MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V NEUROLOGII

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:

GENERÁLNÍ PARTNER

HLAVNÍ PARTNER

Prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., MHA, FEAN
a kolektiv

MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V NEUROLOGII

3. rozšířené vydání

maxdorf jessenius

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Kapitoly 1, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 24, 25, 27 byly podpořeny grantem UK PROGRES Q 35/3LF.

Kapitola 17 byla podpořena rovněž grantem SVV/260533/2021.

© Ivana Štětkářová, 2015, 2017, 2021
© Maxdorf, 2015, 2017, 2021
Illustrations © Maxdorf, 2015, 2017, 2021
Cover layout © Maxdorf, 2015, 2017, 2021
Cover photo © iStockphoto.com / koto_feja

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková, Martina Špičková, Mgr. Irena Kratochvílová**
Obálka: **MUDr. Jan Hugo**
Sazba: **Denisa Honzalová**
Ilustrace: **MUDr. Jan Hugo, Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**
Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-706-8

HLAVNÍ AUTORKA

- **Prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., MHA, FEAN**, Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

KOLEKTIV SPOLUAUTORŮ

- **Prof. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.**, Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha, NÚDZ, Praha
- **MUDr. Václav Boček, Ph.D.**, Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha; Neurologické oddělení Nemocnice Strakonice, a.s.
- **MUDr. Hana Brožová, Ph.D.**, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **PharmDr. Aleš Dvořák, MBA**, Praha
- **Doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN**, Neurologická klinika, Pardubická nemocnice
- **MUDr. Martin Elišák, Ph.D.**, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **Prof. MUDr. Pavel Haninec, CSc.**, Neurochirurgická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
- **Prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA**, Psychiatrická klinika 3. LF UK a NÚDZ, Praha
- **MUDr. Miroslava Chýlová**, Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
- **Doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.**, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **MUDr. Josef Kraus, CSc.**, Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **Prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.**, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. David Lauer**, Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
- **MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.**, Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha
- **Prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.**, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **MUDr. Eva Medová**, Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
- **MUDr. Petra Nytrová, Ph.D.**, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Ing. Martin Ouzký**, Klinika plastické chirurgie FNKV, Praha
- **MUDr. Zdeňka Pechačová**, Ústav radiační onkologie, FN Bulovka, Praha
- **MUDr. Tomáš Peisker, Ph.D.**, Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
- **Doc. MUDr. Dušan Pícha, CSc.**, Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a FN Bulovka, Praha
- **MUDr. Jiří Piťha**, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **Prof. MUDr. Jan Roth, CSc.**, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D.**, Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava
- **Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.**, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Robert Tomáš, Ph.D.**, Neurochirurgické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha
- **Doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D., MBA**, Neurologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

RECENZENTI PRVNÍHO VYDÁNÍ

- **Prof. MUDr. Karel Urbánek, CSc.**, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc
- **Prof. MUDr. Peter Valkovič, Ph.D.**, II. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

PŘÍLOHA „MECHANISMY ÚČINKU LÉKŮ“

- Text a ilustrace: MUDr. Jan Hugo, recenze: MUDr. Jan Vachek

Poděkování

Ráda bych poděkovala všem autorům, kteří se podíleli na zpracování jednotlivých kapitol a na jejich aktualizacích. Chci zejména vyzdvihnout maximální úsilí vyhovět požadované struktuře kapitol, neboť v určeném rozsahu museli autoři srozumitelně a s praktickým zaměřením uvést nejdůležitější léčebné postupy k daným nemocem.

Můj dík dále patří recenzentům prof. MUDr. Karlu Urbánkovi, CSc., a prof. MUDr. Petru Valkovičovi, Ph.D., kteří se zhostili svého úkolu s plným nasazením a poskytli nám cenné rady. Oceňuji jejich hluboké znalosti v neurologii, včetně nutného nadhledu v neurologické problematice.

Mé poděkování patří zejména MUDr. Janu Hugovi a kolektivu z nakladatelství Maxdorf za spolupráci při 3. vydání této knihy. V neposlední řadě děkuji sponzorům, protože bez jejich laskavého přispění bychom knihu v této aktualizované podobě nemohli vydat.

Ivana Štětkářová

PŘEDMLUVA K 3. VYDÁNÍ

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dostáváte do rukou další, v pořadí již třetí vydání naší úspěšné knihy Moderní farmakoterapie v neurologii, která si klade za cíl v přehledu seznámit čtenáře s nejmodernějšími metodami léčby celého spektra nemocí periferního a centrálního nervového systému. Snažíme se i o přesah do dalších lékařských specializací, které jsou s neurologií v těsném propojení.

Diagnostika a zejména léčba se v neurologii vyvíjí a mění rychlým tempem; u řady nemocí došlo ve velmi krátké době k výraznému posunu kupředu i z hlediska etiologie. Pro příklad rychle se vyvíjejících léčebných změn můžeme uvést roztroušenou sklerózu či nové pohledy na prevenci a léčbu akutních cévních mozkových příhod. U některých nemocí se očekával velký průlom v léčbě, což se však zatím nenaplnilo (biologická léčba u Alzheimerovy demence, nové přístupy u Huntingtonovy nemoci či léčba amyotrofické laterální sklerózy). Všechny tyto změny jsme v novém vydání zohlednili a jednotlivé kapitoly jsme aktualizovali. Doplnili jsme i další poznatky, například poruchy autonomního nervového systému, vývojové a kongenitální poruchy nebo postižení nervového systému z fyzikálních příčin.

