

MUDr. Ing. David Černík, Ph.D., MBA,
MUDr. Jiří Neumann, FESO,
a kolektiv

REKANALIZAČNÍ TERAPIE

**AKUTNÍ ISCHEMICKÉ
CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY
V NESTANDARDNÍCH SITUACÍCH**

1 ÚVOD – AKUTNÍ CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA

David Černík

MINIMUM PRO PRAXI

- CMP je druhou nejčastější příčinou smrti, a hlavní příčinou invalidity u dospělých.
- Ischemická varianta CMP v dospělém věku významně dominuje.
- Nekróza mozkové tkáně je nezvratný stav, oblast penumbry je v reverzibilním stavu a dá se zachránit včasnou rekanalizační terapií.
- Včasná rekanalizační terapie může zvrátit nepříznivou prognózu CMP.

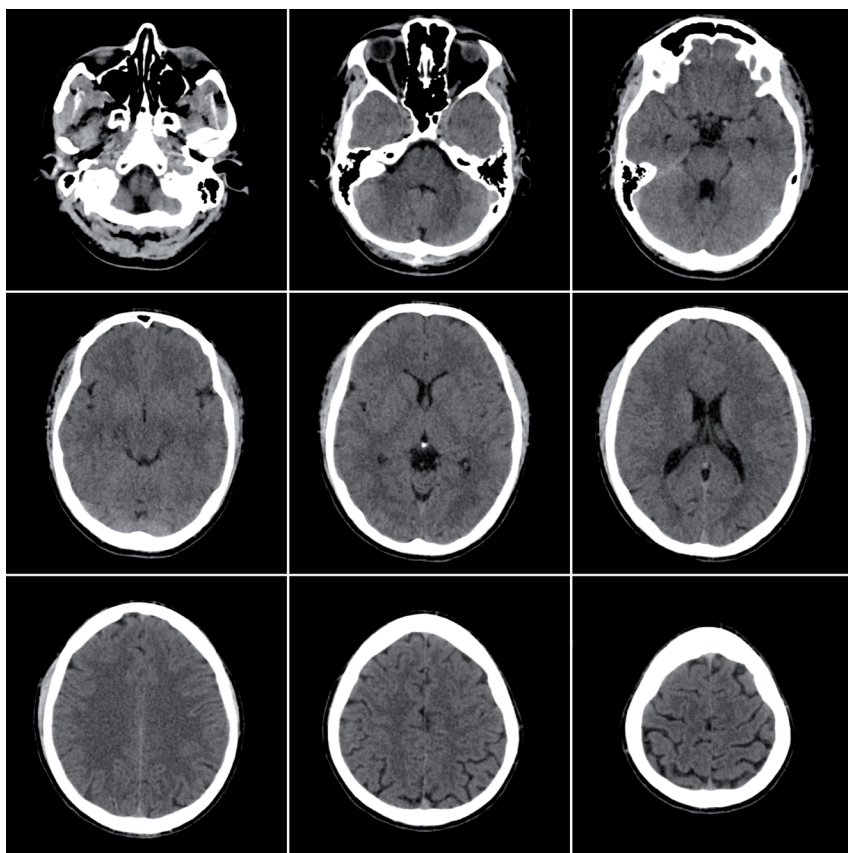
Cévní mozková příhoda (CMP) je podle Světové zdravotnické organizace (WHO) definována jako rychle se rozvíjející příznaky ložiskové (vzácně globální) mozkové dysfunkce, která trvá více než 24 h, nebo končí smrtí pacienta. Podmínkou je absence jiné příčiny, než je porucha mozkové cirkulace. CMP zaujímají celosvětově druhé místo mezi příčinami smrti a jsou hlavní příčinou získané invalidity v seniorském věku [1].

Ischemické CMP (iCMP) jsou nejčastější formou a jejich podíl přesahuje podle literárních údajů cca 80–85 % [2,3]. Incidence iCMP se podle různých zdrojů uvádí mezi 200 a 300 případů na 100 000 obyvatel [2]. Etiologie iktu může být různá [4], přičemž při uzávěru velké mozkové tepny se jedná nejčastěji o embolizační příčinu (kardioembolizace, embolizace z neurčeného zdroje – ESUS) [5].

Klinický obraz akutní iCMP závisí na lokalizaci postiženého teritoria mozkového řečiště (obr. 1.1, 1.2).

Cévní mozková příhoda se nejčastěji vyskytuje v přední cirkulaci, a to v povodí arteria cerebri media (ACM) (obr. 1.3, 1.5) [6]. Okluze ACM se většinou projeví jako „typická mrtvice“, kterou by měla rozpoznat i laická veřejnost. Dochází k ochrnutí (paréze/plegii) končetin a poklesu ústního koutku (rozvoji centrální parézy nervus facialis) na kontralaterální straně ve vztahu k uzavřené tepně. Současně dochází k rozvoji poruchy řeči (různé formy fatické léze či dysartrie). Podle rozsahu zasaženého teritoria jsou přítomny i další známky jako paréza pohledu, syndrom opomíjení (neglect), poruchy čítí a poruchy dalších mozkových funkcí.

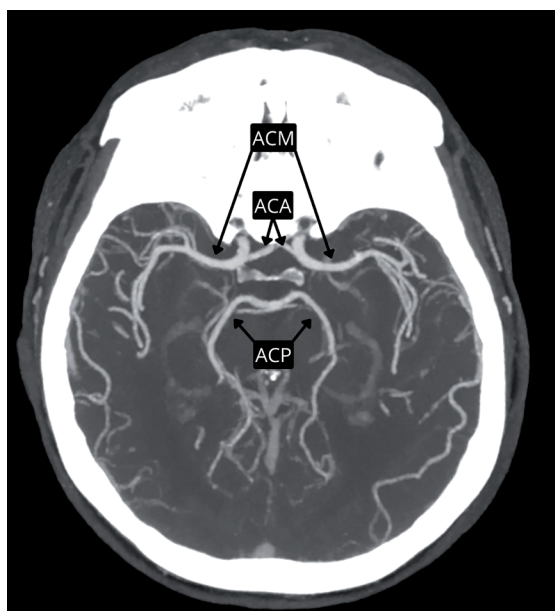
Ne vždy je klinický obraz vyjádřen zcela jednoznačně. Často podceňovaným příznakem je například zmatenost u starší populace, kdy dochází k záměně ne-



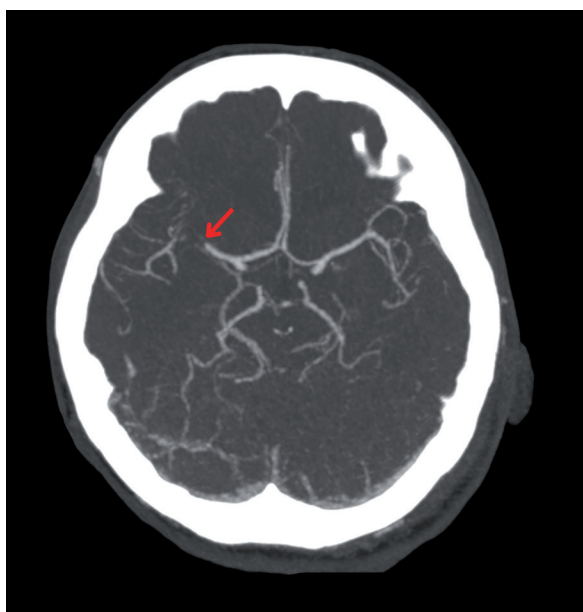
Obr. 1.1 Nativní CT mozku bez patologického nálezu

rozpoznané fatické léze u probíhající CMP za relativně benigní propad kognitivních funkcí i u lehkého systémového infektu.

