníváme se, že pacienti s PCS mohou mít odlišnou tendenci k rozvoji parenchymových hematomů (PH) po IVT než pacienti s ACS, důsledkem vývojových rozdílů v cévním zásobení mezi přední a zadní mozkovou cirkulací [16, 17].

Cílem této studie bylo zhodnocení výskytu PH po IVT a výsledného klinického stavu po 3 měsících po IVT u pacientů s PCS versus ACS, včetně podskupin pacientů s verifikovaným uzávěrem velké tepny (LVO) či bez uzávěru.

Soubor pacientů a metodika

Pacienti

V observační celonárodní multicentrické studii jsme analyzovali data všech dospělých pacientů léčených IVT pro iCMP ve standardní dávce 0,9 mg/kg rt-PA (Actilyse®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Německo) do 4,5 h od vzniku příznaků podle národních doporučení [18–20],

prospektivně shromážděná v registru SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke) v České republice v období od ledna 2004 do prosince 2018. Klinické a demografické údaje pacientů léčených IVT v České republice jsou podle jednotného protokolu zadávány do registru SITS. Jedná se o prospektivní, multicentrickou mezinárodní platformu pro sběr dat, jejímž cílem je potvrdit bezpečnost a účinnost IVT v klinické praxi [21].

Pacienti byli zařazeni do studie, pokud byly do SITS registru vloženy údaje o iCMP s postižením konkrétního povodí (PCS nebo ACS; pacienti s nejednoznačnou lokalizací iktu či akutními infarkty v obou povodích zahrnuti nebyli), informace o přítomnosti intracerebrálního krvácení (ICH) na nektrastní CT mozku provedené 22–36 h po IVT a informace o tříměsíčním klinickém výsledku. K zajištění homogenity souboru nebyli zařazeni pacienti léčení endovaskulárně. Ze statistického hlediska byla vyloučena centra, která zadala do registru za sledované období data od méně než 30 pacientů s iCMP léčených IVT, jelikož 30 pacientů na jedno centrum je dostatečný počet k výpočtu koeficientu vnitřní korelace (ICC) a k posouzení, jak velký je „efekt nemocnice“. Žádná další vylučovací kritéria nebyla uplatněna. Zařazení pacienti byli rozděleni do skupin PCS nebo ACS. PCS byla definována jako symptomatická ischemie postihující cévní teritorium vertebrální (AV), bazilární (AB) nebo zadní mozkové tepny (ACP) a jejich větví. ACS byla klasifikována jako symptomatická ischemie v teritoriu vnitřní karotické tepny (ACI), střední mozkové tepny (ACM) nebo přední mozkové tepny (ACA) včetně jejich větví.

Tato observační studie se řídí pokyny STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

Výchozí data

V registru SITS byla předdefinovaným způsobem shromážděna, prospektivně zaznamenána a následně retrospektivně analyzována široká škála parametrů. Jednalo se o následující proměnné: A) demografické údaje o pohlaví a věku pacienta; B) anamnéza (kdykoli před iktem) arteriální hypertenze (včetně pacientů na antihypertenzní léčbě, kteří byli v době iktu normotenzní), městnavého srdečního selhání, fibrilace síní, diabetes mellitus, hyperlipidémie, obezity (definována jako index tělesné hmotnosti $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), kouření (v době iktu), předchozí (kdykoli před daným iktem) iCMP nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA) a informace o farmakoterapii před iktem, včetně užívání antikoagulační léčby, protidestičkových preparátů a statinů; C) vstupní neurologický deficit hodnocený pomocí stupnice NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [22], postižené cévní teritorium (přední/zadní), detekce LVO na vstupní CT angiografii (LVO byla charakterizována jako okluze extrakraniálního úseku ACI, intrakraniální ACI, segmentů A1 a A2 ACA, segmentů M1 a M2 ACM, extrakraniální AV, intrakraniální AV, AB, segmentů P1 a P2 ACP,

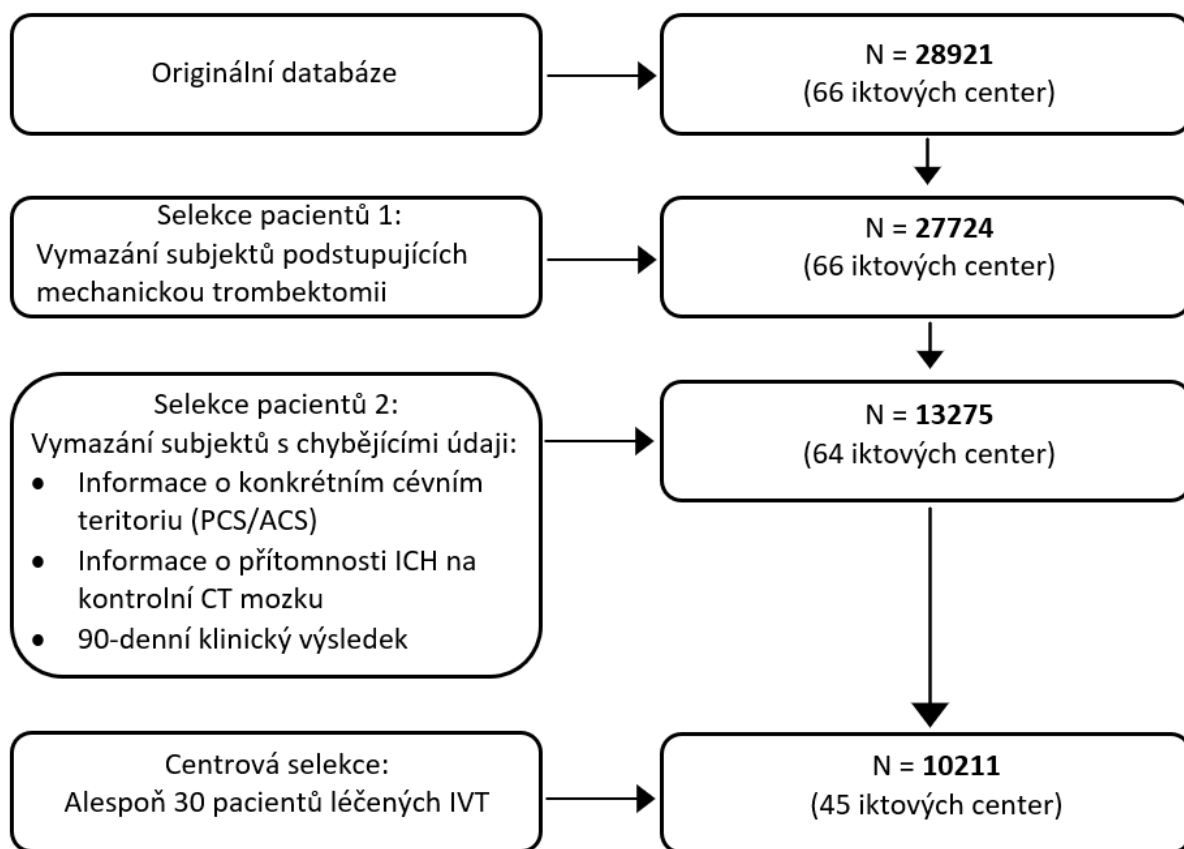
současná okluze více výše uvedených tepen a také tandemová patologie definovaná jako kombinace okluze ACI a segmentu M1/M2), sérové hladiny glukózy a cholesterolu, hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku, potřeba intravenózní antihypertenzní léčby před/během podání IVT a časy od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT (onset-to-needle time; ONT) a od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT (door-to-needle time; DNT), vyhodnocené na základě dostupných časových údajů o čase vzniku symptomů, času příjezdu do nemocnice a času podání bolusové dávky IVT; D) profylaxe hluboké žilní trombózy po iCMP pomocí nízkomolekulárního heparinu (LMWH), následná léčba protidestičkovými léčivy a perorální antikoagulační léčba.