Nadále platí, že některé zde uvedené informace mají omezenou platnost, což souvisí s kontinuálním rozvojem nových diagnostických a léčebných postupů. Proto se také snažíme jednotlivé poznatky neustále aktualizovat.

Kniha je určena všem neurologům, a to zejména mladým lékařům ve specializační přípravě. Máme radost, že kniha v této podobě byla doporučena Českou neurologickou společností jako přípravná literatura ke specializační atestační zkoušce v neurologii. Doufáme také, že publikace zaujme i lékaře dalších odborností, kteří mají hlubší zájem o neurofarmakologii.

Ivana Štětkářová, 2021

OBSAH

Předmluva k 3. vydání 7

Předmluva k 2. vydání 8

Předmluva k 1. vydání 9

Úvod 16

1 Cerebrovaskulární onemocnění 18
Tomáš Peisker, Miroslava Chýlová, Ondřej Škoda, Ivana Štětkářová
1.1 Ischemická cévní mozková příhoda 18
1.2 Intracerebrální hemoragie 36
1.3 Subarachnoidální krvácení 38
1.4 Mozková žilní trombóza 40
1.5 Specifické situace při cévním onemocnění mozku 42

2 Epilepsie 48
Petr Marusič, Zdeněk Vojtěch

3 Úrazy mozku, míchy a periferních nervů 88
Martin Ouzký, Pavel Haninec, Ivana Štětkářová
3.1 Úrazy mozku 88
3.2 Úrazy míchy 96
3.3 Úrazy periferních nervů 100

4 Nitrolební a míšní nádory 103
Robert Tomáš, Radka Lohynská, Zdeňka Pechačová, Ivana Štětkářová
4.1 Nitrolební nádory 109
4.2 Nádory páteře 122

5 Infekce nervového systému 126
Dušan Pícha

6 Primární bolesti hlavy a obličeje 169
Eva Medová, Ivana Štětkářová
6.1 Primární bolesti hlavy 169
6.2 Bolesti v oblasti obličeje 186

7 Roztroušená skleróza a jiná autoimunitní onemocnění . . . 191
Ivana Štětkářová, Eva Medová, Petra Nytrová, Eva Kubala Havrdová
7.1 Roztroušená skleróza . . . 191
7.2 Vzácné varianty roztroušené sklerózy . . . 211
7.3 Neuromyelitis optica . . . 212
7.4 Akutní diseminovaná encefalomyelitida . . . 216
7.5 Paraneoplastické myelopatie . . . 218

8 Alzheimerova nemoc a jiné demence . . . 221
Aleš Bartoš, Jan Roth
8.1 Alzheimerova nemoc . . . 227
8.2 Vaskulární demence . . . 242
8.3 Nemoc s Lewyho tělísky . . . 244
8.4 Frontotemporální lobární degenerace . . . 245
8.5 Progresivní supranukleární obrna . . . 245
8.6 Kortikobazální degenerace . . . 246
8.7 Creutzfeldtova-Jakobova nemoc . . . 247
8.8 Normotenzní hydrocefalus . . . 247

9 Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy . . . 250
Hana Brožová, Jan Roth
9.1 Parkinsonova nemoc . . . 250
9.2 Parkinsonské syndromy jiného původu než Parkinsonova nemoc . . . 257

10 Dyskinetické syndromy – tremor, dystonie, chorea, myoklonus, tiky . . . 262
Jan Roth, Hana Brožová
10.1 Tremor . . . 262
10.2 Dystonie . . . 266
10.3 Chorea . . . 271
10.4 Myoklonus . . . 276
10.5 Tiky . . . 279

11 Neurodegenerativní onemocnění mozku a míchy . . . 283
Ivana Štětkářová, Jan Roth, Josef Kraus
11.1 Multisystémová atrofie . . . 284
11.2 Wilsonova nemoc (hepatolentikulární degenerace) . . . 285
11.3 Amyotrofická laterální skleróza . . . 287
11.4 Spinální svalová atrofie . . . 292
11.5 Bulbospinální svalová atrofie (Kennedyho nemoc) . . . 294
11.6 Hereditární spastická paraparéza . . . 295
11.7 Spinocerebelární degenerace . . . 297

12 Onemocnění periferního nervového systému . . . 300
Edvard Ehler, Ivana Štětkářová
12.1 Radikulopatie . . . 300
12.2 Polyradikulopatie . . . 303
12.3 Plexopatie . . . 303
12.4 Mononeuropatie . . . 309
12.5 Polyneuropatie . . . 312

13 Poruchy nervosvalového přenosu . . . 326
Jiří Piťha, Ivana Štětkářová
13.1 Myasthenia gravis . . . 326
13.2 Toxicky podmíněné poruchy nervosvalového přenosu . . . 335
13.3 Presynaptické imunitně podmíněné poruchy nervosvalového přenosu . . . 336

14 Onemocnění kosterních svalů . . . 339
Edvard Ehler, Ivana Štětkářová
14.1 Svalové dystrofie . . . 341
14.2 Kongenitální myopatie . . . 344
14.3 Kongenitální svalové dystrofie . . . 345
14.4 Zánětlivé myopatie . . . 346
14.5 Membránové myopatie (poruchy iontových kanálů) . . . 351
14.6 Metabolické myopatie . . . 354
14.7 Rhabdomyolýza . . . 354
14.8 Lékové myopatie . . . 355