Obtížnější situace je u CMP ve vertebrobazilárním (VB) povodí (obr. 1.4, 1.6). Kromě závažné prognózy bývá často komplikovaná i nejednoznačným úvodním klinickým obrazem, pro který může být diagnóza CMP výrazně opožděna. Akutní okluze basilární tepny (AB) může často v počátku probíhat pod obrazem pouhé závratí s nauzeou či zvracením, neléčená však poté bývá i smrtelná. I včas léčená má však velmi závažnou prognózu pro vysokou mortalitu a získanou invaliditu [7]. Někdy podceňovaným, ale často vysoce invalidizujícím projevem CMP ve VB povodí je porucha visu. Okcipitální oblasti, které jsou zodpovědné za zpracování informací ze zrakové dráhy, spadají do povodí zadních mozkových tepen (ACP). Výpad zorného pole může být od jednostranného lehkého omezení perimetru přes hemianopsii (výpadek poloviny zorného pole) až po korovou



Obr. 1.2 Willisův okruh na CT angiografii. ACM – arteria cerebri media, ACA – arteria cerebri anterior, ACP – arteria cerebri posterior



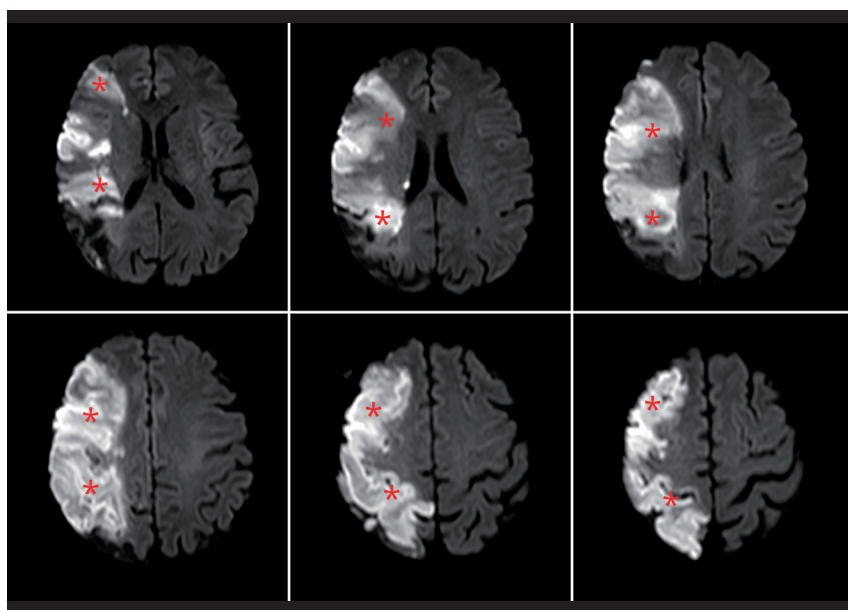
Obr. 1.3 Okluze střední mozkové tepny na CTA (červená šipka ukazuje na okluzi)



Obr. 1.4 Okluze bazilární tepny na CTA (šipka ukazuje okluzi bazilární tepny)

slepotu (vzácněji). K podcenění situace dochází především proto, že oproti jiným příznakům není porucha visu na první pohled na pacientovi znatelná. Druhým aspektem je podcenění míry invalidizace pacienta při omezení perimetru (dopad například na řízení motorových vozidel, obzvláště u řidičů z povolání).

Klinické projevy nemusí být, a většinou také nejsou, konstantní. Rozsah postižení a jeho tíže se v čase mění. Můžeme se setkat s kolísajícím průběhem od lehkého až po těžký deficit, s postupným zhoršováním či naopak zlepšováním. Patofyziologické vysvětlení je i základem pro rozvoj a opodstatnění rekanalizačních postupů. Při uzávěru mozkové tepny dochází v určitém časovém horizontu k nevratnému poškození mozkových buněk (nekróza, jádro ischemie, infarct core), a to v oblasti s poklesem mozkového krevního průtoku (cerebral blood

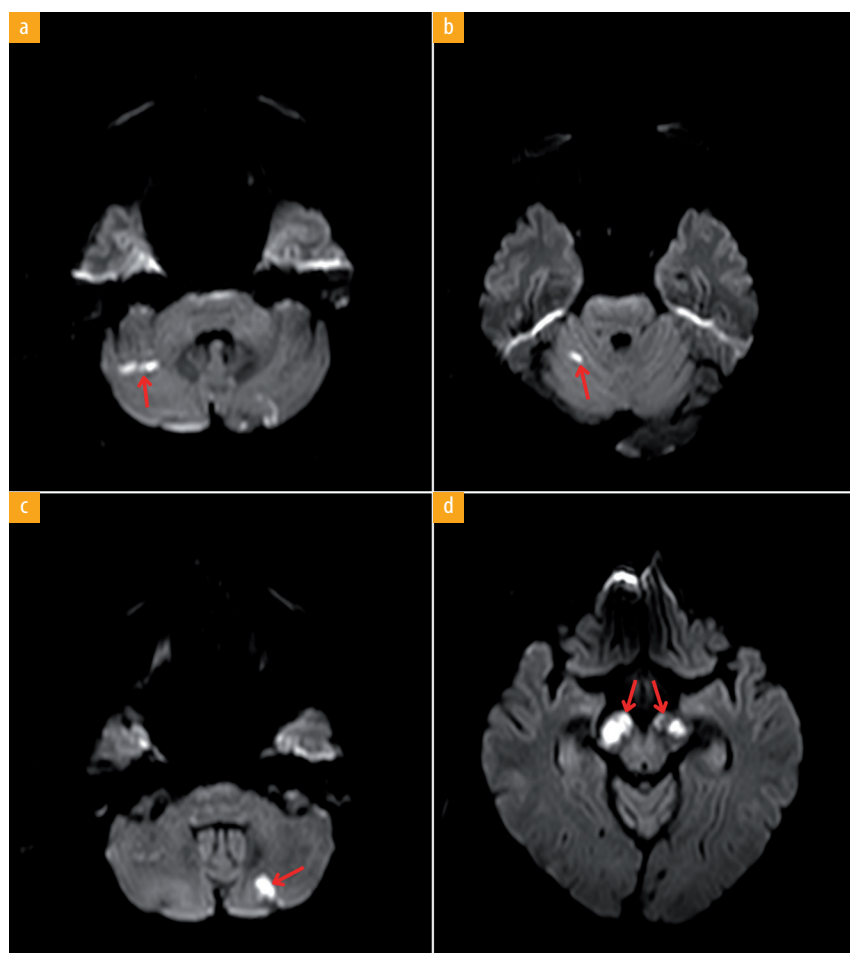


Obr. 1.5 Rozvinutá ischemie pro okluzi střední mozkové tepny M1 (červená * – rozvinutá ischemie v difuzně-váženém obraze)