Výsledné parametry

Primárním cílovým ukazatelem byla intracerebrální PH, definovaná jako jakékoli nepetechiální intraparenchymové krvácení, prokázané rutinním kontrolním CT vyšetřením mozku 22–36 h po IVT [8] (provedeno u všech pacientů a hodnoceno certifikovaným radiologem a certifikovaným neurologem) bez ohledu na klinickou deterioraci. Pro zajištění homogenity vzorku nebyli do analýzy zahrnuti pacienti s hemoragickými infarkty typu I a typu II (tj. s petechiálním krvácením) [23]. Bohužel z důvodu absence velkého množství údajů, zejména hodnot NIHSS po 24 h (n = 829) a 7 dnech (n = 585), nebylo možné vyhodnotit výskyt symptomatické ICH (SICH) podle kritérií SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study) [24], ECASS II (Second European Cooperative Acute Stroke Study) [23] a NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) [25]. PH navíc považujeme za přesnější ukazatel, nezávislý na aktuálním klinickém stavu pacienta. Sekundárním cílovým ukazatelem byl tříměsíční klinický výsledek hodnocený certifikovaným neurologem pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS), přičemž výborný výsledek byl definován jako 0–1 bod, dobrý klinický výsledek (funkční nezávislost) jako 0–2 body a mortalita jako mRS 6 [26].

Statistická analýza

Vzhledem k velkému počtu chybějících dat byl iniciálně zahájen vícestupňový proces čištění originální databáze, který zahrnoval vymazání subjektů, u nichž nebyly k dispozici údaje týkající se cílových proměnných, tj. postiženého cévního teritoria (PCS vs. ACS), ICH související s podáním IVT a tříměsíčního mRS, a rovněž byli vyloučeni pacienti podstupující mechanickou trombektomii. Nakonec byla do analýzy zahrnuta pouze centra s alespoň 30 pacienty léčenými IVT (Obrázek 1).



Obr. 1. Vývojový diagram studie

ACS – iktus v přední mozkové cirkulaci, CT – výpočetní tomografie, ICH – intracerebrální hemoragie, IVT – intravenózní trombolýza, N – počet pacientů, PCS – iktus v zadní mozkové cirkulaci

V případě kategorických proměnných jsou údaje prezentovány jako počet pozorování, procenta a p hodnota pro testování hypotéz. Zda jsou rozdíly mezi skupinami PCS a ACS (včetně podskupin pacientů s LVO a bez LVO) statisticky významné, bylo testováno pomocí Fisherova exaktního testu. Pokud je proměnná spojitá, data jsou uvedena jako průměr a směrodatná odchylka. Pro testování rozdílů mezi skupinami PCS a ACS byl použit dvouvýběrový t -test. Hodnotu NIHSS uvádíme jako medián a mezikvartilové rozpětí, pro porovnání obou skupin byl zvolen neparametrický Mannův-Whitneyho test. Uváděné hodnoty p jsou dvouvýběrové a byla zvolena 5% hladina významnosti. „N“ představuje počet pozorování využitých pro analýzu.

Implementace logistické regrese pro párování pomocí propensity skóre

V naší studii jsme použili logistickou regresi k odhadu propensity skóre pro každého pacienta, což má zásadní význam pro snížení výběrového zkreslení v observačních studiích. Tato metodická volba byla odůvodněna její schopností modelovat pravděpodobnost lokalizace iCMP (ACS vs. PCS) na základě sledovaných charakteristik.

Specifikace modelu logistické regrese

Jako závislou proměnnou v našem logistickém regresním modelu jsme definovali přiřazení lokalizace iCMP. Nezávislé proměnné zahrnovaly komplexní škálu pozorovaných charakteristik, jako jsou demografické údaje (věk, pohlaví), klinické parametry (závažnost iCMP, ONT), rizikové faktory (anamnéza arteriální hypertenze, diabetu atd.) a farmakoterapie užívaná před iktem. Tyto proměnné byly vybrány na základě jejich potenciálního vlivu na pravděpodobnost lokalizace iCMP.

Odhad propensity skóre

Logistický regresní model nám poskytl propensity skóre – pravděpodobnost lokalizace iCMP u každého pacienta vzhledem k jeho sledovaným charakteristikám. Tato skóre byla zásadní pro přiřazení pacientů ve skupině s ACS k pacientům ve skupině s PCS, kteří měli propensity skóre podobná. Cílem tohoto párování bylo vytvořit vyvážené srovnání.

Diagnostika a validace modelu

Abychom zajistili robustnost našeho logistického regresního modelu, provedli jsme několik diagnostických testů. Ty zahrnovaly posouzení vhodnosti modelu, multikolinearity mezi nezávislými proměnnými a celkové prediktivní síly modelu. Platnost modelu byla dále doložena kontrolou vyváženosti kovariát ve skupinách ACS a PCS po párování.

Význam logistické regrese v naší analýze

Použití logistické regrese pro odhad propensity skóre nám umožnilo zohlednit potenciální zavádějící faktory a výběrová zkreslení, která jsou vlastní observačním studiím. Efektivním

vyvážením skupin ACS a PCS, pokud jde o jejich základní charakteristiky, jsme zvýšili důvěryhodnost našich zjištění a poskytli spolehlivější odhad lokalizace iCMP.

Nejdříve byl vypočítán ICC z modelu s fixními efekty pro hlavní cílové ukazatele – PH a také mRS 0–1. Zpočátku byly všechny prediktivní proměnné považovány za možné prediktory. Implementace logistických regresních modelů zahrnovala dva kroky. Nejprve jsme vytvořili prediktivní model založený na krokové regresi s metodou vzestupného a sestupného výběru. Následně byly výsledky z těchto modelů shromážděny a fixní efekty byly vloženy do dvou samostatných modelů; jednoho s náhodným efektem centra a druhého bez něj. Z důvodu nízké vnitřní korelace byly použity výsledky z logistického modelu s 95% intervalem spolehlivosti na základě statistiky Waldova testu včetně korekce pro vícenásobná porovnání. Poměr šancí byl upraven s ohledem na prediktivní proměnné s významně odlišným zastoupením v Tabulce 1. Některé zavádějící faktory byly odstraněny podle "pravidla 10 %". Analýza byla provedena ve statistickém softwaru R 1.6 (R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko) a Python 3 (Python Software Foundation, Waltham, MA, USA).

Etické aspekty

Studie byla provedena ve shodě s Helsinskou deklarací z roku 1964 a jejími pozdějšími revizemi (včetně poslední z roku 2013). Všechny postupy byly provedeny v souladu s národními a institucionálními doporučeními. Studie byla schválena lokální etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové (schválení č. 202202 P1). Všichni pacienti při vědomí podepsali formuláře informovaného souhlasu s vhodnou a dostupnou diagnostikou a léčbou. V případech, kdy se vyskytly technické problémy, ověřovali podpisy nezávislí svědci.

Výsledky

Původní databáze obsahovala klinické záznamy 28921 pacientů z 66 českých center pro léčbu cévních mozkových příhod. Po vyčištění dat s uplatněním inkluzivních a exkluzivních kritérií obsahoval finální soubor 10211 vhodných dospělých pacientů. Z nich 1166 (11,4 %) mělo PCS a 9045 (88,6 %) ACS. Základní charakteristiky analyzované populace zahrnující demografické údaje, cévní rizikové faktory, klinické parametry, farmakoterapii před iCMP a po ní jsou uvedeny v Tabulce 1. Pacienti s PCS byli signifikantně mladší, méně často ženy a měli příznivější profil kardiovaskulárních rizikových faktorů než pacienti s ACS. Pacienti s PCS užívali protideštičkové léky častěji po iktu, zatímco pacienti s ACS užívali protideštičkové preparáty a statiny častěji před

iktem. LVO byla detekována významně častěji u pacientů s PCS, tyto pacienti dále měli lehčí neurologický deficit při přijetí, vyšší vstupní hladinu glukózy v krvi a delší časy ONT a DNT.