15 Poruchy spánku . . . 357
Karel Šonka
15.1 Nespavost-nemoc . . . 357
15.2 Centrální poruchy s hypersomnolencí . . . 359
15.3 Parasomnie . . . 362
15.4 Poruchy pohybu související se spánkem . . . 363

16 Vertebrogenní onemocnění . . . 369
Ivana Štětkářová

17 Neurogenetické a metabolické poruchy . . . 380
Václav Boček, Ivana Štětkářová, Josef Kraus, Edvard Ehler
17.1 Primární mitochondriální poruchy . . . 381
17.2 Střádavá onemocnění . . . 386
17.3 Leukodystrofie . . . 395
17.4 Spinocerebelární degenerace . . . 398
17.5 Geneticky podmíněná onemocnění periferního nervového systému a míchy . . . 398

18 Toxická, karenční a profesionální postižení centrálního a periferního nervového systému . . . 400
Edvard Ehler, David Lauer, Ivana Štětkářová
18.1 Toxická postižení periferního nervového systému . . . 400
18.2 Toxická poškození centrálního nervového systému . . . 405
18.3 Karenční postižení periferního a centrálního nervového systému . . . 406
18.4 Alkoholismus . . . 409
18.5 Látkový abúzus (léky a drogy) . . . 414
18.6 Profesionální postižení nervového systému . . . 429

19 Autoimunitní encefalitidy . . . 431
Martin Elišák, Petr Marusič

20 Postižení autonomního nervového systému u neurologických onemocnění . . . 442
Václav Boček, Ivana Štětkářová
20.1 Přehled důležitých syndromů s možností farmakoterapie . . . 444
20.2 Poruchy autonomního nervového systému na úrovni periferní . . . 457
20.3 Poruchy autonomního nervového systému na úrovni centrální . . . 459

21 Vývojové a kongenitální poruchy . . . 463
Ivana Štětkářová, Josef Kraus
21.1 Vrozené malformace centrálního nervového systému . . . 464
21.2 Poruchy neuronální migrace a proliferace . . . 465
21.3 Neurokutánní onemocnění (fakomatózy) . . . 465
21.4 Další vrozené poruchy . . . 468

22 Syringomyelie . . . 473
Ivana Štětkářová

23 Postižení nervového systému z fyzikálních příčin . . . 481
Ivana Štětkářová
23.1 Komplikace radioterapie . . . 481
23.2 Nemoc z potápění . . . 485
23.3 Úraz elektrickým proudem nebo bleskem . . . 488

24 Deprese u neurologických onemocnění . . . 491
Ivana Štětkářová, Jiří Horáček

25 Bolest . . . 508
Ivana Štětkářová

26 Závrať . . . 520
Jaroslav Jeřábek
26.1 Periferní vestibulární syndromy . . . 525
26.2 Centrální vestibulární syndromy . . . 528

27 Spasticita 532
Ivana Štětkářová

28 Základy farmakoterapie neurologických onemocnění 550
Aleš Dvořák
28.1 Farmakologie léčiv užívaných v neurologii 550
28.2 Lékové formy a způsoby aplikace 555
28.3 Lékové formy a indikační okruhy 567
28.4 Přehled vybraných léčiv u neurologických poruch 571

Přehled použitých zkratek 663

Příloha – Mechanismy účinku léků 667

Seznam obrázků 715

Medailonek hlavní autorky 716

Rejstřík 718

ÚVOD

Nervový systém patří k velmi důležitým řídicím systémům lidského organismu. Kontinuálně zpracovává a vyhodnocuje podněty z vnějšího i vnitřního prostředí. Spolu s humorálním a imunitním systémem udržuje homeostázu, tj. stálost vnitřního prostředí. Prostřednictvím přenosu informací se podílí na koordinaci funkcí celého organismu, a vytváří tak odpovídající reakce na ně.

S neustále se zlepšující diagnostikou se nám daří dříve poznat nemoci nervového systému a pomocí nových léčebných metod je můžeme ovlivnit již v jejich počátku.

Například na poli autoimunitních onemocnění se setkáváme s nárůstem prevalence těchto nemocí, kdy se u disponovaných jedinců objevují imunitní dysregulace vedoucí v konečném důsledku k autoimunitní odpovědi s nekontrolovanou tvorbou protilátek. Kromě použití klasických postupů imunosupresivní léčby se stále více používá biologická léčba, u které již musíme individuálně zvažovat přínos léčby proti riziku jejích nežádoucích účinků.

Je stále řada chorob, které postihují nervový systém, jejichž příčina zatím není známa. Jednou z nich je například amyotrofická laterální skleróza – nemoc, u níž víme, že pozvolna dojde k úbytku motoneuronů, ale nevíme proč. A nemocnému s touto diagnózou můžeme pomoci jen symptomaticky s vědomím, že tento pacient v brzké době skončí fatálně.

