

Moderní léčba akutních iktů: příklad multidisciplinární spolupráce

Petr Widimský¹, Boris Kožnar², Ivana Štětkařová³

¹ Kardiolog Kardiocentra 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha, vedoucí lékař prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC, FACC

² Radiolog Kardiocentra 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha, vedoucí lékař prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC, FACC

³ Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha, přednostka doc. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc.

Souhrn

Akutní iktus je častou příčinou mortality a invalidity. Skepse k léčeným možnostem přetrvává jak mezi lékaři, tak mezi laickou veřejností. Nicméně výsledky moderní reperfuzní léčby pacientů postižených akutním iktem se zlepšily – alespoň u těch, kteří se dostaví časně po projevení se symptomu. Tento článek představuje multidisciplinární přístup ke zvládání akutního iktu – spolupráci neurologů, kardiologů a radiologů. Pojednává se o obou strategiích reperfuze: katetrizační trombektomii i trombolýze.

Klíčová slova: akutní iktus – katetrizační trombektomie – multidisciplinární přístup – reperfuzní léčba – trombolýza

Modern treatment of acute ischemic stroke

Summary

Acute ischemic stroke is a frequent cause of death and disability. Therapeutic scepticism persists both among doctors and lay people. However, modern reperfusion therapy improved outcomes of acute stroke patients – at least of those presenting early after symptom onset. This review presents multidisciplinary approach to acute stroke – cooperation of neurologists, cardiologists and radiologists. Both reperfusion strategies are discussed: catheter-based thrombectomy and thrombolysis.

Key words: acute stroke – catheter based thrombectomy – multidisciplinary – reperfusion therapy – thrombolysis

Úvod: Jaké jsou pokroky v léčbě akutních iktů?

Mozkové cévní příhody (ikty, mrtvice) patří mezi nejčastější a nejobávanější onemocnění vůbec. I přes obrovský pokrok medicíny v mnoha oblastech zůstávají ikty nadále velkým problémem pacientů i lékařů. Vzhledem k omezeným možnostem léčby v jejich akutním stadiu panuje ve zdravotnické i laické veřejnosti určitý terapeutický nihilismus. V současné době je celosvětově léčba akutních iktů radikálnější a laická veřejnost i zdravotníci by měli k akutním iktům přistupovat koncepčně mnohem aktivněji.

Ikty se zpravidla dělí na **embolické** (kardioembolické nebo z proximálních částí tepen), **trombotické** (při stenóze karotidy nebo její hlavní větve), **lakunární** (z drobné mozkové tepny) a **hemodynamické** (ICHs s dysfunkcí LK, metabolické a hyperkoagulační stavy). Zastoupení ischemických iktů na principu kardioembolického se udává kolem 30 %, na podkladě aterotrombózy karotických tepen a jejich větví 15 %. Vhodnou skupinou k akutní rekanalizační léčbě jsou zejména trombotické a embolické ikty.

Dovolíme si náš léčebný optimizmus ilustrovat příběhem první pacientky, u které jsme provedli v naší ne-

mocnici direktní katetrizační trombektomii v roce 2012: 46letá dosud zdravá žena, matka 3 dětí ve školním věku, se doma před zraky opraváře ledniček náhle sesunula s těžkou poruchou hybnosti k zemi. Opravář pohotově zavolal zdravotnickou záchrannou službu. Lékař ZZS při příjezdu zjistil lehkou somnolenci, těžkou smíšenou afazii a velmi těžkou levostrannou hemiparézu. Telefonicky informoval neurologa (ve službě) naší nemocnice. Poté byla nemocná ZZS přivezena přes ambulanci neurologické kliniky na CT vyšetření mozku, které vyloučilo akutní krvácení, ale ukázalo hyperdenzní proužek v pravé a. cerebri media, který je radiologickou známkou akutní trombotické. Zároveň nebyly na CT patrné známky ischemie mozkové tkáně, které by vylučovaly akutní intervenční léčbu. Vstupní hodnota NIHSS (National Institutes of Health Stroke Score) činila 18 bodů (což odpovídá těžkému iktu). Přimo z CT byla nemocná převezena na katetrizační sál Kardiocentra, kde intervenční radiolog společně s intervenčním kardiologem potvrdili akutní trombotický uzávěr a. cerebri media dextra a následně pomocí speciálního trombektomického katétru (tzv. stent-retrieveru) vytáhli z tepny červený trombus o délce asi 2 cm. Během několika minut po vytažení