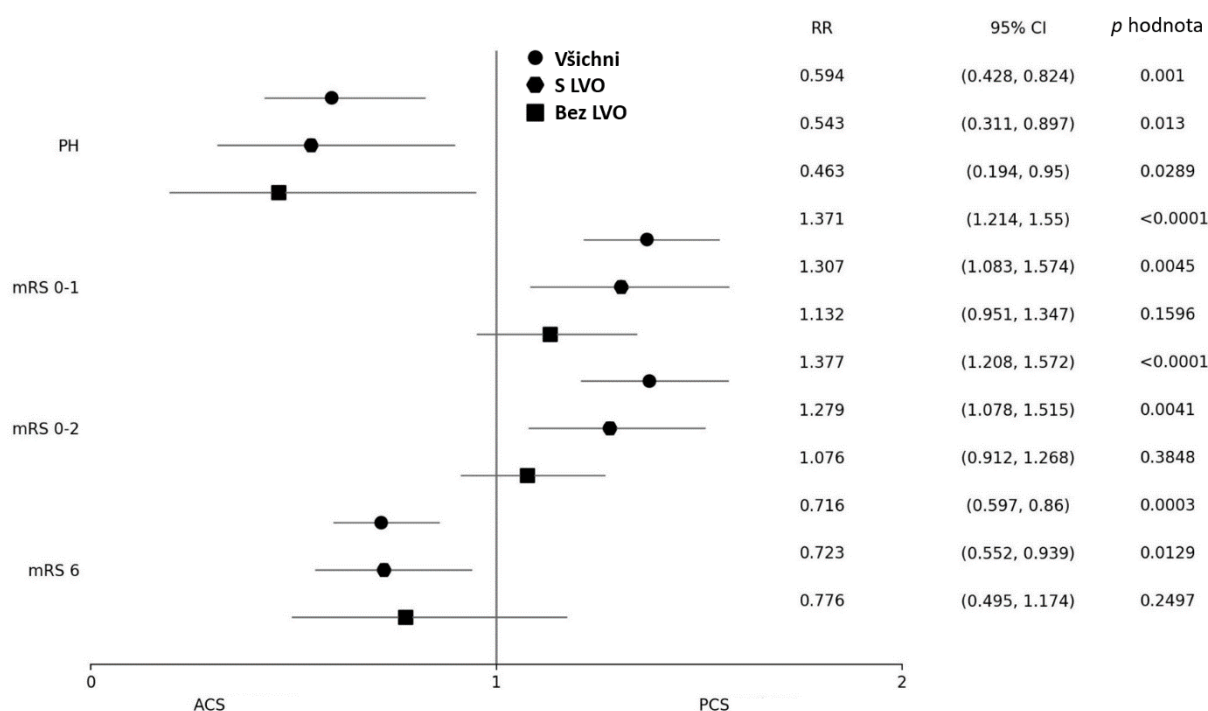
Tab. 1. Základní charakteristiky souboru

Sledované parametry	<i>n</i> počet observací	PCS skupina <i>n</i> = 1166 (11,4 %)	ACS skupina <i>n</i> = 9045 (88,6 %)	<i>p</i>
Demografické faktory				
Ženy; n (%)	10211	459 (39,4)	4151 (45,9)	< 0,001
Věk; roky, průměr (SD)	10199	67,1 (13,3)	70,7 (12,4)	< 0,001
Výskyt vaskulárních rizikových faktorů				
Arteriální hypertenze; n (%)	10043	821 (71,5)	6794 (76,4)	0,0003
Městnavé srdeční selhání; n (%)	10003	64 (5,6)	805 (9,1)	< 0,0001
Fibrilace síní; n (%)	10039	197 (17,2)	2000 (22,5)	< 0,0001
Diabetes mellitus; n (%)	10156	298 (25,6)	2623 (29,2)	0,012
Hyperlipidémie; n (%)	9925	398 (34,8)	3108 (35,4)	0,718
Obezita; n (%)	6197	236 (29,3)	1476 (27,4)	0,254
Kouření; n (%)	9393	213 (19,3)	1500 (18,1)	0,319
Anamnéza prodělaného iktu / TIA; n (%)	10118	207 (17,9)	1643 (18,3)	0,716
Farmakoterapie před iktem				
Antikoagulace; n (%)	9502	45 (4,1)	401 (4,8)	0,326
Protidestičkové léky; n (%)	10140	385 (33,1)	3518 (39,2)	< 0,001
Statiny; n (%)	9434	324 (27,9)	2574 (31,1)	0,029
Klinické parametry				
Vstupní NIHSS; medián (IQR)	9918	6 (4–9)	8 (5–14)	< 0,0001
Okluze velké cévy; n (%)	6164	423 (52,9)	2451 (45,7)	0,0002
Glukóza; mmol/L, průměr (SD)	9642	8,0 (2,9)	7,7 (2,8)	0,0001
Cholesterol; mmol/L, průměr (SD)	7016	4,9 (1,2)	4,8 (1,2)	0,172
SBP; mmHg, průměr (SD)	9941	158,0 (26,3)	159,4 (24,8)	0,103
DBP; mmHg, průměr (SD)	9941	85,6 (14,5)	86,1 (14,2)	0,291
I.v. antihypertenzní léčba před/během IVT; n (%)	9584	191 (17,4)	1461 (17,2)	0,899

ONT; min, průměr (SD)	9779	160,8 (76,3)	144,7 (60,9)	< 0,0001
DNT; min, průměr (SD)	10013	54,6 (37,2)	51,2 (32,3)	0,003
Farmakoterapie po iktu				
LMWH; n (%)	9113	644 (57,8)	4267 (53,3)	0,005
Antikoagulace; n (%)	8872	90 (8,1)	577 (7,4)	0,430
Protidestičkové léky; n (%)	9477	758 (65,2)	4989 (60,0)	0,0008

ACS – iktus v přední mozkové cirkulaci, DBP – diastolický krevní tlak, DNT – čas od příjezdu do nemocnice do aplikace bolusu IVT (door-to-needle time), IQR – mezikvartilové rozpětí, i.v. – intravenózní, IVT – intravenózní trombolýza, LMWH – nízkomolekulární heparin, *n* – počet, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, ONT – čas od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT (onset-to-needle time), PCS – iktus v zadní mozkové cirkulaci, SBP – systolický krevní tlak, SD – směrodatná odchylka, TIA – tranzitorní ischemická ataka

Primární a sekundární cílové ukazatele (PH a mRS) u pacientů s PCS a ACS (s LVO i bez LVO) jsou uvedeny na Obrázku 2 a v Tabulce 2. Pokud jde o výskyt ICH, do analýzy byli zahrnuti pouze pacienti s PH (308 pacientů s hemoragickým infarktem typu I a 208 s hemoragickým infarktem typu II bylo vyloučeno). PH byla zaznamenána významně méně často ve skupině PCS, včetně podskupin pacientů s LVO i bez LVO. U pacientů s PCS byla pravděpodobnost výskytu PH přibližně 1,6krát nižší v komparaci s ACS. Pacienti s PCS dosahovali významně lepší tříměsíční klinický výsledek a měli také nižší tříměsíční mortalitu. V rámci analýzy podskupin však toto platilo pouze pro pacienty s verifikovanou LVO, nikoli pro pacienty bez LVO.



Obr. 2. Primární a sekundární endpointy

ACS – iktus v přední mozkové cirkulaci, CI – interval spolehlivosti, LVO – okluze velké cévy, mRS – modifikovaná Rankinova škála, OR – poměr šancí, PCS – iktus v zadní mozkové cirkulaci, PH – parenchymový hematom

Tab. 2. Primární a sekundární endpointy

Sledované parametry	<i>n</i> počet pozorování	PCS všichni	ACS všichni	<i>p</i>	<i>n</i> počet pozorování	PCS s LVO	ACS s LVO	<i>p</i>	PCS bez LVO	ACS bez LVO	<i>p</i>
n (%)		1166 (11,4)	9045 (88,6)			423 (36,3)	2451 (27,1)	< 0,0001	377 (32,3)	2913 (32,2)	0,9498
PH	9695	40 (3,6)	505 (5,9)	0,001	5854	18 (4,4)	178 (7,8)	0,013	8 (2,2)	131 (4,7)	0,0289
mRS 0–1	10211	647 (55,5)	4307 (47,6)	< 0,0001	6164	208 (49,2)	922 (37,6)	0,0045	251 (66,6)	1713 (58,8)	0,1596
mRS 0–2	10211	815 (69,9)	5676 (62,8)	< 0,0001	6164	273 (64,5)	1237 (50,5)	0,0041	299 (79,3)	2148 (73,7)	0,3848
mRS 6	10211	145 (12,4)	1497 (16,6)	0,0003	6164	78 (18,4)	625 (25,5)	0,0129	27 (7,2)	269 (9,2)	0,2497

ACS – iktus v přední mozkové cirkulaci, LVO – okluze velké cévy, mRS – modifikovaná Rankinova škála, *n* – počet, PCS – iktus v zadní mozkové cirkulaci, PH – parenchymový hematom

Nakonec jsme se pokusili určit nezávislé prediktory výskytu PH, výborného a dobrého tříměsíčního klinického výsledku a mortality. Výsledky binární logistické regresní analýzy jsou znázorněny v Tabulce 3. Nebyla nalezena žádná spojitost mezi cévním teritoriem a sledovanými ukazateli klinického výsledku.