Jsou také nemoci, kde příčinu známe (například míšní trauma nebo mozková ischemie), ale není možné dostatečně a adekvátně léčit důsledky této poruchy vzhledem k ireverzibilitě postižení a malé regenerační schopnosti nervové tkáně. Naopak v časné fázi poškození – například u akutní obliterace mozkové tepny – je možné součinností rychlého diagnostického postupu a správně zvolené léčebné metody (intravenózní trombolýza, mechanická rekanalizace, stent apod.) dosáhnout výborných výsledků i s návratem funkce k původnímu stavu.

I v oblasti neurodegenerativních chorob se daří prohlubovat poznatky o těchto nemocech, které mnohdy mají i hereditární podklad. Vznikají na podkladě nadměrného odumírání neuronů apoptotickým mechanismem, pravděpodobně vlivem kumulace abnormálních bílkovinných shluků. Léčba je v těchto případech povětšinou symptomatická. Mohli bychom takto podat výčet jednotlivých nemocí, ale na detailní rozbor zde není dostatek prostoru.

Odlišná reaktivita jedince na podaný lék provází lidstvo již velmi dlouho, ale až v minulém století dochází k ustanovení farmakogenetiky jako vědy, která se zabývá vlivem jednotlivých genetických variant na efektivitu podaného léčiva. Až počátkem našeho milénia se poprvé objevuje termín farmakogenomika. Ta zkoumá vztah

léčebného účinku dané látky na úrovni celého genomu (transkriptomu). V současné době jsou technologické postupy na tak vysoké úrovni, že můžeme provádět detailní analýzu genetické informace člověka a podle jeho genomu určit, v jakém riziku kterých nemocí se nachází. V blízké budoucnosti jistě bude možné nalézt lék „na míru“, neboť každý jedinec má podle své genetické informace vlastní odpovídavost na léčbu. Tyto principy se v současnosti zahrnují pod pojem „individualizovaná medicína“.

Závěrem bychom rádi znovu zdůraznili, že jsme v této publikaci pro vás připravili současné trendy v léčbě nemocí periferního a centrálního nervového systému, a to podle našich dlouholetých zkušeností. Řada postupů je empirických a dlouhodobě osvědčených. Nemusejí splňovat indikační kritéria podle SPC, tj. léčba může být mimo povolené indikace (tzv. off-label). I na to musí indikující lékař myslet a dobře rozvážit léčebnou strategii, neboť na něm je výsledná zodpovědnost za aktuální stav pacienta.

Dále je třeba mít na paměti, že námi uváděná léčebná schémata mají jen omezenou platnost, neboť s přibývajícími znalostmi o etiologii, patogenezi, mechanismech účinků nových léků apod. se v budoucnosti tyto léčebné strategie budou měnit, a kniha se tak stane pouze určitým vodítkem, kam další léčbu racionálně směřovat.

1 CEREBROVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

Tomáš Peisker, Miroslava Chýlová, Ondřej Škoda, Ivana Štětkářová

Cévní onemocnění mozku zahrnují soubor chorob způsobených postižením cév zásobujících mozkovou tkáň. Jsou jednou z hlavních příčin mortality a morbidity ve světě. V dlouhodobých přehledech způsobují cévní onemocnění mozku třetí nejvyšší mortalitu (po kardiovaskulárních a nádorových onemocněních) a jsou nejčastější příčinou invalidity.

KLINICKÉ REPETITORIUM

- Definice Cévní mozková příhoda (CMP) je definována jako náhle vzniklé nebo rychle se rozvíjející ložiskové nebo celkové příznaky poruchy mozkových funkcí, trvající déle než 24 h nebo končící smrtí nemocného, bez přítomnosti jiné zjevné příčiny, než je porucha mozkové cirkulace.
  Podle příčiny vzniku se dělí na:
  - ischemické cévní mozkové příhody (iCMP), které tvoří 80–85 %
  - hemoragické CMP (10–15 %)
  - subarachnoidální krvácení (2–5 %)
  - mozkové žilní trombózy (1–2 %)
- Epidemiologie Cévní mozkové příhody patří mezi civilizační choroby, jejichž výskyt se posouvá do stále mladších věkových skupin. Jsou častým onemocněním s devastujícími následky. Incidence v Evropě je 200–300/100 000 obyvatel za rok. V České republice jsou druhou nejčastější příčinou smrti, jsou vedoucí příčinou invalidity a druhou nejčastější příčinou demence. Ischemická cévní onemocnění mozku jsou nejčastějšími zástupci cerebrovaskulárních chorob.

1.1 ISCHEMICKÁ CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA

KLINICKÉ REPETITORIUM

- Definice Ischemická cévní onemocnění mozku jsou způsobena nedostatečnou perfuzí mozkové tkáně z důvodu sníženého nebo zcela přerušeného průtoku krve.
- Patofyziologie Podle příčiny tepenného uzávěru jsou rozlišitelné tři nejčastější skupiny. Těmi jsou makroangiopatie – ***aterotrombóza*** přívodných nebo intracerebrálních tepen, dále ***mikroangiopatie*** způsobená postižením arteriol, většinou na podkladě arteriolosklerózy nebo lipohyalinózy, a nakonec ***kardioembolizace***, zejména při fibrilaci síní nebo nálezu intrakardiálního trombu. Mezi méně časté příčiny patří disekce cévní stěny, vazospasmy, zánětlivá postižení cévní stěny – vaskulitidy, neaterogenní obliterující změny mikrocirkulace (např. depozice patologických substancí u geneticky podmíněných vaskulopatií) a protrombogenní stavy.