flow, CBF) přibližně pod 12 ml/100 g/min. V periférii ischemického ložiska je za podpory kolaterálního zásobení zachován vyšší CBF (12–18 ml/100 g/min). V této oblasti je mozková tkáň poškozena pouze dočasně – reverzibilně (metabolický útlum, ischemický polostín, ischemická penumbra). Ischemická penumbra je cílem terapeutických postupů akutního stadia iCMP (záchrana a obnova funkce těchto buněk včasnou rekanalizací postižené tepny a obnovení CBF v hodnotách nad 18 ml/100 g/min). V případě nedostatečně rychlé intervence dojde i v této oblasti k ireverzibilním změnám (patofyziologicky ke kombinaci apoptózy a nekrózy mozkových buněk) [8,9].

Rozsah ischemie je zpravidla přímo úměrný době trvání uzávěru, kalibru postižené tepny a rychlosti rozvoje jejího uzávěru. Časový faktor je v současnosti zásadní veličinou v léčbě akutní iCMP a většina doporučených postupů s ním operuje [9]. Klinický výsledek rekanalizační terapie závisí na rozsahu ischemie. Pacienti s kratším časem od vzniku CMP do rekanalizace tak mají větší šanci na dobrý klinický výsledek [8].

Rekanalizační terapie akutní iCMP je již standardním postupem v klinické praxi. Indikační kritéria (a především seznam kontraindikací) pro intravenózní



Obr. 1.6 Ischemie mozečku a crura cerebri při stenóze dominantní arterie vertebralis; a–c) difúzně-vážená obrázy s nálezem akutních ischemií (červené šipky) v mozečku, d) akutní ischemie v crura cerebri

ní trombolýzu (IVT) i mechanickou trombektomií (MT) doznala opakovaně v průběhu posledních let výrazných změn. Terapeutické okno se stále rozšiřuje a dřívější absolutní kontraindikace se relativizují. Stále však zůstávají situace, které nejsou v současných doporučeních výrazněji řešeny. V této monografii se budeme věnovat především těmto specifickým situacím.

LITERATURA

1. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP, et al. *Merritt's neurology*. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
2. Šedová 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(5):979–86.
3. Boursin P, Paternotte S, Dercy B, et al. Semantics, epidemiology and semiology of stroke. *Soins*. 2018;63(828):24–7.
4. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1–5.
5. Hart RG, Catanese L, Perera KS, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017;48(4):867–72.
6. Chung JW, Park SH, Kim N, et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4). pii: e001119.
7. Dorňák T, Herzig R, Školoudík D, et al. Outcome Predictors in Acute Basilar Artery Occlusion. *Can J NeurolSci*. 2014;41:368–74
8. Školoudík D, Šaňák D. *Rekanalizační terapie akutní ischemické cévní mozkové příhody*. Praha: Maxdorf; 2013.
9. Kalvach P. *Mozkové ischemie a hemoragie*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada; 2010.

2 INTRAVENÓZNÍ TROMBOLÝZA V LÉČBĚ AKUTNÍ ISCHEMICKÉ CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY

David Černík

MINIMUM PRO PRAXI

- Standardní časové okno pro intravenózní trombolýzu je 4,5 h od vzniku příznaků.
- Rozšířené časové okno je 4,5–9 h, zvažuje se přítomnost zachránitelné tkáně na pokročilém zobrazení (perfuzní CT nebo MRI).
- Používaná fibrinolytika jsou altepláza (podán úvodní bolus a následuje hodinová infuze) a tenektepláza (okamžitý bolus).
- Tenektepláza se jeví jako mírně účinnější než altepláza u okluzí velkých tepen.
- Existuje značné množství absolutních kontraindikací IVT, na které by mělo být pamatováno.

Jak již bylo uvedeno, rozvoj nekrotických změn při uzávěru mozkové tepny je úměrný času do jejího znovuotevření – rekanalizaci. Již v okamžiku vzniku akutního uzávěru tepny je aktivován endogenní fibrinolytický systém (tkáňový aktivátor plasminogenu, t-PA), jeho rychlost a účinnost je však nedostatečná (doba do rekanalizace jsou vyšší jednotky až nízké desítky hodin). Z těchto důvodů byl vyroben rekombinantní t-PA (rt-PA). Tato látka masivně aktivuje proces fibrinolýzy a urychluje rozrušení akutního cévního uzávěru. K dispozici je preparát altepláza (Actilyse®, Boehringer-Ingelheim, Německo), který je možno podat ve standardním časovém okně nejpozději do 4,5 h (v rozšířeném okně až do 9 h za dodržení specifických podmínek) od rozvoje prvních příznaků akutní iCMP [1–3]. Přípravek se podává po zředění v přiloženém roztoku v dávce 0,9 mg/kg hmotnosti pacienta. Maximální dávka je 90 mg. Úvodem je podán intravenózní bolus (10 % vypočtené dávky), který je následován hodinovou intravenózní infuzí. Postup se označuje jako intravenózní trombolýza (IVT). Alternativní schválený přípravek, který v současnosti alteplázu nahrazuje je tenektepláza (Metalysé®, Boehringer-Ingelheim, Německo). Tenektepláza je podávána také intravenózně, ale oproti altepláze je celá dávka podána bolusově (tab. 2.1).

Provedení IVT má celou řadu kontraindikací, které souvisí s potenciálním rizikem závažného krvácení při podání fibrinolytika [1–3]. Nejzávažnější komplikací představuje mozkové krvácení, jehož výskyt se pohybuje mezi 1 a 2 % [4].