Tab. 3. Adjustované výsledky modelu binární logistické regrese – nezávislé prediktory intracerebrálních parenchymových hematomů a 90-denního klinického výsledku

Sledované parametry	OR	95% CI	<i>p</i>
Prediktory PH			
Věk	1,020	1,005–1,035	0,009
NIHSS	1,043	1,017–1,069	0,001
I.v. antihypertenzní léčba před/během IVT	1,729	1,216–2,459	0,002
Prediktory mRS 0–1			
Věk	0,968	0,962–0,974	< 0,0001
Anamnéza prodělaného iktu / TIA	0,723	0,612–0,855	< 0,0001
NIHSS	0,861	0,849–0,873	< 0,0001
Okluze velké cévy	0,660	0,578–0,754	< 0,0001
Hladina glukózy	0,937	0,915–0,959	< 0,0001
I.v. antihypertenzní léčba před/během IVT	0,581	0,482–0,700	< 0,0001
ONT	0,998	0,997–1,000	0,005
LMWH profylaxe hluboké žilní trombózy po iktu	0,834	0,732–0,950	0,006
Prediktory mRS 0–2			
Věk	0,950	0,943–0,957	< 0,0001
Fibrilace síní	0,770	0,640–0,926	0,006
NIHSS	0,858	0,846–0,870	< 0,0001
Okluze velké cévy	0,630	0,543–0,730	< 0,0001
Hladina glukózy	0,914	0,891–0,937	< 0,0001
I.v. antihypertenzní léčba před/během IVT	0,558	0,465–0,671	< 0,0001
ONT	0,998	0,996–0,999	< 0,0001
Prediktory mRS 6			
Ženské pohlaví	0,703	0,558–0,885	0,003
Věk	1,080	1,066–1,094	< 0,0001
Fibrilace síní	1,399	1,010–1,781	< 0,006
NIHSS	1,146	1,125–1,167	< 0,0001
Okluze velké cévy	2,057	1,624–2,605	< 0,0001
Hladina glukózy	1,115	1,077–1,156	< 0,0001
Hladina cholesterolu	0,852	0,770–0,942	0,002
I.v. antihypertenzní léčba před/během IVT	2,121	1,648–2,729	< 0,0001
ONT	1,004	1,002–1,005	< 0,0001

CI – interval spolehlivosti, i.v. – intravenózní, IVT – intravenózní trombolýza, LMWH – nízkomolekulární heparin, mRS – modifikovaná Rankinova škála, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, ONT – čas od vzniku příznaků do aplikace bolusu IVT (onset-to-needle time), OR – poměr šancí, PH – parenchymový hematom, TIA – tranzitorní ischemická ataka

Diskuze

Jedná se o první studii hodnotící bezpečnost IVT u PCS a ACS zvlášť v podskupinách pacientů s LVO i bez LVO a teprve o druhou studii hodnotící klinický výsledek u těchto pacientů [27].

V důsledku zaměření velkých trombolytických studií na ACS [23, 25, 28] jsou naše znalosti o potenciálních přínosech a rizicích IVT u pacientů s PCS omezené. Tato nerovnováha je dána především malým podílem PCS, širokou škálou anatomických struktur zásobovaných vertebrobasilárním systémem, které jsou asociovány s obrovskou rozmanitostí klinických příznaků, a v neposlední řadě opakovaně diskutovaným nedostatečným zastoupením symptomů PCS na škále NIHSS, což má za následek obecně nižší NIHSS skóre u pacientů s PCS ve srovnání s ACS [7, 13, 29–35]. PCS tedy zůstává v popředí zájmu cerebrovaskulárních specialistů. Doposud se bezpečnost a účinnost IVT u PCS zkoumaly v několika studiích. Většina z nich zahrnovala jen malý soubor pacientů, hodnotila ICH podle různých definic a klasifikací nebo se zabývala výhradně pacienty s okluzí AB [6, 7, 9, 12, 15, 36, 37].

V souladu s některými předchozími pozorováními byli naši pacienti s PCS ve srovnání s ACS mladší a častěji muži [6, 8, 27, 38], měli méně závažný vstupní neurologický deficit podle NIHSS [7, 8, 10, 12–14, 38, 39], byl u nich zaznamenán nižší výskyt fibrilace síní [6, 8–10, 15, 27, 38, 39], vyšší vstupní hladina glukózy v krvi [6, 8, 15] a delší ONT i DNT [8, 13]. Přítomnost dalších konvenčních rizikových faktorů iCMP, sledovaných klinických parametrů a užívaná medikace při přijetí nebo v době dimise se v obou skupinách napříč studii značně lišily včetně různé míry statistické významnosti.

ICH je považována za nejzávažnější komplikaci IVT u pacientů s akutní iCMP. Na rozdíl od několika analýz, které hodnotily SICH podle kritérií SITS-MOST, ECASS II nebo NINDS [7–9, 12, 13, 15, 40], jsme za hlavní cílový ukazatel v naší studii považovali jakékoli nepetechiální intraparenchymové krvácení. Výše uvedené definice SICH, opírající se o změnu hodnoty NIHSS, jsou do jisté míry závislé na subjektivním hodnocení lékaře. Kromě toho k progresi klinického stavu mohou vést i jiné příčiny než neurologické a v některých specifických situacích nemusí být neurostatus vůbec validně posouditelný (např. v důsledku sedace, kómatu nebo nutnosti endotracheální intubace). K posouzení závažnosti ICH je proto relevantnější zahrnout všechny radiologicky prokázané krvácivé komplikace po IVT. V této studii byl podíl PH nižší u pacientů s PCS, což je v souladu s údaji, které uvádějí Sung et al. [9], Dorňák et al. [6], Tong et al. [15] (ačkoli charakteristika PH v těchto pracích vycházela z radiologické ECASS klasifikace [23, 28] hemoragické transformace infarktu a nezahrnovala vzdálenou PH) a také s recentní prací Keselmana et al. [8]. Na rozdíl od posledně jmenované studie [8], která zahrnovala pouze pacienty s LVO prokázanou CT angiografií nebo

MR angiografií, jsme demonstrovali, že PH byla signifikantně méně častá ve skupině PCS, a to včetně podskupin pacientů s LVO i bez ní. V neposlední řadě byla PCS podle metaanalýzy provedené Leem et al. [41] spojena se sníženým rizikem všech typů ICH. Důvod dokumentovaného celkově nižšího výskytu ICH u PCS je v literatuře opakovaně diskutován a zůstává spíše hypotetický. V posledních letech však bylo navrženo několik teorií, které tento jev pomáhají vysvětlit. Za první, kolaterální zásobení v zadní cirkulaci může být lepší než v předním povodí [17]; bylo prokázáno, že pacienti s dobrými kolaterálami byli méně náchylní ke krvácivým komplikacím po akutní rekanalizační léčbě, a to jak po IVT, tak po endovaskulární intervenci [42, 43]. Za druhé, lepší kolaterální oběh pravděpodobně vede k pomalejšímu vývoji ireverzibilní ischémie a menšímu objemu infarktů u PCS, což může částečně souviset i s nižší frekvencí krvácení [41, 44, 45]. Za třetí, některé předchozí studie naznačily rozdílné histopatologické změny v mozkové tkáni po vzniku iCMP mezi oběma cirkulacemi s pravděpodobným opožděným narušením hematoencefalické bariéry u PCS, což může rovněž přispívat ke snížení rizika následného krvácení [16, 46].