trombu a obnovení průtoku a. cerebri media nemocná otevřela oči a plynně sdělila ošetřujícímu personálu, že jí je zima. Za přibližně 30 min se jí vrátila hybnost končetin a za 2 hod již seděla na lůžku, dotazovala se ošetřujících lékařů, zda si může jít zítra zaplavat. Tento téměř zářačný průběh „vyléčení“ akutního iktu byl možný díky řadě okolností, z nichž jednou z nejdůležitějších bylo to, že nemocná byla za 90 min po začátku příznaků na katetrizačním sále a do 120 min od začátku iktu byla tepna průchodná [1]. Roli hraje také dobře fungující kolaterální řečiště, stav tepenného řečiště jako celku a charakter trombu, z něhož nedojde k dalším drobným embolizacím do drobných mozkových větví. Proto ne vždy má katetrizační intervence u akutních iktů takto fascinující výsledek.

Na našem pracovišti máme zatím příznivé výsledky, kdy ze 40 středně těžkých a těžkých iktů léčených intervencí na našem pracovišti mělo takto velmi dobré klinické výsledky 12 osob (tj. s téměř úplnou normalizací neurologických funkcí) a dalších 7 po zákroku začalo znovu chodit a zlepšení neurologického stavu jim umožnilo nezávislý život [2].

Trombolýza: Naděje pro nemocné s akutním iktem

Pozvolné zavedení trombolytické léčby iktů v posledních asi 10–15 letech zlepšilo osudy některých pacientů, ale podání trombolytika u akutního iktu znamená jednoznačný přínos (včetně snížení mortality), pokud je podána do 90 min od začátku iktu [3]. Trombolýza podaná mezi 90.–180. min nelepšuje přežívání nemocných, ale zvyšuje počet osob, kterým selepší některé neurologické funkce. Jsou práce, které uvádějí příznivý efekt trombolýzy i mezi 180.–270. min od vzniku iktu, ale názory na tento časový interval se různí. Řadě nemocných trombolýza podaná po uplynutí více než 3 hodin již neprospívá. Hlavní problémy trombolýzy jsou tyto:

- podání trombolytika dokáže obnovit průtok ucpanou velkou mozkovou tepnou pouze ve 20–25 % případů (o polovinu méně než při trombolytické léčbě infarktu myokardu)
- po podání trombolytika při iktu vede až v 6–8 % případů k závažnému intrakraniálnímu krvácení (jeho výskyt je asi 3krát častější než při trombolytické léčbě infarktu)

Trombolýza s následnou intervencí?

Řada pracovišť dnes kombinuje intravenózní trombolýzu s následnou katetrizační trombektomií (obdoba facilitované PCI v kardiologii). Žádná studie dosud neprokázala, že tento postup je lepší než prostá i.v. trombolýza. Může tomu tak být mimo jiné i proto, že čekáním na efekt trombolýzy se ztratí příliš mnoho času a při následné neurointervenci není co zachraňovat. Kombinace těchto léčebných postupů má smysl při splnění následujících podmínek:

- trombolýzu podat přímo v prostorách CT (okamžitě po potvrzení indikace)

- trombolýzu podat ihned, pokud katetrizační intervence nemůže z provozních důvodů začít dříve než za asi 45 min po CT
- okamžitě samostatně intervenovat i bez trombolýzy, pokud není časová prodleva

Podle našich zkušeností se přikláníme buď k samotné direktní katetrizační trombektomii (pokud může být zahájena do 30 min po CT), anebo k intravenózní trombolýze (pokud intervence není rychle dostupná).

Jak vyšetřovat pacienty s akutním iktem před rozhodnutím o léčebném postupu?

Současný přístup neurologů a radiologů spočívá v pečlivém vyšetření mozku pomocí CT angiografie (včetně vyšetření mozkové perfuze s výpočtem ASPECT skóre a dalších parametrů) nebo MR angiografie. Pokud na těchto zobrazeních nejsou známky akutní ischemie, je možné zvolit oba léčebné postupy. Je-li pacient ale mimo časové okno, nebo pokud jsou již minimální známky ischemie na zobrazovacích metodách patrné, je třeba doplnit specializované metody. Výhodou takového postupu je, že dokáže rozpoznat tzv. ischemickou penumbrou (polostín), tj. určit, zda je možné ještě zachránit mozkovou tkáň s probíhající ischemií rekanalizační léčbou, anebo zda rekanalizace již pouze zvýší riziko krvácení do malatického ložiska. Zásadní nevýhodou je časová ztráta [4,5]. M. Abelson to výstižně charakterizoval na kongresu EuroPCR 2013: „Nežli hasiči (= konzervativní neurologové a radiologové) dokončí přípravné práce k zásahu, dům (= ohrožená část mozku) již celý shořel“. Ve špičkových iktových centrech činí ztráta kvůli CT/MR vyšetření jen asi 15 min. V reálné praxi se zobrazovací postupy ztratí mnohem více času. V klinických studiích se časová ztráta v nemocnici do začátku intervence pohybuje kolem 90 min.

