

Konsenzus a návrh k algoritmu léčby – mechanická trombektomie u akutního mozkového infarktu

Výsledky intervenčních studií MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT

Souhrn

V cerebrovaskulární neurologii vůbec poprvé existují nezpochybnitelné důkazy o klinické efektivitě mechanické rekanalizace u akutního uzávěru mozkové tepny. Pět randomizovaných studií publikovaných v roce 2015 dokumentovalo nebyvalý prospěch a bezpečnost mechanické rekanalizace. Jednalo se o studie: MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA a REVASCAT. Bylo prokázáno, že endovaskulární léčba výrazně snižuje morbiditu a mortalitu pacientů. Počet pacientů, kteří musí být léčeni, aby jeden pacient byl kompletně vyléčen, je ohromující – jen 3–7 pacientů. Věk a tíže deficitu nepředstavují vylučující kritérium (MR CLEAN, ESCAPE a EXTEND-IA bez věkového omezení; SWIFT PRIME od 18 do 80 let a REVASCAT od 18 do 85 let). Základním zobrazením byly dominantně nativní výpočetní tomografie (CT) a CT angiografie. Perfuzní metody byly využity pouze v EXTEND-IA a SWIFT PRIME. Cílem výkonů bylo dosažení reperfuze do 60 min od vpichu do třísla. Nezbytnou součástí studií byl systém hodnocení kvality výkonů. V tomto článku přinášíme výsledky uvedených studií, shrnujeme management během endovaskulární léčby (korekce krevního tlaku, použití anestézie, konkomitantní medikace) a navrhuje možná indikační kritéria.

Abstract

For the first time in cerebrovascular neurology there is an indisputable evidence of clinical effectiveness of mechanical recanalization in acute cerebral artery occlusion. Five randomized trials published in 2015 documented an unprecedented benefit and safety of endovascular thrombectomy. The particular trials were: MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA and REVASCAT. It has been proven that endovascular treatment reduces morbidity and mortality of patients significantly. The number needed to treat to result in one patient with good functional outcome was staggeringly low – only 3–7 patients. Age and deficit severity do not constitute exclusionary criteria (MR CLEAN, ESCAPE and EXTEND-IA without age restrictions; SWIFT PRIME between 18–80 years and REVASCAT between 18–85 years of age). The principal imaging methods were predominantly native CT and CT angiography. Perfusion methods were used in EXTEND-IA and SWIFT PRIME. The objective of endovascular treatment was to achieve reperfusion within 60 min after groin puncture. An essential part of the trials was a performance evaluation system. We provide information on the results of thrombectomy trials, summarize management during thrombectomy (correction of blood pressure, use of anesthesia, concomitant medication) and propose indication criteria.

Klíčová slova

akutní mozkový infarkt – mechanická rekanalizace – neurointervenční výkony – protokol zobrazení – logistika péče – indikátory kvality

Key words

stroke – endovascular thrombectomy – neurointerventions – imaging – acute care management – quality monitoring

Grantová podpora: projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Autoři děkují MUDr. Petře Cimflové (Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně) za zpracování obrazové dokumentace k multifázické CT angiografii.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

O. Volný^{1,2}, A. Krajina³, M. Bar⁴,
R. Herzig⁵, D. Šaňák⁶, A. Tomek⁷,
D. Školoudík⁸, F. Charvát⁹,
D. Václavík¹⁰, J. Neumann^{11,12},
O. Škoda^{13,14}, R. Mikulík^{1,2}

¹ ICRC – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

² I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³ Komplexní cerebrovaskulární centrum, Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁴ Neurologická klinika LF OU a FN Ostrava

⁵ Komplexní cerebrovaskulární centrum, Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁶ Komplexní cerebrovaskulární centrum, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁷ Neurologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

⁸ Ústav ošetřovatelství, FZV, UP v Olomouci

⁹ Radiodiagnostické oddělení, ÚVN – VFN Praha

¹⁰ Vzdělávací a výzkumný institut Agel, Neurologické oddělení, Vítkovická nemocnice, a.s., Ostrava

¹¹ Iktové centrum, Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a.s., Nemocnice Chomutov

¹² Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

¹³ Iktové centrum, Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava

¹⁴ Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha



doc. MUDr. Robert Mikulík, Ph.D.
1. neurologická klinika
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: mikulik@hotmail.com