Nicméně data dokumentující funkční výsledky se liší. Dřívější práce uváděly rozporuplné závěry ohledně skutečnosti, zda jsou klinické výsledky u PCS srovnatelné s ACS. Historicky byli pacienti s PCS považováni za pacienty s vysokou morbiditou a mortalitou [47, 48], ale studie z posledních let ukázaly opak. Většina autorů zjistila, že tříměsíční výsledek po IVT je u pacientů s PCS lepší nebo velmi podobný pacientům s ACS, včetně signifikantně častějšího dosažení výborného (55,7 vs. 41,6 % [15] a 45,2 vs. 37,5 % [8]) i dobrého výsledku (63,9 vs. 53,0 % [15], 61,3 vs. 49,4 % [8] a 93,8 vs. 70,2 % [14]). Tyto údaje odpovídají našim zjištěním. Další skupina studií nenašla statisticky významné rozdíly stran dosažení výborného či dobrého funkčního stavu po 3 měsících mezi oběma cirkulacemi [7, 10, 13, 37, 40] včetně mortality [8, 10, 12, 15, 37]. Naopak Kim et al. uvádějí významně vyšší šanci na horší výsledek (definovaný jako mRS 2–6) u „minor PCS“ se vstupní hodnotou NIHSS ≤ 4 ve srovnání s „minor ACS“ (poměr šancí [OR] 1,23) [27]. Tato práce je jedinou studií, která zahrnovala srovnání tříměsíčního výsledku u skupin pacientů s ACS a PCS podle přítomnosti nebo nepřítomnosti závažného onemocnění velkých cév, definovaného jako symptomatická stenóza $> 50\%$ nebo okluze relevantní tepny (ACI, ACM, AV a AB) zásobující ischemickou oblast. Do studie byli zařazeni výhradně pacienti s nízkým skóre NIHSS (≤ 4 v úvodu). Autoři prokázali, že pacienti s „minor PCS“ s onemocněním velkých cév zůstali po 3 měsících častěji postižení (mRS 2–6; OR 1,58) a závislí na druhé osobě (mRS 3–6; OR 1,36) ve srovnání s pacienty s „minor ACS“ se stenoticko-okluzivním postižením velké tepny [27]. Naši pacienti s PCS a LVO dosahovali významně lepší tříměsíční klinický výsledek a měli též nižší tříměsíční mortalitu než pacienti s ACS a LVO. Tyto rozdíly však nebyly zjištěny v našich podskupinách PCS a ACS bez LVO.

Přestože jsme nehodnotili etiologii iCMP, existují důkazy z jiných studií, které poukazují na to, že kardioembolizmus je častější u ACS [11, 27, 40, 49]. Na druhou stranu některé údaje naznačují, že ateroskleróza velkých tepen jako příčinný mechanismus iCMP je častější u PCS [27]. Analogii předpokládáme i v naší PCS skupině, čemuž nepřímo nasvědčuje frekventnější užívání protidestičkových léků po iktu u PCS ve srovnání s ACS, zatímco před příhodou byl tento poměr obrácený. Následná sekundární prevence pomocí protidestičkových léčiv by také mohla pozitivně zlepšit klinický výsledek snížením pravděpodobnosti recidivy iktu.

Znalost prediktorů ICH a klinického výsledku po IVT může být velmi užitečná, zejména v některých specifických situacích a hraničních případech vyžadujících terapeutické rozhodování. Z tohoto důvodu je následující problematika v literatuře často zmiňována [6, 10, 12, 37, 50–52]. Dorňák et al. identifikovali ACS jako významný prediktor velkého krvácení (PH1 + PH2 podle radiologické klasifikace ECASS [6, 23, 28]). Přestože ACS byla v této studii výrazně rizikovější stran výskytu PH, tříměsíční mortality a méně častého dosažení mRS 0–1 a 0–2, v provedené logistické regresní analýze nebyl identifikován vliv konkrétního povodí jako nezávislého rizikového faktoru pro sledované parametry. Sarikaya et al. navíc nezjistili žádnou souvislost ani mezi cévním teritoriem a mortalitou, ani mezi konkrétní cirkulací a výborným tříměsíčním klinickým výsledkem [12]. Podobné výsledky byly zaznamenány v práci Jalaliho et al., ve které arteriální povodí nebylo prediktorem outcome iCMP – nebyla zjištěna významná souvislost mezi ACS/PCS a mortalitou, výborným klinickým výsledkem, funkční nezávislostí ani ICH [53].

Silnou stránkou naší studie je velký soubor pacientů s dostatečným množstvím PCS i PH použitých pro analýzu. Nedostatečný počet byl často problémem, který komplikoval aplikaci binárních logistických regresních modelů v menších sériích s malými soubory pacientů. Další silnou stránkou je multicentrický charakter studie se sběrem dat po dobu více než 10 let, relativně vysoký počet analyzovaných proměnných, včetně přítomnosti LVO a celostátně reprezentativní vzorek populace. Přestože bylo v nedávné době publikováno několik rozsáhlých metaanalýz zabývajících se podobnou tematikou [8, 41], jedná se o největší studii založenou na datech z registru, která srovnává bezpečnost a klinické výsledky po IVT mezi PCS a ACS, čímž převyšuje většinu předchozích prací.

Limitace této studie vyplývají především ze skutečnosti, že vychází u údajů, které do registru poskytlo více center na dobrovolné bázi. Není tedy zaručeno, že do databáze byly vloženy všechny údaje o všech iCMP, a není možné zjistit, kolik pacientů a z jakých důvodů nebylo do databáze nahlášeno nebo proč chybí jednotlivé proměnné. Data bohužel chyběla i v případě některých důležitých klinických parametrů, a z tohoto důvodu jsme nemohli posoudit míru SICH podle definic SITS-MOST, ECASS II a NINDS. Přesto jsme při analýze dat z let 2004 až 2018 zaznamenali v čase

jasný trend snižování počtu chybějících hodnot. Je nepochybné, že registry jako je SITS, nám poskytují cenné údaje a jsou nezbytné pro kritické hodnocení kvality péče o pacienty s iCMP. Krom toho mohou být datové soubory zdrojem systematické chyby, což nemůžeme vyloučit. Retrospektivní, observační, nerandomizovaný design studie je dalším omezením, stejně jako absence údajů o etnické příslušnosti, ačkoli naprostá většina obyvatel České republiky je bílé rasy.

Závěr

Tato rozsáhlá analýza SITS registru ukázala, že PCS byly asociovány s nižším rizikem ICH a u pacientů s LVO také s častějším dosažením výborného a dobrého tříměsíčního outcome a s nižší mortalitou v komparaci s ACS. Potvrdili jsme, že IVT u PCS je bezpečná a účinná.

Literatura

1. Neumann J, Šaňák D, Tomek A, et al. Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2021. *Cesk Slov Neurol N* 2021;84/117:291-9.
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-e418.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
4. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-703.
5. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019;380:1795-803.
6. Dornák T, Král M, Hazlinger M, et al. Posterior vs. anterior circulation infarction: demography, outcomes, and frequency of hemorrhage after thrombolysis. *Int J Stroke* 2015;10:1224-8.
7. Förster A, Gass A, Kern R, Griebel M, Hennerici MG, Szabo K. Thrombolysis in posterior circulation stroke: stroke subtypes and patterns, complications and outcome. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:349-53.
8. Keselman B, Gdovinová Z, Jatuzis D, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke Registry and meta-analysis. *Stroke* 2020;51:876-82.
9. Sung SF, Chen CH, Chen YW, Tseng MC, Shen HC, Lin HJ. Predicting symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis: stroke territory as a potential pitfall. *J Neurol Sci* 2013;335:96-100.
10. De Marchis GM, Kohler A, Renz N, et al. Posterior versus anterior circulation strokes: comparison of clinical, radiological and outcome characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:33-7.
11. Nair SS, Sylaja PN, Pandian J, et al. Impact of revascularization therapies on outcome of posterior circulation ischemic stroke: the Indo-US stroke project. *J Neurol Sci* 2021;427:117499.
12. Sarikaya H, Arnold M, Engelter ST, et al. Outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke. *Stroke* 2011;42:2498-502.