- **Rizika** Existuje dědičná predispozice ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Jsou známa vzácnější genetická onemocnění, která podmiňují vznik iCMP v mladším věku, např. Fabryho nemoc, autozomálně dominantní dědičná mozková angiopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL) aj. V některých rodinách se vyskytuje tzv. metabolický syndrom (vrozená porucha metabolismu lipidů a sacharidů). Rizikové faktory rozvoje aterosklerózy jsou diabetes mellitus, hypertenze, hyperlipidemie, obezita, nikotinismus, snížená fyzická aktivita. Prevencí je zdravý životní styl s dostatkem pohybu a s dostatečným pitným režimem.
- **Klinický obraz** Typický je náhle vzniklý neurologický deficit, který závisí na postiženém teritoriu mozkové tkáně. Nejčastěji se vyskytují jednostranné poruchy hybnosti končetin (hemiparéza) s parézou lícního nervu a jazyka, poruchy řeči (afázie, dysartrie), vizu (amaurosis fugax – přechodný výpadek zorného pole jednoho oka, diplopie, hemianopsie apod.), poruchy čití, závratě, bolesti hlavy, zvracení, syndrom opomíjení prostoru nebo části těla (neglect syndrom) apod.
  Tranzitorní ischemická ataka (TIA) je charakterizována přechodnými neurologickými příznaky, které trvají méně než 24 hodin. Podle současné definice navíc u TIA nesmí být přítomna ložisková ischemie mozku na zobrazovacím vyšetření CT či MR.
- **Diagnostika** Urgentní vyšetřovací protokol by měl umožnit zahájení specifické revaskularizační terapie do 60 minut od přijetí pacienta do nemocnice (aktuálně je u specializovaných center v ČR požadován medián času od přijetí pacienta do zahájení intravenózní trombolýzy nižší než 30 minut). V tomto protokolu je zahrnuto laboratorní vyšetření glykemie, iontogramu, renálních parametrů, troponinu, krevního obrazu a koagulačních testů – Quick a aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas). Dále změření saturace O_2 a EKG. Kromě znalosti glykemie by však prodlení ostatních testů nemělo oddálit podání účinné léčby, výhodou je možnost vyšetření INR ((international normalized ratio) pomocí testu u lůžka (bedside test) v řádu několika minut.
  Nezbytné je provedení zobrazovacího vyšetření mozku. Ve většině případů podá nativní CT mozku dostatečné množství informací pro zahájení systémové trombolytické terapie. Alternativním vstupním zobrazovacím vyšetřením je MR, jejíž výhodou je zobrazení cytotoxického edému v akutním stadiu mozkové ischemie. Jakékoliv známky intrakraniální hemoragie jsou kontraindikací k podání fibrinolytické terapie. Jasná hypodenzita ve více než třetině teritoria střední mozkové tepny je také důvodem k nepodání farmakologické revaskularizační léčby. Časné ischemické změny bez rozlišení rozsahu však kontraindikací této specifické léčby podle posledních doporučení nejsou, ačkoliv tyto změny predikují zvýšené riziko hemoragické transformace. V případě dostupnosti mechanické trombektomie mozkových tepen je nezbytné doplnit neinvazivní cévní vyšetření mozkových tepen, zpravidla CT nebo MR angiografii (alternativou je barevná duplexní sonografie, včetně transkraniálního vyšetření). Perfuzní vyšetření mozku pomocí CT nebo MR je vhodné především pro selekci pacientů k reperfuzní léčbě v případech, kdy je překročen časový limit pro intravenózní trombolýzu.

LÉČBA

Cíle léčby

Cílem léčby akutní iCMP je co nejrychlejší rekanalizace okludované tepny. Důsledně se postupuje podle hesla „time is brain“.

Nejčastěji používanými metodami rekanalizační léčby jsou v současné době tyto:

- intravenózní trombolýza (IVT)
- mechanická trombektomie (většinou po předchozím podání „bridging“ bolusu IVT)

Tabulka 1.1 Přehled léčby ischemické CMP

I. Akutní fáze	II. Sekundární prevence
Ia. specifická terapie • fibrinolýza • antiagregace	• antiagregace • antikoagulační léčba • antihypertenzní léčba • statiny
Ib. obecná léčba • péče o vnitřní prostředí / obecná léčba iktu • antihypertenzní léčba • léčba komplikací	

Strategie léčby

Farmakologická léčba iCMP se dělí na léčbu akutní fáze a na léčbu chronické fáze, tj. sekundární prevenci dalších iCMP (tab. 1.1).

Do farmakologické léčby akutní fáze řadíme specifickou léčbu pomocí fibrinolýzy a antiagregační léčbu. Nelze zapomínat na vhodnou péči o vnitřní prostředí, léčbu nově zjištěné hypertenze nebo její kompenzaci a na léčbu komplikací CMP.

Léčba akutní fáze iCMP

Fibrinolýza

CAVE

Fibrinolytická terapie – intravenózní trombolýza – představuje v současné době základní léčbu akutní ischemické CMP do 4,5 hodiny od vzniku iktu.