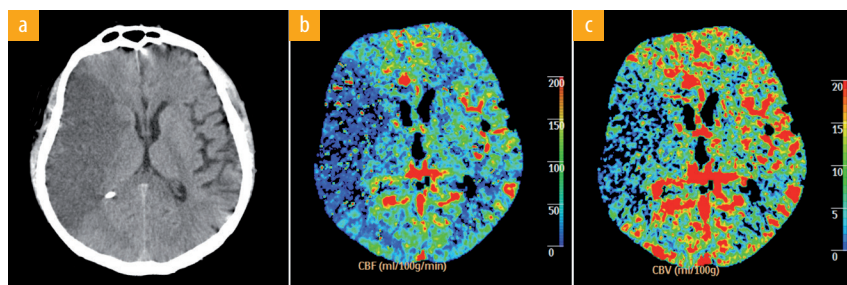
■ **Tabulka 2.1** Dávkování tenekteplázy podle oficiálního doporučení výrobce (dostupné: <https://pro.boehringer-ingelheim.com/products/metalyse/stroke/administration>)

Hmotnost pacienta (kg)	Dávka tenekteplázy (mg)	Bolus tenekteplázy (ml)
≤ 60	15	3
60–69	17,5	3,5
70–79	20	4
80–89	22,5	4,5
≥ 90	25	5

Riziko této komplikace roste s narůstajícím časem od počátku příznaků v korelaci s větší pravděpodobností rozsáhlejších nekrotických změn [5]. Studie IST-3 (The Third International Stroke Trial) s časovým oknem pro podání IVT do 6 h od vzniku příznaků ukázala lepší kvalitu života léčených pacientů (IVT skupina) v odstupu 18 měsíců od CMP, ačkoli neprokázala vliv na přežití pacientů [6]. Postupně byly provedeny další randomizované studie s delším časovým oknem [7], což vedlo ke stanovení rozšířeného časového okna mezi 4,5 a 9 h od vzniku příznaků. V tomto časovém úseku je doporučováno použití perfuzního CT (CTP) nebo MR difuzního vyšetření k průkazu existence penumbry (zachranitelné tkáně) (obr. 2.1). V současnosti probíhají, nebo jsou v přípravě, další randomizované studie více rozšiřující časové okno – například studie Hope (okno 24 h) [8].

Specifický je přístup k pacientům s uzávěrem AB. S ohledem na velmi vysokou pravděpodobnost vzniku těžkého deficitu či úmrtí je doporučeno přistoupit k podání IVT i po uplynutí terapeutického časového okna 4,5 h [3].

Hlavní nevýhodu provedení IVT mimo úzké terapeutické časové okno představuje malá efektivita v případech okluze velké mozkové tepny (arteria carotis interna – ACI, arteria carotis media – ACM, arteria basilaris – AB), kdy bylo dosaženo časné rekanalizace maximálně v 15–30 % případů v závislosti na použité



Obr. 2.1 Rozvinutá ischemie v povodí a. cerebri media vpravo (ASPECTS 2); a) kontrolní nativní CT vyšetření po 24 h, b) vstupní CT perfuze, snížen CBF (cerebral blood flow), c) CT perfuze, snížen CBV (cerebral blood volume) označující jádro ischemie

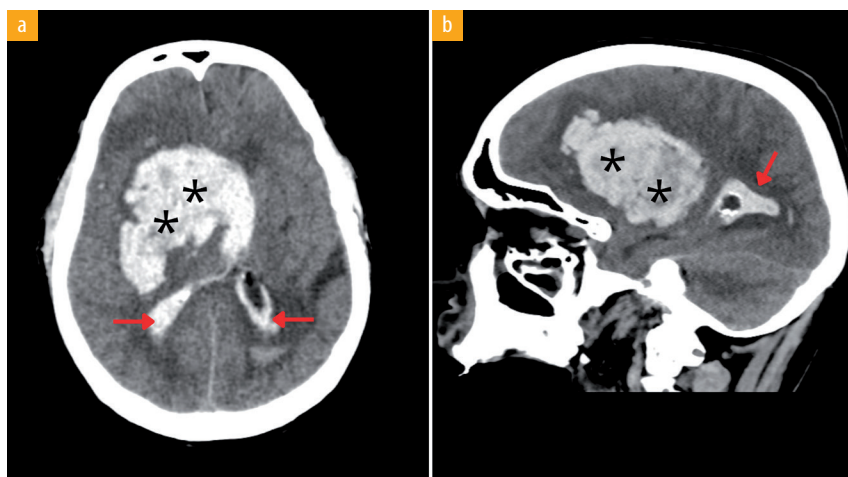
metodě důkazu rekanalizace a době diagnostiky rekanalizace po IVT [9–12]. Současná data v tomto případě ukazují lehce vyšší účinnost tenekteplázy, nicméně ani ta zdaleka nedosahuje efektivity endovaskulární terapie, jak bude uvedeno dále [13,14].

Aktuální indikační kritéria intravenózní trombolýzy

- Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2021 [3]:
 - Diagnóza iCMP s náhle vzniklým a klinicky jasným neurologickým deficitem, který je příčinou disability.
 - Věk ≥ 18 let.
 - National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ≥ 2 . U pacienta s hodnotou NIHSS 2–4 se má jednat o funkčně významný nebo hendikepující neurologický deficit. V případě uzávěru velké mozkové tepny a nezávažného neurologického deficitu je potřeba postupovat individuálně. V rozšířeném časovém okně se udává horní limit NIHSS 25 bodů.
 - Premorbidní modifikované Rankinovo skóre (mRS) ≤ 3 ve standardním časovém okně (mRS ≤ 2 v rozšířeném časovém okně).
 - Vznik příznaků v posledních 4,5 h (v rozšířeném časovém okně až 9 h).
 - Ve standardním časovém okně 4,5 h na základě výsledku nativního CT mozku (non-contrast CT, NCCT) – časné ischemické změny jsou menšího rozsahu než 1/3 povodí střední mozkové tepny, nebo hodnota Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) je ≥ 7 .
 - V rozšířeném časovém okně se postupuje podle výsledku pokročilého zobrazení – CTP či MR difuzi. Objem ischemického jádra na MR-DWI < 70 ml a negativní sekvence FLAIR a objem penumbry > 10 ml. Alternativně objem ischemického jádra na CTP < 70 ml (regionální průtok krve mozkem – rCBF $< 30\%$). Poměr objemu hypoperfuze a ischemického jádra (CTP nebo MR-PWI/DWI) $> 1,2$.

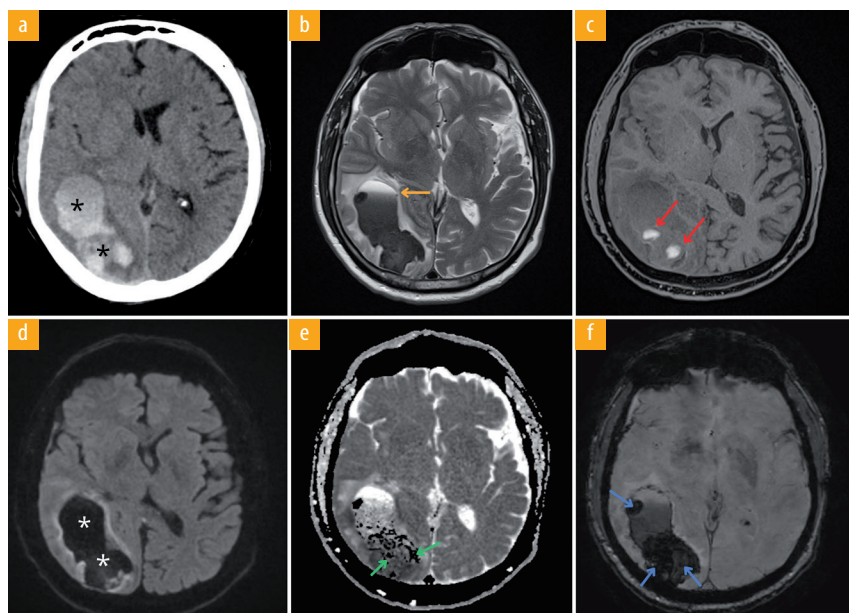
Absolutní kontraindikace intravenózní trombolýzy

- Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2021 [3].
 - Známá přecitlivělost na léčebnou nebo na některou z pomocných látek.
 - Průkaz intrakraniálního krvácení (ICH) na CT nebo MR.
 - Průkaz jiného onemocnění mozku než ischemie jako příčiny akutního neurologického deficitu.
 - Přítomnost rozsáhlých časných ischemických změn (v rozsahu $\geq 1/3$ povodí ACM nebo ASPECTS < 7) s jasnou hypodenzitou při NCCT mozku nebo průkaz rozsáhlé ischemie na DWI-MR (v rozsahu $\geq 1/3$ povodí ACM) + pozitivní nález v sekvencích FLAIR.



Obr. 2.2 Absolutní kontraindikace IVT – intracerebrální hematom v CT obraze; a) nativní CT v axiálních rekonstrukci, b) nativní CT v sagitální rekonstrukci, * – intracerebrální hematom, červená šipka – hemocelalus

- Podezření na subarachnoidální krvácení (SAK) nebo klinické příznaky svědčí pro SAK, a to i při negativním nálezu na NCCT nebo MR mozku.
- Akutní vnitřní krvácení.
- Nekontrolovatelný systolický TK nad 185 mmHg nebo diastolický TK nad 110 mmHg.
- Kraniocerebrální a spinální poranění v posledních třech měsících, zejména u pacienta se závažným reziduálním klinickým nebo radiologickým nálezem.
- ICH v posledních šesti měsících (obr. 2.2, 2.3).
- Manifestní, silné či nebezpečné krvácení v posledních 21 dnech, vč. krvácení do hrudníku, gastrointestinálního (GIT) nebo urogenitálního traktu (UGT).
- Známá hemoragická diatéza.
- Známá arteriovenózní malformace a známé symptomatické aneuryzma.
- Známé aneuryzma hrudní aorty, břišní aorty nebo periferních tepen.
- Intrakraniální nebo intra spinální operace v posledních 4 týdnech.
- Arteriální punkce na nekomprimovatelném místě v posledních 7 dnech.
- Porod v posledních 10 dnech nebo třetí trimestr s iminentním porodem.
- Známá infekční endokarditida.
- Disekce tepen aortálního oblouku.
- Intrakraniální intrinziční (intraaxiální) tumor nebo metastatické tumory CNS.
- Léčba nefrakcionovaným heparinem (unfractionated heparin; UFH) nebo nízkomolekulárním heparinem (low-molecular-weight heparin; LMWH) v terapeutické dávce v posledních 24 h.



Obr. 2.3 Subakutní intracerebrální hematom v CT a MR obraze; a) subakutní intracerebrální hematom temporo-okcipitálně vpravo (černé *), b) T2-vážená sekvence s průkazem tvorby hladinky, c) T1-vážená sekvence s průkazem okrásků methemoglobinu (červené šipky), d) difuzně-vážený obraz, hematom je bez restrikce difuze, blackout centrálně (bílé *), e) ADC mapa s výpočtovými artefakty (zelené šipky), f) SWI obraz s náleze vícero dep susceptibilních artefaktů

- Ostatní známé závažné stavy s vysokým rizikem vážného nebo život ohrožujícího krvácení (mimo jiné nádor GIT nebo UGT). IVT je spojena s vysokým rizikem život ohrožujícího krvácení.
- INR > 1,7.
- Počet trombocytů < 100 000/μl.
- aPTT nad horní limit laboratoře.
- Užívání přímých (direktních) perorálních antikoagulancií (DOAK) v posledních 48 h před vznikem iCMP, pokud není známá nebo je zvýšená hodnota příslušných testů pro daný lék nad horní limit laboratoře.
- Užívání dabigatranu. U pacienta, který užívá dabigatran, lze k okamžitému zrušení antikoagulačního účinku podat specifické antidotum idarucizumab (Praxbind®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Německo) v dávce 5 g (2 × 2,5 g/ 50 ml) intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každou v délce 5–10 min, nebo jako bolusovou injekci.

V uvedeném doporučení jsou uvedeny ještě další relativní kontraindikace a specifické klinické situace. Některé z nich budou probrány v dalších kapitolách.

LITERATURA

1. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee a the ESO Writing Committee, Guidelines for Management of Ischaemic Stroke 2008, Update 2009. Available from URL: <http://www.eso-stroke.org/eso-stroke/education/guidelines.html>
2. 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(3):e46–e110
3. 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(3):291–9.
4. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39(12):3316–22.
5. Školoudík D, Šaňák D. Rekanalizační terapie akutní ischemické cévní mozkové příhody. Praha: Maxdorf; 2013.
6. IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):768–76.
7. Campbell BC, 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(10193):139–47.
8. Luo Z, Zhou Y, He Y. Treatment with intravenous alteplase in ischaemic stroke patients with onset time between 4.5 and 24 hours (HOPE): protocol for a randomised, controlled, multi-centre study. *Stroke Vasc Neurol.* 2024;9(3):318–23.
9. Muchada M, Rodriguez-Luna D, Pagola J, et al. Impact of Time to Treatment on Tissue-Type Plasminogen Activator-Induced Recanalization in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014;45:2734–8.
10. Alexandrov AV, Molina C, Grotta JC, et al. Ultrasound-Enhanced Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2004;351:2170–8.
11. Molina C, Ribo M, Rubiera M, et al. Microbubble Administration Accelerates Clot Lysis During Continuous 2MHz Ultrasound Monitoring in Stroke Patients Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *Stroke*. 2006;37:425–9.
12. 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):2254–8.
13. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al.; EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2018;378(17):1573–82.
14. Wu N, Doepfner TR, Hermann DM, Gronewold J. Efficacy and safety of intravenous tenecteplase compared to alteplase before mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Neurol.* 2024;271(7):3928–41.

3 KOMPLIKACE INTRAVENÓZNÍ TROMBOLÝZY A JEJICH ŘEŠENÍ

Veronika Šredlová, Jiří Neumann, David Černík

MINIMUM PRO PRAXI

- V případě vzniku závažných komplikací je nutné aplikaci alteplázy ihned ukončit.
- SICH podle definice SITS – MOST: lokální nebo vzdálené parenchymové krvácení typu 2 (> 30 % hemoragicky infarzované oblasti) na kontrolním CT mezi 22 a 36 h po IVT, které je spojené se zhoršením NIHSS o ≥ 4 body nebo vede ke smrti.
- Anafylaktická reakce na trombolytikum se neliší od reakce na jiné alergeny a vyžaduje standardní terapii podle tíže alergické reakce.
- Orolingvální angioedém je anafylaktoidní reakce, která se projevuje náhle vzniklým zduřením jazyka či rtu. Rozvoj může být velmi rychlý a stav ve vzácnějších případech vyžaduje včasnou intubaci nebo jiné invazivní zajištění dýchacích cest.