13. Sarraj A, Medrek S, Albright K, et al. Posterior circulation stroke is associated with prolonged door-to-needle time. *Int J Stroke* 2015;10:672-8.
14. Taha NA, El Khawas H, Tork MA, Roushdy TM. Intravenous thrombolysis outcome in posterior vs anterior circulation stroke in a tertiary stroke center in Egypt. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2021;57:73.
15. Tong X, Liao X, Pan Y, et al. Intravenous thrombolysis is more safe and effective for posterior circulation stroke: data from the Thrombolysis Implementation and Monitor of Acute Ischemic Stroke in China (TIMS-China). *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3848.
16. Lee M, Saver JL, Alger JR, et al. Blood-brain barrier permeability derangements in posterior circulation ischemic stroke: frequency and relation to hemorrhagic transformation. *J Neurol Sci* 2012;313:142-6.
17. Menon BK, O'Brien B, Bivard A, et al. Assessment of leptomeningeal collaterals using dynamic CT angiography in patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:365-71.
18. Neumann J, Tomek A, Školoudík D, et al. Doporučený postup pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2014. *Cesk Slov Neurol N* 2014;77/110:381-5.
19. Škoda O, Herzig R, Mikulík R, et al. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a s tranzitorní ischemickou atakou – verze 2016. *Cesk Slov Neurol N* 2016;79/112:351-63.
20. Školoudík D, Bar M, Mikulík R, et al.; Pracovní skupina Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS J.E.P. Standard pro podání systémové trombolýzy pacientům s akutním mozkovým infarktem. *Neurol pro praxi* 2006;1:53-6.
21. SITS. Available online: <https://db.sitsinternational.org/>
22. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 1997;28:307-10.
23. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-51.
24. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-82.
25. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.

26. Hong KS, Saver JL. Quantifying the value of stroke disability outcomes: WHO global burden of disease project disability weights for each level of the modified Rankin Scale. *Stroke* 2009; 40:3828-33.
27. Kim JT, Park MS, Choi KH, et al. Clinical outcomes of posterior versus anterior circulation infarction with low National Institutes of Health Stroke Scale scores. *Stroke* 2017;48:55-62.
28. 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;274:1017-25.
29. Inoa V, Aron AW, Staff I, Fortunato G, Sansing LH. Lower NIH stroke scale scores are required to accurately predict a good prognosis in posterior circulation stroke. *Cerebrovasc Dis* 2014;37: 251-5.
30. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006;5:603-12.
31. Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, et al. Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke. *Ann Emerg Med* 2011;57:42-5.
32. Sato S, Toyoda K, Uehara T, et al. Baseline NIH Stroke Scale score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology* 2008;70:2371-7.
33. Schneck MJ. Current stroke scales may be partly responsible for worse outcomes in posterior circulation stroke. *Stroke* 2018;49:2565-6.
34. Sommer P, Seyfang L, Posekany A, et al. Prehospital and intra-hospital time delays in posterior circulation stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *J Neurol* 2017;264:131-8.
35. Halúsková S, Herzig R, Krajíčková D, et al. Acute management should be optimized in patients with less specific stroke symptoms: Findings from a retrospective observational study. *J Clin Med* 2021;10:1143.
36. Dornak T, Herzig R, Sanak D, Skoloudik D. Management of acute basilar artery occlusion: should any treatment strategy prevail? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158:528-34.
37. Zhu X, Wang N, Lin H, et al. Safety and efficacy of intravenous thrombolytic therapy in patients with acute posterior circulation stroke: a single-center study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:104537.
38. Sand KM, Næss H, Nilsen RM, Thomassen L, Hoff JM. Less thrombolysis in posterior circulation infarction – a necessary evil?. *Acta Neurol Scand* 2017;135:546-52.
39. Handelsmann H, Herzog L, Kulcsar Z, Luft AR, Wegener S. Predictors for affected stroke territory and outcome of acute stroke treatments are different for posterior versus anterior circulation stroke. *Sci Rep* 2021;11:10544.

40. Zürcher E, Richoz B, Faouzi M, Michel P. Differences in ischemic anterior and posterior circulation strokes: a clinico-radiological and outcome analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:710-18.
41. Lee SH, Han JH, Jung I, Jung JM. Do thrombolysis outcomes differ between anterior circulation stroke and posterior circulation stroke? A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2020;15:849-57.
42. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:2235-9.
43. Chuang Y-M, Chan L, Lai Y-J, et al. Configuration of the circle of Willis is associated with less symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *J Crit Care* 2013;28:166-72.
44. Lindgren A, Norrving B, Rudling O, Johansson BB. Comparison of clinical and neuroradiological findings in first-ever stroke. A population-based study. *Stroke* 1994;25:1371-7.
45. Singer OC, Humpich MC, Fiehler J, et al. Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008;63:52-60.
46. Bang OY, Saver JL, Alger JR, et al. Patterns and predictors of blood-brain barrier permeability derangements in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:454-61.
47. Jones HR Jr, Millikan CH, Sandok BA. Temporal profile (clinical course) of acute vertebrobasilar system cerebral infarction. *Stroke* 1980;11:173-7.
48. McDowell FH, Potes J, Groch S. The natural history of internal carotid and vertebral-basilar artery occlusion. *Neurology* 1961;11:153-7.
49. Frid P, Drake M, Giese AK, et al. Detailed phenotyping of posterior vs. anterior circulation ischemic stroke: a multi-center MRI study. *J Neurol* 2020;267:649-58.
50. Dorňák T, Král M, Sedláčková Z, et al. Predictors for intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis in posterior circulation stroke. *Transl Stroke Res* 2018;9:582-8.
51. Lin SF, Chen CI, Hu HH, Bai CH. Predicting functional outcomes of posterior circulation acute ischemic stroke in first 36 h of stroke onset. *J Neurol* 2018;265:926-32.
52. Liu M, Pan Y, Zhou L, Wang Y. Predictors of post-thrombolysis symptomatic intracranial hemorrhage in Chinese patients with acute ischemic stroke. *PLoS One* 2017;12:e0184646.
53. Jalali H, Sadeghi Hokmabadi E, Ghoreishi A, et al. Outcome predictors in anterior and posterior ischemic strokes: A study based on the Iranian SITS registry. *Sci Rep* 2023;13:1231.

5. SOUHRN POZNATKŮ DISERTAČNÍ PRÁCE

Obsahem disertační práce jsou tři originální články, které se zabývají různými aspekty rekanalizační léčby akutní iCMP.

První práce hodnotila souvislost mezi iniciální klinickou manifestací akutní iCMP a dosaženými časovými intervaly rekanalizační léčby (IVT a/nebo EVT). Potvrdili jsme, že symptomy iktu skutečně ovlivňují časový průběh léčby jak v přednemocniční, tak v nemocniční fázi. U pacientů s méně specifickými úvodními příznaky iCMP asociovanými s PCS, byla léčba zahájena o něco později než u iktů s lépe definovanými klinickými symptomy, provázejícími především ACS.

Druhá práce analyzovala závislost 90denního výsledného klinického stavu na úvodních symptomech iCMP u pacientů léčených IVT a/nebo EVT. V obou skupinách byly věk a vstupní hodnota NIHSS identifikovány jako nezávislé negativní prediktory pro dosažení 90denního dobrého výsledného klinického stavu ($mRS \leq 2$) a jako nezávislé pozitivní prediktory 90denní mortality. Přítomnost symptomu paréza končetin byla identifikována jako další nezávislý negativní prediktor pro $mRS \leq 2$ po 90 dnech ve skupině léčené IVT a úspěšná rekanalizace (TICI 2b/3) jako nezávislý pozitivní prediktor dobrého funkčního výsledku u pacientů léčených EVT (\pm IVT). Ani dosažení příznivého 90denního outcomu, ani 90denní mortalita nebyly v našem souboru významně ovlivněny dosaženými rekanalizačními časy, a to jak ve skupině léčené IVT, tak i EVT (\pm IVT).

Třetí původní práce byla zaměřena na zhodnocení výskytu PH a posouzení 90denního klinického výsledku po IVT u pacientů s PCS a ACS. Rozsáhlá analýza dat z registru SITS prokázala u PCS signifikantně nižší riziko PH, a to jak u pacientů s LVO, tak bez LVO – u pacientů s PCS byla pravděpodobnost výskytu PH přibližně 1,6krát nižší v komparaci s ACS. Pacienti s PCS a současně LVO dosahovali častěji vynikající (mRS 0–1) a dobrý (mRS 0–2) klinický výsledek a měli nižší 90denní mortalitu. V aplikovaném modelu binární logistické regrese však nebyl identifikován vliv konkrétního povodí jako nezávislého rizikového faktoru pro sledované parametry, tj. ukazatele klinického výsledku, přestože ACS byla v této studii výrazně rizikovější stran výskytu PH, 90denní mortality i méně častého dosažení výborného a dobrého funkčního výsledku po 90 dnech.