Přijato do tisku: 13. 12. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amcsnn2016100>

Úvod

Do roku 2014 představovala jedinou evidence-based terapii akutního mozkového infarktu systémová trombolýza. Nicméně samotnou intravenózní trombolýzou je dosaženo kompletní rekanalizace pouze u jedné čtvrtiny takto léčených pacientů. Důležitými faktory ovlivňujícími rekanalizaci tepny po podání trombolýzy jsou (kromě času od vzniku příznaků do podání léčby) také délka, lokalizace a permeabilita trombu, do kterého musí trombololytikum proniknout. Úspěšnost rekanalizace pomocí systémové trombolýzy se u proximálních anebo delších trombů (nad 8 mm) pohybuje mezi 0 a 25 % [1,2]. Nedostatečná účinnost trombolýzy na delší a objemnější tromby může být překonána intra-arteriální terapií pomocí mechanické trombektomie (tzv. endovaskulární léčba). Do roku 2015 však chyběly randomizované důkazy o prospěchu mechanické rekanalizace. Jinými slovy, zda intervenční léčba nejenom „otevřít mozkové tepny“, ale má i klinický benefit pro pacienta.

Intra-arteriální terapie akutního mozkového infarktu není koncepčně nová. Na základě empirického předpokladu, že dosažení reperfuze/rekanalizace zlepšuje prognózu pacienta, bylo v posledních řádově 10 letech mnoho pacientů léčeno intra-arteriální terapií, a to ve světě i v České republice (ČR). Prospěch pro pacienty, kteří byli léčeni intra-arteriálně, byl testován ve třech randomizovaných studiích, jejichž výsledky byly publikovány v roce 2013:

1. IMS III (Interventional Management of Stroke III) [3],
2. SYNTHESIS (Intra-arterial versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke) [4],
3. MR RESCUE (Magnetic Resonance and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) [5].

Všechny zmíněné studie přinesly negativní výsledky a otřásly přesvědčením, že neurointervenční léčba je prospěšná. Bylo evidentní, že podobně jako v kardiologii před mnoha lety je potřeba analyzovat důvody iniciálního neúspěchu a pokusit se tyto nedostatky eliminovat v následujících randomizovaných studiích a poté poznatky aplikovat do klinické praxe.

K „neúspěchu“ studií IMS III a MR RESCUE vedly následující limitace:

1. nebyli vyloučeni pacienti, kteří měli rozsáhlejší ischemické změny;
2. v rámci protokolu zobrazovacích metod nemusela být provedena CT angiogra-

fie (CTA) umožňující detekci uzávěru velké tepny a přinášející další důležité informace o arteriálním přístupu;

3. stent-retrievery byly použity pouze u 1,5 % pacientů ve studii IMS III a u 11 % pacientů ve studii SYNTHESIS;
4. více než polovina pacientů ve studii SYNTHESIS a téměř polovina pacientů ve studii IMS III nebyla léčena mechanickou rekanalizací (coil retrievery nebo stent retrievery), ale pouze intra-arteriální (lokální) trombolýzou;
5. nebyla použita plná dávka tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA);
6. nebyl aplikován důsledný systém kontroly kvality výkonů zajišťující dodržení co nejkratších časů k dosažení kompletní reperfuze.

Nedostatky a poučení ze studií SYNTHESIS a hlavně IMS III vedly k designu nových studií, které na základě vylepšených zobrazovacích, intervenčních a logistických protokolů eliminovaly neperspektivní pacienty, zrychlily logistiku péče a používaly moderní mechanická instrumentária s lepším terapeutickým a risk-benefit profilem (dominantně systém Solitaire™, Covidien-Medtronic, USA). Jako vůbec první byla publikována studie MR CLEAN, která jako jediná byla dokončena dle původního plánu (po dosažení plánovaného počtu pacientů). Všechny ostatní studie byly po zveřejnění výsledků MR CLEAN předčasně ukončeny, jelikož se pokládalo za neetické zařazovat do kontrolní skupiny, tedy do skupiny neléčené mechanickou rekanalizací, další pacienty. Přestože probíhající studie nedosáhly původně plánovaného počtu pacientů v intervenční a kontrolní skupině, byly všechny jednoznačně pozitivní (což znamená, že efekt léčby byl mnohem vyšší, než se původně předpokládalo, a statisticky signifikantního výsledku bylo dosaženo i při menším počtu zařazených pacientů).