Správně indikovaná intravenózní trombolýza má významný vliv na prognózu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou. Je však provázena rizikem rozvoje i život ohrožujících komplikací. Při rozvoji komplikací je doporučeno ihned ukončit aplikaci infuze s alteplázou. V případě tenekteplázy je možné řešit pouze následky s ohledem na jednorázové bolusové podání. V následujícím přehledu jsou uvedeny tři nejvýznamnější komplikace.

Intracerebrální krvácení

Symptomatické intracerebrální krvácení (symptomatická intracerebrální hemoragie, SICH) je nejzávažnější komplikací IVT. Pro klasifikaci SICH je k dispozici několik definic, které se od sebe liší. Nejčastěji používané definice jsou:

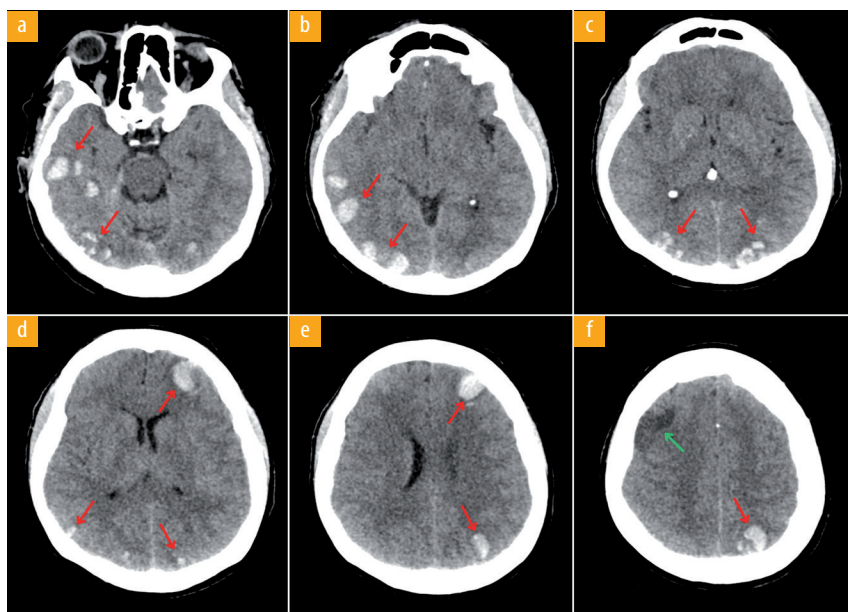
1. SICH podle definice SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study): lokální nebo vzdálené parenchymové krvácení typu 2 (> 30 % hemoragicky infarzované oblasti) na kontrolním CT mezi 22 a 36 h po IVT, které je spojené s nejméně čtyřbodovým zvýšením skóre NIHSS ve srovnání s výchozím stavem nebo vede ke smrti.
2. SICH podle definice NINDS (the National Institute of Neurological Disorders and Stroke study): jakýkoli typ intracerebrálního krvácení na kontrolním CT do 36 h po IVT, které je v časové souvislosti se zhoršením klinického stavu pacienta (zhoršení NIHSS o ≥ 1 bod).

3. SICH podle definice ECASS II (the Second European Cooperative Acute Stroke Study): jakékoli intracerebrální krvácení dokumentované na kontrolním CT v době 22–36 h po IVT, které je asociované se zhoršením neurologického deficitu o čtyři body a více na škále NIHSS nebo vede ke smrti pacienta.

Jak vyplývá z výše uvedených definic, je při hodnocení SICH provázána změna klinického stavu se zhoršením neurologického deficitu a nálezů intracerebrálního krvácení na kontrolním zobrazení mozku. Žádná z definic však nevylučuje falešně pozitivní označení ICH za symptomatické při zhoršení klinického nálezu z jiné příčiny (např. mozkový edém).

Incidence SICH v souvislosti s léčbou IVT u akutní iCMP se celosvětově pohybuje mezi 2 a 7 % případů. Výskyt jakéhokoli intrakraniálního krvácení může být až o řád vyšší. Altepláza i tenektepláza mají podobnou míru krvácivých komplikací podle randomizovaných kontrolovaných studií (obr. 3.1).

- Terapie podle Doporučení Cerebrovaskulární sekce ČNS ČLS JEP (Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2021)
 - Substituce koagulačních faktorů není vzhledem ke krátkému biologickému poločasů léku zpravidla nutná a krvácení se léčí symptomaticky.
 - Totéž platí pro předávkování alteplázou.



Obr. 3.1 Oboustranné intracerebrální krvácení jako komplikace podání intravenózní trombolýzy; a,b) nativní kontrolní CT, červené šipky – oboustranné ICH v různých lokalizacích, zelená šipky – okresek akutní ischemie

- V případě nutnosti lze podat:
 - ~ čerstvě zmraženou plasmu (obsahuje všechny koagulační faktory) – v úvodu podat 200–400 ml a dále podle stavu pacienta do celkové dávky 10–20 ml/kg hmotnosti
 - ~ koncentrát 4F – PCC (Prothromplex R Total NF; Baxalta Innovations GmbH, Rakousko nebo OcplexR; Octapharma [IP] Limited, Velká Británie) v dávce 25–50 j/kg, pomalá i.v. aplikace, max. rychlost 2 ml/min (60 j/min)
 - ~ kyselinu tranexamovou (Exacyl R; Sanofi – aventis, s.r.o., ČR), obvykle 2–4 g/ 24 h ve dvou až třech injekcích.

Alergická reakce na trombolitikum

Alergická reakce na trombolitikum je imunitně podmíněná reakce probíhající stejně jako na jakékoliv jiné léčivo či obecně alergen. Můžeme se setkat s mírnými příznaky, jako je svědění kůže či mírný exantém, přes výraznější otoky a dušnost až po anafylaktický šok s centralizací oběhu a respiračním selháním, který může končit fatálně. Lerario et al. ve své studii (3176 pacientů s intravenózní trombolýzou) uvádějí výskyt anafylaktické reakce u 0,54 % pacientů [10].