6. POUŽITÁ LITERATURA

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
2. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* 2010;9:866-74.
3. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002;347:1713-6.
4. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-18.
5. Almekhlafi MA, Mishra S, Desai JA, et al. Not all "successful" angiographic reperfusion patients are an equal validation of a modified TICI scoring system. *Interv Neuroradiol* 2014;20:21-7.
6. Ambler Z, Bauer J, Kadaňka Z. Cévní onemocnění CNS. In: Bednařík J, Ambler Z, Růžička E a kol. *Klinická neurologie, část speciální I*. Praha: Triton, 2010:1-125.
7. Ansari J, Triay R, Kandregula S, Adeeb N, Cuellar H, Sharma P. Endovascular intervention in acute ischemic stroke: history and evolution. *Biomedicines* 2022;10:418.
8. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688-97.
9. Bageac DV, Gershon BS, De Leacy RA. The evolution of devices and techniques in endovascular stroke therapy. In: Dehkharghani S. *Stroke*. Brisbane (AU): Exon Publications, 2021:149-70.
10. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-20.
11. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021;6:I-LXII.
12. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
13. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010;41:2254-8.
14. Bivard A, Lin L, Parsons MW. Review of stroke thrombolytics. *J Stroke* 2013;15:90-8.

15. Bluhmki E, Danays T, Biegert G, Hacke W, Lees KR. Alteplase for acute ischemic stroke in patients aged >80 years: pooled analyses of individual patient data. *Stroke* 2020;51:2322-31.
16. Bose A, Henkes H, Alfke K, et al. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1409-13.
17. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903.
18. Burgos AM, Saver JL. Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke: meta-analysis of 5 randomized trials. *Stroke* 2019;50:2156-62.
19. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18.
20. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4·5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019;394:139-47.
21. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018;378:1573-82.
22. Chimowitz MI. Game changer for endovascular treatment of acute ischemic stroke?. *J Neurointerv Surg* 2014;6:252-3.
23. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904-13.
24. Collen D, Lijnen HR. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood* 1991;78:3114-24.
25. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. The definition of stroke. *J R Soc Med* 2017;110:9-12.
26. 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. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke* 1998;29:4-11.
27. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40:2276-93.

28. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2014;72:309-16.
29. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-35.
30. Fanous AA, Siddiqui AH. Mechanical thrombectomy: stent retrievers vs. aspiration catheters. *Cor et Vasa* 2016;58:e193-e203.
31. Felten RP, Ogden NR, Peña C, Provost MC, Schlosser MJ, Witten CM. The Food and Drug Administration medical device review process: clearance of a clot retriever for use in ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:404-6.
32. Fibrinolysis. (Accessed August 24, 2022, at <https://www.wikidoc.org/index.php/Fibrinolysis>)
33. Flint AC, Avins AL, Eaton A, et al. Risk of distal embolization from tPA (tissue-type plasminogen activator) administration prior to endovascular stroke treatment. *Stroke* 2020; 51:2697-704.
34. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-11.
35. Girdhar G, Epstein E, Nguyen K, et al. Longer 6-mm diameter stent retrievers are effective for achieving higher first pass success with fibrin-rich clots. *Interv Neurol* 2020;8:187-95.
36. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-30.
37. Gralla J, Brekenfeld C, Mordasini P, Schroth G. Mechanical thrombolysis and stenting in acute ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:280-5.
38. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363: 768-74.
39. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
40. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-51.
41. Herzig R. Patogeneze a etiologie. In: Herzig R. *Ischemické cévní mozkové příhody. Průvodce ošetřujícího lékaře*. Praha: Maxdorf, 2013:15-19.

42. Idiculla PS, Gurala D, Palanisamy M, Vijayakumar R, Dhandapani S, Nagarajan E. Cerebral venous thrombosis: a comprehensive review. *Eur Neurol* 2020;83:369-79.
43. Jahan R, Saver JL, Schwamm LH, et al. Association between time to treatment with endovascular reperfusion therapy and outcomes in patients with acute ischemic stroke treated in clinical practice. *JAMA* 2019;322:252-63.
44. Janský P. Fibrinolytická léčba. *Remedia* 2003;13:121-5.
45. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-306.
46. Kaesmacher J, Bellwald S, Dobrocky T, et al. Safety and efficacy of intra-arterial urokinase after failed, unsuccessful, or incomplete mechanical thrombectomy in anterior circulation large-vessel occlusion stroke. *JAMA Neurol* 2020;77:318-26.
47. Katsanos AH, Safouris A, Sarraj A, et al. Intravenous thrombolysis with tenecteplase in patients with large vessel occlusions: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2021;52:308-12.
48. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-23.
49. Kumar Gg S, Nagesh CP. Acute ischemic stroke: a review of imaging, patient selection, and management in the endovascular era. Part II: patient selection, endovascular thrombectomy, and postprocedure management. *J Clin Interv Radiol* 2018;02:169-83.
50. Lack CH. Staphylokinase; an activator of plasma protease. *Nature* 1948;161:559.
51. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:443-52.
52. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 2017;16:781-8.
53. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019;380:1795-803.
54. Macfarlane RG, Pilling J. Fibrinolytic activity of normal urine. *Nature* 1947;159:779.
55. Mair G, von Kummer R, Adami A, et al. Arterial obstruction on computed tomographic or magnetic resonance angiography and response to intravenous thrombolytics in ischemic stroke. *Stroke* 2017;48:353-60.

56. Matsumaru Y, Ishikawa E, Yamamoto T, Matsumura A. Recent trends in neuro-endovascular treatment for acute ischemic stroke, cerebral aneurysms, carotid stenosis, and brain arteriovenous malformations. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2017;57:253-60.
57. Medcalf RL, Keragala CB. The fibrinolytic system: mysteries and opportunities. *Hemasphere* 2021;5:e570.
58. Menon BK, Al-Ajlan FS, Najm M, et al. Association of clinical, imaging, and thrombus characteristics with recanalization of visible intracranial occlusion in patients with acute ischemic stroke. *JAMA* 2018;320:1017-26.
59. Mueller L, Pult F, Meisterernst J, et al. Impact of intravenous thrombolysis on recanalization rates in patients with stroke treated with bridging therapy. *Eur J Neurol* 2017;24:1016-21.
60. Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study Group, Hommel M, Cornu C, Boutitie F, Boissel JP. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-50.
61. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
62. Neumann J, Šaňák D, Tomek A, et al. Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2021. *Cesk Slov Neurol N* 2021;84/117:291-9.
63. Nikitin D, Choi S, Mican J, et al. Development and testing of thrombolytics in stroke. *J Stroke* 2021;23:12-36.
64. Nogueira RG, Gupta R, Dávalos A. IMS-III and SYNTHESIS expansion trials of endovascular therapy in acute ischemic stroke: how can we improve? *Stroke* 2013;44:3272–4.
65. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
66. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012;380:1231-40.
67. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-9.
68. Ornello R, Degan D, Tiseo C, et al. Distribution and temporal trends from 1993 to 2015 of ischemic stroke subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2018;49:814-19.
69. Pan Y, Shi G. Silver jubilee of stroke thrombolysis with alteplase: evolution of the therapeutic window. *Front Neurol* 2021;12:593887.

70. Peisker T, Chýlová M, Škoda O, Štětkářová I. Cerebrovaskulární onemocnění. In: Štětkářová I a kol. Moderní farmakoterapie v neurologii, 3. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf s. r. o., 2021:18-47.
71. Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, et al. Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in E. coli. *Nature* 1983;301:214-21.
72. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761-8.
73. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-e418.
74. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial--Italy (MAST-I) Group. *Lancet* 1995;346:1509-14.
75. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingle R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;42:1775-7.
76. Rijken DC, Collen D. Purification and characterization of the plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture. *J Biol Chem* 1981;256:7035-41.
77. Röther J, Ford GA, Thijs VN. Thrombolytics in acute ischaemic stroke: historical perspective and future opportunities. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:313-9.
78. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-89.
79. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology* 2021;97(20 suppl 2):S6-S16.
80. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-95.
81. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-88.
82. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:1241-9.