Progresivně uvažující iktoví specialisté považují za nejlepší minimalizované vyšetřovací schéma s nativním CT mozku k vyloučení krvácení nebo k vyloučení významných známek mozkové ischemie. Takto vzniklé zdržení by mělo být pouze několik minut. Zatím nebyly provedeny studie, které by zkoumaly význam této časové ztráty. Kardiologové se podle svých zkušeností s akutními infarkty myokardu domnívají, že by bylo možné provést okamžitě po vzniku těžkého hemisférického iktu pouze angiografii a v případě nálezu trombotického uzávěru velké tepny by se ihned provedla mechanická rekanalizace. Neurologové jednoznačně prosazují nativní CT, které by měl mít každý pacient s akutním iktem podobně jako každý infarkt má EKG. Je pravda, že velká část středně těžkých a těžkých ischemických iktů (NIHSS skóre > 12) je způsobena uzávěrem větší mozkové tepny, přičemž systémová trombolýza u těchto uzávěrů má úspěšnost < 30 % [6,7].

Přímá (direktní) katetrizační trombektomie pomocí stent-retrieverů

V roce 2013 vyšly v New England Journal of Medicine tři randomizované studie [8–10], které neprokázaly, že

by v léčbě akutního iktu byla katetrizační léčba lepší než prostá intravenózní trombolýza. Nicméně žádná z těchto studií nepoužívala direktní trombektomii jako hlavní katetrizační metodu. Ve všech těchto studiích byla tzv. „endovaskulární“ větev léčena velmi pestrými a nejednotnými postupy: od prostého intraarteriálního podání trombolýzy (což kardiologové opustili již před 25 lety jako neefektivní a zbytečně rizikový postup) přes kombinaci intraarteriální trombolýzy s primitivní rekanalizací tepny vodičem až po rekanalizaci z dnešního pohledu archaickým „Merci“ katétre. Moderní stent-retrievery byly použity jen u malého procenta nemocných z prostého důvodu: objevily se na trhu

později, až když se studie blížily ke svému závěru. Moderní katetrizační trombektomie pomocí stent-retrieverů (dostupných zhruba od roku 2009–2010) dokáže zrekanalizovat intrakraniální tepny v 80–90 % a vrátit neurologické funkce přibližně u 50–60 % nemocných léčených do 6 hod od začátku příznaků [11,12].

Na obr. 1 a 2 je zobrazena úspěšná kombinovaná intervence (stenting krkavice + trombektomie z a. cerebri media) u pacienta s těžkým ischemickým iktem na podkladě kritické stenózy vnitřní karotidy s nasedajícím trombem, jehož část embolizovala do a. cerebri media. Na obr. 3 je patrný extrahovaný trombus vedle stent-retrieveru.

Obr. 1. Vlevo je stav před intervencí: šipka ukazuje na exulcerovanou kritickou stenózu s trombem na vnitřní karotidě těsně nad bifurkací. Vpravo šipka ukazuje totéž místo po implantaci stentu.



Obr. 2. Vlevo je stav před intervencí: ovál ohraničuje avaskulární zónu navazující na krátký pahýl a. cerebri media. Vpravo je stav po trombektomii – ACM je široce průchodná a celá oblast má plně obnovené cévní zásobení.



Mají se v léčbě akutních iktů angažovat intervenční kardiologové?