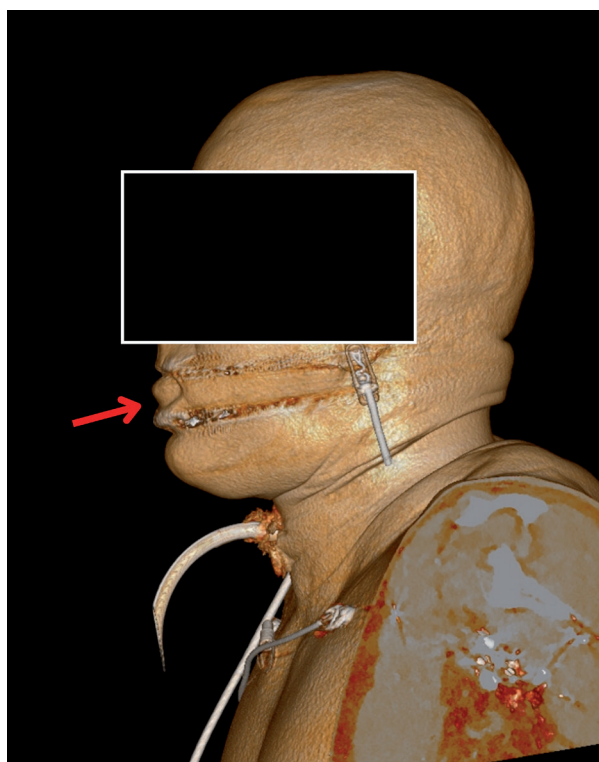
V terapii mají své nezastupitelné místo antihistaminika, kortikoidy, adrenalin, volumoterapie a oxygenoterapie. V extrémních případech je nutné i invazivní zajištění dýchacích cest a oběhová podpora.

Orolingvální angioedém

Mezi relativně vzácné komplikace IVT patří i anafylaktoidní reakce, která se projevuje náhle vzniklým zduřením jazyka či rtu. Jedná se o orolingvální angioedém, který může mít i dramatický průběh s možnými fatálními následky, pokud dojde k obstrukci dýchacích cest. Výskyt se pohybuje mezi 1 a 5 %.

Etiopatogeneze orolingválního angioedému není zcela vyjasněna. Předpokládá se, že se jedná o anafylaktoidní reakci (nikoliv anafylaktickou zprostředkovanou IgE protilátkami), spojenou se simultánní aktivací komplementového systému a kininové kaskády plasminem. Aktivace komplementové a kininové kaskády způsobuje degranulaci mastocytů, zvýšení hladiny bradykininu a uvolnění histaminu s následnou vazodilatací.

Orolingvální angioedém častěji postihuje pacienty léčené ACE inhibitory (riziko je vyšší až 13×) a pacienty s ischemickými lézemi v oblasti frontálního laloku a operkulo-inzulární oblasti. Průběh je většinou mírný, porucha je přechodná a zpravidla lokalizovaná kontralaterálně k postižené hemisféře. Léčba je empirická. Kromě okamžitého ukončení infuze s alteplázou se intravenózně aplikují kortikoidy (hydrokortison 200–300 mg v bolusové injekci nebo rychlé infuzi) a antihistaminika (dithiaden 1 mg). Při těžším průběhu má být neprodleně podán adrenalin 0,3–0,5 mg intramuskulárně či titrován intravenózně (po zředění



Obr. 3.2 Masivní rychle progredující orolingvální angioedém po podání tenekteplázy nereagující na podanou medikaci a znemožňující intubaci vedoucí k akutní koniometrii pro zajištění dýchacích cest. Na obrázku výrazný otok jazyka (šipka) a zavedená koniometrická kanyla

adrenalin 1 mg: 10 ml FR = 0,1 mg/ml; nebo 1 mg: 100 ml FR = 0,01 mg/ml). V krajním případě (otok a obstrukce dýchacích cest, oběhová nestabilita apod.) je nezbytná včas provedená orotracheální intubace. Progrese otoku dýchacích cest s nemožností provést intubaci vede k nutnosti akutní koniometrie pro zajištění ventilace a oxygenace (obr. 3.2).

Dle nejnovějších AHA/ASA doporučení z února 2026 je v léčbě angioedému možné přistoupit k podání selektivního antagonisty receptoru bradykininu B2 (Icatibant) a to v dávce 3 ml (30 mg) subkutánně v břišní oblasti s tím, že další injekce 30 mg může být podávána v intervalech 6 hodin, ale nesmí se překročit celkem 3 injekce za 24 hodin. Alternativně lze podat inhibitor C1 esterázy (Berinert) v dávce 20 IU/kg, kdy je v doporučení odkazováno na jejich úspěšné podání u hereditárního angioedému a angioedému souvisejícího s inhibitory ACE. V našich podmínkách mají již dlouholeté příznivé zkušenosti s inhibitorem C1 esterázy například kolegové z Komplexního cerebrovaskulárního centra v Liberci.

REJSTŘÍK

A

- adjuvantní antiagregační terapie
 - v průběhu mechanické trombektomie 129
- aktivátor plasminogenu typu 2 95
- alergická reakce na trombolytikum 27
- alkohol 117
- altepláza 19, 31
- andexanet alfa 67
- angioplastika 107
- antiagregační terapie 106, 129
- antihistaminika 27
- antikoagulační léčba 63, 129, 133, 140
 - indikace IVT u pacientů s iCMP 65
- arteria cerebri media 12
- aspirační katétr 32
- ataxie 118

B

- bolest hlavy 118, 133
- bridging terapie 76, 128

C

- cerebrolysin 163, 164
- cerebrovaskulární rezervní kapacita 148
- cévní mozková příhoda 12
 - akutní 12
 - – přednemocniční péče 46
 - časná recidiva, farmakologická terapie 138
 - hemoragická, v dětském věku 118
 - ischemická 12
 - perioperační 51 viz též perioperační iCMP
 - u adolescentů, rizikové faktory 116
 - v dětském věku 113
 - – etiologie 114
 - – klasifikace 113
 - – léčba 119

- – prognóza 123
- ve vertebrobasilárním povodí 13

Č

- čerstvě zmražená plasma 27

D

- dekompresní kraniektomie
 - indikační kritéria 158
 - po mechanické trombektomii 157
- diabetes mellitus 54, 95
- disekce krčních a intrakraniálních tepen 85, 87, 89
 - dlouhodobá léčba 91
 - endovaskulární léčba 91
 - indikace IVT u pacientů s iCMP 90
 - lokalizace 86
- Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu 55, 60, 65, 74, 82, 90, 96, 121
- Doporučení pro mechanickou trombektomii akutního mozkového infarktu 158
- drip'n'ship 46
- dysartrie 118

E

- embolie plodové vody 95
- embolus 35, 36
- emergentní stentování karotické tepny 105
- endogenní fibrinolytický systém 19
- endoteliální dysfunkce 95
- extra-intrakraniální bypass 147, 152, 154

F

- fibrilace síní 54
- fibrinolyza 19, 95
- fokální cerebrální arteriopatie 114

H

hemiparéza 118
 hemodynamika 53
 hemoragická transformace mozkového infarktu 60
 HERMES registr 38
 hormonální antikoncepce 117
 Hornerův syndrom 88
 hyperextenze, rotace nebo retroverze krční páteře 86
 hyperkoagulační stav 60, 95
 hyperlipidemie 95, 117
 hypertenze 54, 95, 117