Zahrnuje *intravenózní podání rtPA* (rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu), a to v dávce 0,9 mg/kg hmotnosti (10 % dávky se podává v úvodu jako bolus). Doporučuje se nepřekročit maximální dávku 90 mg. Při alergické reakci po podání rtPA, kdy se nejčastěji objevuje angioedém, se doporučuje podat antihistaminika (bisulepin v dávce 1,2–2,4 mg, tj. 1–2 amp.) a kortikoidy (methylprednisolon v dávce 40–125 mg). Fibrinolýza je tedy indikována pro léčbu vybraných pacientů s akutním ischemickým iktem do 4,5 h od vzniku iktu, jejíž přehled indikací a kontraindikací je uveden v tabulce 1.2. Důležitý je klinický stav nemocného, který se určuje podle škály NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) (tab. 1.3), a to na počátku léčby a dále v doporučených intervalech (například po 2 a 24 h, 3 dnech apod.).

V časovém intervalu od 3 do 4,5 hodiny od vzniku iktu je podání IVT (podle doporučení American Stroke Association z roku 2014) omezeno dalšími vylučujícími kritérii (věk > 80 let, užívání perorálních antikoagulancií, těžký neurologický deficit s NIHSS > 25 bodů, předchozí anamnéza iktu nebo diabetes mellitus).

Tabulka 1.2 Indikační a vylučující kritéria intravenózní trombolýzy u akutního ischemického iktu

Indikační kritéria
• diagnóza ischemického iktu způsobující neurologický deficit s NIHSS ≥ 4 body
• vznik iktu méně než 4,5 hodiny před začátkem intravenózní trombolýzy
• věk > 18 let
Vylučující kritéria
• závažné trauma hlavy nebo iktus v posledních 3 měsících
• podezření na subarachnoidální krvácení
• arteriální punkce v nekomprimovatelné lokalizaci v posledních 7 dnech
• anamnéza intrakraniální hemoragie
• intrakraniální neoplazie, aneurysma nebo AVM
• anamnéza operace mozku nebo míchy
• arteriální hypertenze (TKs > 185 mmHg nebo TKd > 110 mmHg)
• vnitřní krvácení nebo krvácivá diatéza
• trombocytopenie < 100 000/μl
• podávání heparinu v posledních 48 h a prodloužení aPTT nad horní limit normy
• probíhající terapie AVK a INR > 1,7
• probíhající léčba přímými inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa a zvýšení citlivých laboratorních testů (aPTT, INR, trombinový čas, trombocytemie, relevantní testy aktivity faktoru Xa)
• hypoglykemie < 2,7 mmol/l
• známky časných ischemických změn ve více než třetině povodí ACM na CT mozku
Relativní kontraindikace
• malý, funkčně méně významný neurologický deficit (NIHSS < 4 body) nebo rychlá spontánní úprava deficitu
• těhotenství
• epileptický záchvat s pozáchvatovým neurologickým deficitem
• závažná operace nebo úraz v posledních 2 týdnech
• krvácení do GIT nebo močového traktu v posledních 3 týdnech
• akutní infarkt myokardu v posledních 3 měsících

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, AVK – antagonisté vitaminu K, AVM – arteriovenózní malformace, ACM – a. cerebri media

Tabulka 1.3 Klinický stav nemocného podle škály NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) (podle Mikulík, Dufek, 2013)