Na toto téma se vedou ve světě v současnosti velké diskuse, a to zejména z obavy z konkurence dravých kardiologů. Je ale pravda, že podobně se mohou zapojit do akutní léčby iktů i jiní specialisté, kteří intervenční techniky na tepnách ovládají (např. cévní chirurgové). Zapojení kardiologů do intervenční léčby akutních iktů se nabízí z jednoduchého důvodu: v žádné zemi na světě není dostatek intervenčních radiologů, kteří by pokryli službami 24 hod denně, 7 dnů v týdnu potřeby celé populace. Naopak kardiologický servis na akutní PCI u infarktu myokardu je tímto způsobem rozvinutý v naprosté většině států Evropy, severní Ameriky, ale i dalších kontinentů. Na kurzu intervenční léčby akutních iktů v Londýně v roce 2012 bylo přítomno 80 % účastníků kardiologů a jen 20 % tvořili radiologové či neurologové. Z pohledu léčebného prospěchu pro nemocné s akutním iktem není otázkou, zda se v léčbě iktů mají kardiologové angažovat, ale jak se toto angažmá má zajistit, aby to bylo ku prospěchu nemocných. Samozřejmostí je řádný teoretický výcvik se studiem neurologické problematiky iktů i specifík intervenční neuroradiologie, ale také podrobný výcvik praktický. Zapojení kardiologů podporuje např.

Obr. 3. Tři fragmenty extrahovaného trombu z ACM (jeden z nich ještě lpí na stent-retrieveru).



neurochirurg a intervenční neuroradiolog L. N. Hopkins či první americký intervenční neurolog A. Abou-Chebl. První kardiologická pracoviště, která se na léčbě akutních iktů podílejí, jsou v Jihoafrické republice (Dr. M. Abelson) a v Turecku (prof. O. Goktekin). Prof. Goktekin uvádí u těžkých hemisferálních iktů téměř neuvěřitelně nízkou 90denní mortalitu, a to 13,1 %.

I přes optimismus lékařů, kteří se moderní léčbou akutních iktů zabývají, jsou však všichni přesvědčeni, že musí proběhnout nové randomizované studie srovnávající direktní trombektomii (pokud možno nezatíženou riziky ze současného podání trombolýzy) s intravenózní trombolýzou. Až na jejich základě bude možné jednoznačně doporučit, zda nemá neurologie následovat kardiologii v masovém rozvoji intervenční léčby iktů. Závěrem chceme znovu upozornit, že celá iktová problematika není jen „ucpaná“ jedna velká mozková tepna, kterou je možné akutně katétrem zprůchodnit, ale že se pod léčbou iktů skrývají i drobné lakunární ikty, jež se z technických důvodů nedají rekanalizovat. K léčbě iktů patří také ischemie vzniklé v rámci hypoperfuze mozkové tkáně ze systémových příčin (ICHs, apod.), u nichž se radiologicky neprokáže uzavěr tepny ani její stenóza.

Literatura

1. Vaško P, Kožnar B, Štětkařová I et al. Acute stroke in a young healthy woman with hormonal contraception: Direct percutaneous thrombectomy with stent-retriever followed by full neurologic recovery. *Cor Vasa* 2013; 55(2): e107–e110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2013.02.001>>.
2. Widimsky P, Koznar B, Peisker T et al. Direct catheter-based thrombectomy in acute ischaemic stroke performed collaboratively by cardiologists, neurologists and radiologists: the single-centre pilot experience (PRAGUE-16 study) *EuroIntervention* 2014; 10(7): 869–875. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4244/EIJY14M05_12>.
3. Wardlaw JM, Murray V, Berge E et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD000213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000213.pub2>>. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD000213.
4. Jovin TG, Yonas H, Gebel JM et al. The Cortical Ischemic Core and Not the Consistently Present Penumbra Is a Determinant of Clinical Outcome in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke* 2003; 34(10): 2426–2433.
5. Zhu G, Michel P, Aghaebrahim A et al. Prediction of Recanalization Trumps Prediction of Tissue Fate The Penumbra: A Dual-edged Sword. *Stroke* 2013; 44(4): 1014–1019.
6. 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(10): 2254–2258.
7. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP et al. National Institutes of Health Stroke Scale Score and Vessel Occlusion in 2152 Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013; 44(4): 1153–1157.
8. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM et al. Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 893–903.
9. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J et al. MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 914–923.
10. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M et al. SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 904–913.
11. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007; 38(3): 967–973.
12. Almekhlafi MA, Menon BK, Freiheit EA et al. A Meta-Analysis of Observational Intra-Arterial Stroke Therapy Studies Using the Merci Device, Penumbra System, and Retrievable Stents. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34(1): 140–145. Dostupné z DOI : <<http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3276>>.

prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC., FACC
✉ petr.widimsky@fnkv.cz

III. interní-kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 29. 10. 2014

Přijato po recenzi 3. 11. 2014