Ch

choriokarcinom 95
 chování, změny 118
 chronická obstrukční plicní nemoc 54

I

idarucizumab 67
 infarkt myokardu 54
 inhibitor

- ACE 27
- C1 esterázy 28
- GP IIb– IIIa 139

 intraarteriální trombolýza 30

- při okluzi centrální retinální tepny 103
- u pacientů s míšní ischemií 111
- v průběhu mechanické trombektomie 128

 intracerebrální krvácení 25

- oboustranné 26

 intravenózní trombolýza 19

- indikační kritéria 21
- komplikace 25
- kontraindikace 19, 21
- prodloužená nízkodávková 140
- u pacientů po kraniocerebrálním poranění 80
- u pacientů po nedávné operaci nebo invazivním výkonu 51
- u pacientů s maligním nádorovým onemocněním 58
- u pacientů s míšní ischemií 111
- u pacientů s neznámou dobou vzniku 70

- u pacientů s okluzí centrální retinální tepny 102
- u pacientů užívajících perorální antikoagulancia 63
- v dětském věku 120
- v těhotenství a poporodním období 96

ischemická choroba srdeční 54
 ischemický iktus s neznámou dobou vzniku (UNK) 72

- indikační kritéria intravenózní trombolýzy 76
- kontraindikace intravenózní trombolýzy u pacientů s iCMP 73

 ischemie

- a. cerebri media 39
- rozsah 16

K

karotická endarterektomie

- po intravenózní trombolýze 143
- po ischemické CMP 142
- radiologická zobrazení 143

 karotický stent 87
 klasifikace

- Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale (TICI) 37, 126
- Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 32

 koncentrát 4F 27
 koniotomie 28
 kortikoidy 27
 kostní štěp, 3D tisk 160
 kouření 54, 95, 117
 kraniocerebrální poranění 80
 kranioplastika 157
 krevní ztráta 53
 křečové záchvaty 133
 kyselina tranexamová 27

L

ledviny, onemocnění 54
 letecká záchraná služba 48

M

maligní nádorové onemocnění 58

- indikace IVT u pacientů s iCMP 60

 mechanická trombektomie 30, 32

- historický vývoj 32

- indikační kritéria 44
- možnosti zvýšení efektivity 125
- u okluze středních a distálních úseků mozkových tepen 41
- u pacientů s nízkým ASPECT skóre 40
- v dětském věku 121
- v rozšířeném časovém okně 38
- v těhotenství 98
- míšní ischemie 109
- intraarteriální trombolýza 111
- intravenózní trombolýza 111
- příčiny 110
- rizikové faktory 110
- modifikovaná Rankinova škála 119
- mothership 46
- motorika, porucha 133
- Moyamoya nemoc 115
- mozkové buňky, poškození 15
- mozkové krvácení 19
- mozkový infarkt 60
- mozkový krevní průtok 15
- MR DWI 73

N

- National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 21
- nauzea 13
- návykové látky 95
- neurogeneze 163
- neurologický deficit 44
- neuroplasticita 163
- neuroprotektce 163
- NNT parametr 40

O

- oběhová nestabilita 28
- obezita 95, 117
- ochrnutí 12
- okluze
 - bazilární tepny 13, 15, 20
 - centrální retinální tepny 100, 102
 - – endovaskulární terapie 103
 - – intervence neurologa a sekundární prevence 103
 - střední mozkové tepny 14, 16, 33
 - velké mozkové tepny 20, 44
- okulomotorické poruchy 118
- operace, definice 52

- orolingsvální angioedém 27
- orotracheální intubace 28
- otok a obstrukce dýchacích cest 28

P

- penumbra 16, 20
- perioperační cerebrovaskulární příhoda 52
- perioperační iCMP 51
 - indikace IVT u pacientů s iCMP 54
 - rizikové faktory 54
- perkutánní transluminální angioplastika 34
- primární aspirace 126
- přímá perorální antikoagulancia (DOAK) 64, 66

R

- radiační zátěž 95
- Rankinovo skóre 21
- rekanalizační terapie 125
 - indikační kritéria 16
 - při okluzi centrální retinální tepny 100
 - tandemové léze v přední cirkulaci 105
 - u disekce krčních a intrakraniálních tepen 85
 - u míšní ischemie 109
 - v těhotenství a šestinedělí 94
- reokluze karotidy 106
- retinální ischemie 100
- riziko operace/invazivního výkonu podle vlivu na hemodynamiku a krevní ztráty 53

Ř

- řeč, porucha 12, 118

S

- selektivní antagonistu receptoru bradykininu B2 28
- skóre Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) 21, 38, 39
- slepota 100
- SPECT 149
- stenóza karotické tepny 105
- stent, retrahovatelný samoexpandibilní 33

stroke mimics 113

studie

- ANGEL ASPECT 40
- ASCENT 106
- ASTER 127
- CMOSS 150
- CONCORDIA 91
- COSS 150
- CREGS 164
- DAWN 38
- DEFUSE-3 38
- DISTAL 41
- ECASS-4 70
- ECASS II 26
- EPITHET 70
- ESCAPE 37
- ESCAPE-MEVO 41
- ESCAS 164
- EXTEND 70, 75
- EXTEND-IA 38
- GALA 145
- Hope 20
- IMS III 36
- IST-3 20
- ITACA-Stroke 61
- LASTE 40
- MERCI 32
- METRICS 106
- MR-CLEAN 37
- MR RESCUE 36
- Multi-MERCI 32
- NINDS 25
- Penumbra Stroke Trial 32
- PROACT 30
- PROSPERO 91
- RESCUE Japan LIMIT 40
- SELECT 2 40
- SITS-MOST 25
- SWIFT 36
- SWIFT-PRIME 37
- SYNTHESIS 36
- TENSION 40
- TESLA 40
- THAWS 70
- TREVO 2 36
- UERT 139
- Vargase 126
- VECTOR 127
- WAKE-UP 70, 75

symptomatické intracerebrální krvácení 25, 61, 67, 71

T

- tandemová léze v přední cirkulaci 105
- těhotenství a šestinedělí 94
- tenektepláza 19, 20, 31
- test
 - FAST 47
 - FAST+ 48
 - Montreal Cognitive Assessment 165
- tkáňový aktivátor plasminogenu 19
- transkraniální dopplerometrie 148
- transport pacienta s CMP 46
- tranzitorní ischemická ataka 54
- traumatické poranění mozku 80
 - indikace IVT u pacientů s iCMP 82
 - kontraindikace IVT u pacientů s iCMP 83
 - stupně závažnosti 81
- trombolytikum, alergická reakce 27
- trombóza mozkových splavů 132
 - rizikové faktory 136
- tromby 33

U

- ústní koutek, pokles 12
- uzávěr mozkové tepny 30

V

- vědomí, porucha 118
- visus, porucha 13, 118
- výpad zorného pole 13

W

- wake up stroke (WUS) 70
 - indikace IVT u pacientů s iCMP 73
 - indikační kritéria intravenózní trombolýzy 76
- warfarin 64, 66
- Willisův okruh 14

Z

- záchvat, symptomatický 118
- závrať 13
- zmatenost 12
- zvracení 13, 118, 133