Hodnocení	
1a. Úroveň vědomí zvolit takový testovací impuls, aby obešel případné překážky (orotrach. trauma, jazyk. bariéra, intubace), testuje se vždy	0 – plně při vědomí, spolupracující 1 – spavý, po mírné stimulaci poslechne, odpoví 2 – opakovaná stimulace k pozornosti, sopor 3 – kóma (reflexní či žádná odpověď)
1b. Slovní odpovědi ptáme se na věk pacienta a měsíc, počítá se první a pouze zcela správná odpověď, bez nápovědy	0 – obě odpovědi zcela správně 1 – jedna správně, těžká dysartrie či jiná bariéra (orotracheální poranění) 2 – obě špatně, afázie, kóma
1c. Vyhovění výzvám požádat o otevření a zavření očí a stisknutí a otevření neparetické ruky, úkon lze pacientovi předvést	0 – oba úkoly správně 1 – jeden úkol správně 2 – žádný správně, kóma
2. Okulomotorika testuje se pouze horizontální pohyb, pacient s bariérou (slepota, bandáž, trauma) je testován reflexními pohyby (ne kalorické testování!). Testujeme i pacienta v kómatu	0 – bez patologie 1 – izolovaná paréza okohybného nervu, deviace či pohledová paréza potlačitelná okulocefalickými manévry 2 – nepotlačitelná deviace či pohledová paréza
3. Zorné pole vyšetřovat i simultánní pohyb prstů kvůli fenoménu extinkce. Testujeme i u pacientů s poruchou vědomí, pomocí mrkacího reflexu	0 – bez postižení 1 – částečná hemianopsie, fenomén extinkce 2 – kompletní hemianopsie 3 – oboustranná hemianopsie (slepota, včetně kortikální slepoty)
4. Faciální paréza cenění zubů, zavření očí, elevace obočí	0 – symetrický pohyb, bez postižení 1 – lehká paréza (např. asymetrie nazolabiální rýhy) 2 – úplná nebo částečná paréza dolní větve, centrální paréza 3 – kompletní (periferní) paréza uni- či bilaterální, kóma
5. a 6. Motorika HKK do 90° vsedě, resp. 45° vleže, DKK do 30°, kolísání na HKK je tehdy, pokud klesá dříve než za 10 sekund, a na DKK dříve než za 5 sekund. Testují se všechny končetiny, 9 se uděluje při jiném postižení končetiny	0 – bez kolísání 1 – kolísání nebo pokles, bez úplného pádu na podložku 2 – určitý pohyb proti gravitaci, neudrží nad podložkou 3 – pohyb po podložce 4 – plegie, bez pohybu, kóma (pro všechny končetiny) 9 – amputace, ankylóza aj. příčiny patolog. nálezu nesouvisející s příhodou
7. Ataxie končetin testování prst–nos–prst na HKK a na DKK pata–koleno. Nehodnotí se u pacienta, který nerozumí. U slepých: nos–natažená HK. V kómatu, při plegii atd. se hodnotí 0	0 – nepřítomna nebo jen důsledek parézy, kóma 1 – na jedné končetině 2 – přítomna na více končetinách 9 – amputace, ankylóza aj.
8. Senzitivita zkouší se ostřejším předmětem, u nespolupracujících algickým podnětem (úniková reakce, grimasa). Kóma hodnotíme 2	0 – bez poruchy čití 1 – lehká a střední porucha senze (hypestezie, hypalgezie) 2 – těžká porucha senze až anestezie uni- či bilat., kóma
9. Řeč testovací slova: MÁMA, PÍSEK, TRÁVA, DĚKUJI, ELEKTŘINA, FOTBALOVÝ MÍČ, Víte jak, Dolů na zem, Jsem už z práce doma	0 – bez afázie 1 – lehčí fatická porucha, lze porozumět 2 – těžká fatická porucha 3 – globální afázie, mutismus, kóma
10. Dysartrie při fatické poruše hodnotíme výslovnost. Při hodnocení 9 vysvětlit (např. orotracheální intubace – OTI)	0 – nepřítomna 1 – setřelá řeč, je mu rozumět 2 – výrazně setřelá výslovnost, není rozumět, mutismus, kóma 9 – intubace, jiná bariéra
11. Neglect použít simultánní stimulaci zraku a senze. Hodnotí se pouze, pokud přítomen	0 – nepřítomen 1 – neglektuje 1 kvalitu, anozognozie 2 – neglektuje více než 1 kvalitu, kóma
CELKOVÉ NIHSS	
12. Distální motorika nezapočítává se do celkového skóre. Testujeme extenzi rukou a prstů HKK v předpažení. Pouze první odpověď	0 – extenduje plně na 5 sekund 1 – schopen částečné extenze po 5 sekund 2 – žádná extenze po 5 sekund, kóma

Léčba intravenózní trombolýzou (IVT) se nedoporučuje u pacientů, kteří užívají *přímá antikoagulancia* (DOAC), pokud panuje nejistota ohledně jejich aktuálního antikoagulačního stavu. Jedná se o situace, kdy pacient nepřerušil užívání léku na 48 hodin a není známá nebo je zvýšená hodnota příslušných laboratorních testů pro daný lék nad horní limit laboratorních hodnot.

V případě užívání dabigatranu v posledních 48 hodinách a při hodnotách aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) a tromobinového času (TT) nad horní limit laboratoře nebo při hodnotě dilutovaného TT (vyšetřené pomocí Hemoclotu) > 50 ng/l lze k okamžitému zrušení antikoagulačního účinku podat specifické antidotum idarucizumab v dávce 5 g (2× 2,5 g/50 ml) intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každá v délce 5–10 minut nebo jako bolusová injekce. Po podání antidota je doporučeno odebrat kontrolní aPTT a TT a současně zahájit IVT. V případě výsledku kontrolních laboratorních hodnot aPTT a TT nad horní limit laboratoře je nutné okamžité ukončení IVT.

Podání IVT je spojeno s vyšším rizikem hemoragických komplikací. V případě závažného krvácení je doporučeno okamžité přerušení IVT a provedení laboratorních náběrů zahrnujících krevní obraz, aPTT, INR, fibrinogen a krevní skupinu. Po posouzení závažnosti stavu je pro rychlé zastavení fibrinolytické aktivity možné podat kryoprotein (kryoprecipitát) nebo tranexamovou kyselinu v dávce 1000 mg i.v.

Během podávání IVT by se měl krevní tlak pohybovat do 185/110 mmHg, při překročení těchto hodnot je indikována antihypertenzní léčba (viz níže). Efekt léčby je závislý na odstupu zahájení léčby od vzniku ischemického iktu. **CAVE:** Léčba by měla být zahájena co nejdříve, optimálně do 30 minut od příjezdu pacienta do nemocnice. V případě okluze velké intracerebrální tepny je neodkladně indikována *digitální subtrakční angiografie* a event. *mechanická trombektomie,* pokud nedojde k rekanalizaci tepny po IVT. Tento výkon je indikován do 6 hodin od vzniku obtíží, v případě okluze bazilární tepny i po této lhůtě.

Pokud není známa doba vzniku iCMP nebo k příhodě došlo ve spánku, je možné zvážit indikaci mechanické trombektomie (MT) při trvání ischemie méně než 6 hodin (MR mozku s nálezem ischemických změn na difuzí vážené sekvenci – DWI – bez korelátu na sekvenci FLAIR nebo CT mozku s normálním nálezem či s nálezem časných ischemických změn v méně než třetině povodí a. cerebri media, tj. ASPECTS > 6). Po časovém limitu 6 hodin od vzniku mohou být k MT indikováni pacienti, kteří splní zařazovací a vylučovací kritéria studií DEFUSE-3 (do 16 hodin) a DAWN (do 24 hodin) (tab. 1.4).