83. Sedova P, Brown RD, Zvolsky M, et al. Incidence of hospitalized stroke in the Czech republic: The National Registry of Hospitalized Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:979-86.
84. Seners P, Turc G, Maier B, Mas JL, Oppenheim C, Baron JC. Incidence and predictors of early recanalization after intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2016;47:2409-12.
85. Shrivastava S, Cam A, Slee E. A novel device for the revascularization in acute ischemic stroke patients. *Interv Neuroradiol* 2010;16:306-8.
86. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-8.
87. Sussman BJ, Fitch TS. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. *J Am Med Assoc* 1958;167:1705-9.
88. Šaňák D, Mikulík R, Tomek A, et al. Doporučení pro mechanickou trombektomii akutního mozkového infarktu – verze 2019. *Cesk Slov Neurol N* 2019;82/115:700-5.
89. Škorňa M, Neumann J, Peška S, Mikulík R. Management tranzitorní ischemické ataky a minor stroke. *Cesk Slov Neurol N* 2016;79/112:178-87.
90. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2020;396:1574-84.
91. Tillett WS, Johnson AJ, McCarty WR. The intravenous infusion of the streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients. *J Clin Invest* 1955;34:169-85.
92. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malhotra K, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in the unwitnessed or extended therapeutic time window. *Neurology* 2020;94:e1241-e1248.
93. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, et al. Successful reperfusion with intravenous thrombolysis preceding mechanical thrombectomy in large-vessel occlusions. *Stroke* 2018;49:232-5.
94. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J* 2019;4:6-12.
95. Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393:998-1008.
96. ÚZIS ČR. Hospitalizovaní v nemocnicích ČR 2019. Praha: ÚZIS ČR, 2019.
97. ÚZIS ČR. Zemřelí 2020. Praha: ÚZIS ČR, 2021.

98. Van de Werf F, Bergmann SR, Fox KA, et al. Coronary thrombolysis with intravenously administered human tissue-type plasminogen activator produced by recombinant DNA technology. *Circulation* 1984;69:605-10.
99. Van de Werf FJ. The ideal fibrinolytic: can drug design improve clinical results?. *Eur Heart J* 1999;20:1452-8.
100. van Hinsbergh VW, Kooistra T, Emeis JJ, Koolwijk P. Regulation of plasminogen activator production by endothelial cells: role in fibrinolysis and local proteolysis. *Int J Radiat Biol* 1991;60:261-72.
101. Vidale S, Romoli M, Consoli D, Agostoni EC. Bridging versus direct mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a subgroup pooled meta-analysis for time of intervention, eligibility, and study design. *Cerebrovasc Dis* 2020;49:223-32.
102. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-e596.
103. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-9.
104. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-82.
105. Wang Y, Wu X, Zhu C, Mossa-Basha M, Malhotra A. Bridging thrombolysis achieved better outcomes than direct thrombectomy after large vessel occlusion: an updated meta-analysis. *Stroke* 2021;52:356-65.
106. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S, et al. Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy. *Stroke* 2013;44:2509-12.
107. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke* 2013;44:2650-63.
108. Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983;4:401-4.

7. ZÁVĚRY PRO KLINICKOU PRAXI

Výsledky jedné z našich studií potvrdily, že symptomy iktu ovlivňují časový průběh rekanalizační léčby jak v přednemocniční, tak i nemocniční fázi. Naše zjištění v konečném důsledku reflektují reálnou klinickou praxi – stále dochází k nedostatečnému rozpoznání především příznaků PCS, což představuje závažný problém v oblasti urgentní medicíny. Pacienti s PCS jsou chybně diagnostikováni více než dvakrát častěji než pacienti s ACS. Nesprávně diagnostikováni pacienti dosahují evidentně horších celkových výsledků, jelikož jsou vystaveni riziku recidivy CMP, které by bylo možné předejít správně vedenou sekundární prevencí či terapií základní vaskulární patologie. Navíc u nemocných s nerozpoznaným iktem ze zadní cirkulace existuje riziko závažných komplikací, zejména pak rozvoje edému v zadní jámě, který může být fatální. Problematika PCS je však komplexní, a kromě pestré škály častých, méně specifických prezentujících symptomů, diagnostický proces ztěžuje jak insuficientní zastoupení jednotlivých příznaků PCS v přednemocničních testech i v rutinně používané škále NIHSS, tak i nízká senzitivita nekontrastní CT mozku jako modality první volby pro časnou detekci kmenové ischemie. Všechny tyto faktory mohou přispívat ke zpoždění, v horším případě k nerozpoznání iktu ve vertebrobazilárním povodí. Řešení tohoto problému představuje dlouhodobou záležitost s vytrvalým hledáním efektivnějších cest a způsobů s cílem promptního stanovení správné diagnózy (kampaně v médiích seznamující širokou veřejnost i s méně obvyklými příznaky CMP, vzdělávání zdravotníků, záchranářů a personálu oddělení urgentního příjmu, odstranění nedostatků nástrojů preklinického screeningu iktu s praktickým rozšířením hodnotících škál o symptomy PCS, určité změny logistiky v péči o pacienty s akutní CMP, ...).

O korelaci jednotlivých iniciálních symptomů akutní iCMP a klinického výsledku pacientů podstupujících rekanalizační léčbu je dosud známo jen málo. Ve druhé práci jsme identifikovali přítomnost parézy končetin jako nezávislý negativní prediktor dosažení dobrého 90denního klinického výsledku (ve skupině pacientů léčených samotnou IVT) a přítomnost řečové poruchy jako nezávislý negativní prediktor 90denní mortality (ve skupině nemocných léčených EVT s či bez IVT). Naprostá většina publikovaných analýz se v rámci zkoumání prognostických faktorů funkčního výsledku po CMP zaměřuje mimo jiné na vstupní tíži neurologického deficitu, vyjádřenou pomocí škály NIHSS. Souvislost úvodních klinických příznaků zahrnutých v hodnotě NIHSS s výsledným klinickým stavem tak zůstává nadále kontroverzní. I když patří oba uvedené symptomy – náhle vzniklá končetinová paréza i porucha řeči – mezi „nejznámější příznaky CMP“, které jsou relativně dobře objektivně posouditelné také laickou veřejností a které bývají spojeny s kratšími časy do zahájení rekanalizační léčby, jejich asociace s výsledným klinickým stavem

po iktu si zaslouží být předmětem dalšího výzkumu. Naše výsledky sice prokázaly, že klinický výsledek byl ovlivněn iniciačními symptomy iCMP, avšak vzhledem k absenci relevantních statistických dat a podobných studií, jako je ta naše, nelze říci, že lepší prognózu budou mít pacienti bez parézy končetin či nemocní s poruchou řeči v době léčby.

Ve třetí klinické studii jsme na velkém souboru pacientů potvrdili, že IVT u PCS je bezpečná a účinná. PCS má oproti ACS určitá specifika a žádná randomizovaná kontrolovaná studie, hodnotící bezpečnost a účinnost IVT pouze v zadní mozkové cirkulaci, nebyla dosud provedena. Přístup k indikaci IVT u PCS byl dlouho poněkud opatrný, jistě i vlivem dřívějších prací, na základě kterých byli pacienti s PCS považováni za pacienty s vysokou morbiditou a mortalitou. Ještě v roce 2017 byla míra podávání IVT poloviční u nemocných s PCS ve srovnání s ACS. Přesto údaje z recentní studie rakouských autorů, jejímž cílem bylo posoudit časové trendy a potenciální budoucí vývoj léčby pomocí IVT u pacientů s akutní iCMP, jsou optimističtější – byl pozorován výrazný nárůst v aplikaci IVT v čase u pacientů s PCS (jen 3,6 % v roce 2006; 11,5 % v roce 2010 a 15,9 % v roce 2018). I když se v našem případě jedná o první práci hodnotící bezpečnost IVT u PCS a ACS zvláště v podskupinách pacientů s LVO a bez LVO a teprve o druhou studii hodnotící klinický výsledek u těchto pacientů, studie má několik limitací a při interpretaci výsledků je třeba zohlednit také délku sledované periody. Na počátku sledování byla MT pouze experimentální metodou. Za dalších 14 let prošla endovaskulární terapie rozsáhlým vývojem, nejvyšší stupeň evidence získala v roce 2015 a dnes je již standardní léčbou pacientů s akutní iCMP v důsledku LVO. I navzdory určité systematické chybě v selekci pacientů pro analýzu (vyloučení nemocných podstupujících MT) bude naše studie, doufejme, dalším relevantním a spolehlivým příspěvkem v cerebrovaskulární oblasti a výzkumné sféře podporující širší využití IVT u pacientů s PCS v každodenní klinické praxi.

Jméno a podpis školitele: prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D.

.....

Jméno a podpis studenta: MUDr. Simona Halúsková

.....