Tabulka 1.4 Přehled indikačních kritérií ze studií ESCAPE, DEFUSE, DAWN k mechanické trombektomii po 6 hodinách od vzniku CMP

Indikace mechanické trombektomie po 6 hodinách od vzniku CMP	Indikační kritéria klinických studií		
časové okno (hodiny)	ESCAPE 6–12 h	DEFUSE 6–16 h	DAWN 6–24 h
věk (roky)	≥ 18	18–90	≥ 18
mRS před iktem	N/A	0–2	0–1
index Barthelové před iktem	≥ 90	N/A	N/A
NIHSS při přijetí	≥ 6	≥ 6	≥ 10
předpoklad dožití	N/A	N/A	≥ 6 měsíců
rozsah ischemických změn na nativním CT mozku	ASPECTS ≥ 6	N/A	< 1/3 povodí ACM
CTA/MRA	intrakraniální okluze ACI, ACM (M1-2)	intrakraniální nebo cervikální okluze ACI s tandemovou okluzí nebo bez ní ACM (M1)	intrakraniální okluze ACI nebo ACM (M1)
objem ischemického jádra („core") na MR-DWI	N/A	< 70 ml (≤ 25 ml v případě nedostupnosti perfuzního vyšetření)	a) < 21 ml + NIHSS ≥ 10 + věk ≥ 80 let b) < 31 ml + NIHSS ≥ 10 + věk < 80 let c) 31–51 ml + NIHSS ≥ 20 + věk < 80 let
objem ischemické penumbry	N/A	≥ 15 ml	N/A
poměr objemu penumbry/jádra	N/A	≥ 1,8	N/A
kolaterální cirkulace na CTA/ multiphase CTA	≥ 50 % povodí ACM	N/A	N/A
autor – doporučení	ESCAPE trial CVS ČSN 2019	DEFUSE trial AHA/ASA 2018 ESO+ESMINT 2019	DAWN trial AHA/ASA 2018 ESO+ESMINT 2019
síla a úroveň doporučení	„expert opinion"	Ia	Ia

mRS – modifikovaná Rankinova škála

Antiagregační léčba

CAVE

Pacient s akutním ischemickým iktem by měl dostat antiagregační léčbu do 24 hodin od vzniku příhody.

Metodou volby je kyselina acetylsalicylová (ASA) první den v jednorázové dávce 300–500 mg podané perorálně. Alternativou je intravenózní aplikace lysin acetylsalicylátu v dávce 500 mg. Pro jiná antiagregancia nejsou dostatečné údaje o efektivitě v akutní fázi ischemického iktu, nicméně v případě přecitlivělosti na ASA je možné podat klopidogrel v dávce 75 mg/den nebo indobufen v dávce 200 mg 2× denně. **CAVE**: Po intravenózní trombolýze není během dalších 24 hodin doporučeno podávání antiagregační terapie. Po 24 hodinách je nutné provést kontrolní CT mozku, které vyloučí hemoragickou komplikaci. Poté nasazujeme 100 mg ASA 1× denně.

Při recidivě iktu při probíhající terapii ASA může být *krátkodobá kombinovaná antiagregace* v akutním stadiu (na dobu < 3 měsíce) výhodná. To bylo potvrzeno ve studiích u pacientů s TIA nebo drobnou iCMP pro kombinaci ASA-dipyridamol i pro kombinaci ASA a klopidogrel po úvodní vyšší dávce klopidogrelu. U pacientů po IVT nebo s větší ischemií nebyla tato kombinovaná antiagregace testována pro zvýšené riziko hemoragické transformace.

Antikoagulační léčba

V akutní fázi ischemického iktu se nedoporučuje léčba heparinem, nízkomolekulárními heparin (LMWH) ani perorálními antikoagulancii. Tato léčba nemá vědeckou oporu. Pro pacienty s fibrilací síní jsou platná doporučení pro sekundární prevenci ischemických iktů (viz níže). LMWH v profylaktické dávce jsou podávány jako prevence hluboké žilní trombózy.

Péče o vnitřní prostředí a symptomatická léčba

U pacientů s akutním ischemickým iktem je optimální *normovolemie*; k jejímu udržení u iniciálně normovolemických pacientů je doporučeno podávání 30 ml tekutin/kg tělesné hmotnosti. Hypovolemie zhoršuje mortalitu pacientů s akutním ischemickým iktem a měla by být korigována elektrolyty, případně i koloidními roztoky.

Suplementaci tekutin je nutno upravit u pacientů s kardiální a renální insuficiencí; zvláštní hydratační režimy vyžadují specifické situace jako inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (cerebral salt wasting syndrom) a febrilie. Hypotonické roztoky nejsou vzhledem k potenciálnímu zhoršení mozkového edému indikovány. Doporučena je hydratace fyziologickým roztokem (0,9% NaCl).

Během 24 hodin po vzniku iktu je nutné monitorovat *glykemii* a korigovat případnou hyperglykemii, aby byla dosažena hodnota v intervalu 7,8–10,0 mmol/l. Hypoglykemie pod 3,3 mmol/l má být u pacientů s akutním ischemickým iktem korigována.