Následující odstavce jsou věnovány:

1. charakteristice protokolů zobrazovacích metod v jednotlivých studiích,
2. srovnání výsledků a bezpečnosti jednotlivých studií,
3. managementu během endovaskulárního výkonu,
4. indikátorům kvality neurointervenčních výkonů.

Pozitivní endovaskulární studie MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT

V roce 2015 bylo publikováno pět prospektivních randomizovaných multicentrických studií:

1. MR CLEAN (Multicentre Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands) [6];
2. ESCAPE (Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis in minimizing computed tomography to recanalization times) [7];
3. SWIFT PRIME (Solitaire With the Intention For Thrombectomy as PRiMary Endovascular treatment) [8];
4. EXTEND-IA (Extending the time to Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra-Arterial) [9];
5. REVASCAT (Revascularization with SOLITAIRE FR device vs. best medical therapy in the treatment of acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion presenting within eight-hours of symptom onset) [10].

Všechny tyto studie testovaly endovaskulární terapii akutního mozkového infarktu dominantně pomocí systému Solitaire™, popř. jiného mechanického extraktoru (s podáním systémové trombolýzy nebo bez ní) u pacientů s proximálním uzávěrem v přední mozkové cirkulaci a s průkazem viabilní mozkové tkáně dle vstupních zobrazovacích metod. Indikační kritéria jednotlivých studií jsou shrnuta v tab. 1.

Zásadní rozdíl mezi uvedenými pozitivními intervenčními studiemi a těmi „negativními“, resp. neutrálními studiemi publikovanými před rokem 2015 bylo využití vstupní CTA zobrazující cévní zásobení od oblouku aorty intrakraniálně až po vertex pro selekci a randomizaci pacientů s proximálním intrakraniálním uzávěrem.

Následující odstavce jsou věnovány základním charakteristikám a designu jednotlivých studií, použitým protokolům zobrazovacích metod (detekce časných ischemických změn s využitím nativního CT, CT perfuze či magnetické rezonance (MR)) a specifickým jednotlivých studií (např. hodnocení kolaterální mozkové cirkulace ve studii ESCAPE, přístupu k extra- a intrakraniálním uzávěrům a. carotis interna (ACI) – vč. přístupu k akutnímu zavedení stentu do extrakraniálního úseku).

Charakteristika protokolů zobrazovacích metod

Studie byly srovnatelné v rámci věku zařazených pacientů, vstupního neurologického deficitu hodnoceného dle National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), roz-

Tab. 1. Indikační kritéria pozitivních intervenčních studií.

	Časové okno výkonu, hod	Věk (rozmezí)	Vstupní NIHSS	Detekce uzávěru	Hodnocení časných ischemických změn
MR CLEAN	≤ 6	bez omezení (23–96 let)	≥ 2	ano: CTA, MRA, DSA	ASPECTS bez omezení
ESCAPE	≤ 12	bez omezení	≥ 6	ano: CTA	ASPECTS ≥ 6 + dobré kolaterály dle vstupní multifázické CTA (≥ 50 %)
EXTEND-IA*	≤ 6	bez omezení	bez omezení	ano: CTA	CT perfuze (MR perfuze nebo MR-DWI): 1) objem jádra („core“) pod 70 ml 2) absolutní objem mismatch ≥ 10 ml 3) mismatch ratio ≥ 1,2
SWIFT PRIME*	≤ 6	18–80	≥ 8	ano: CTA, MRA	CT nebo MR-DWI ASPECTS ≥ 6: 1a) objem infarktu na MR ≤ 50 ml (< 80 let), resp. ≤ 20 ml (≥ 80 let) 1b) objem infarktu na CTP ≤ 40 ml (< 80 let), resp. ≤ 15 ml (≥ 80 let) 2) objem penumbry ≥ 15 ml 3) mismatch ratio > 1,8 4) vyloučení závažné hypoperfuzie na CTP ($T_{max} \geq 10$ s o objemu nad 100 ml)
REVASCAT	≤ 8	18–80 (do 85 let při ASPECTS ≥ 9)	≥ 6	ano: CTA, MRA	CT ASPECTS ≥ 7, resp. MRI ASPECT ≥ 6 (≥ 80 let ASPECTS ≥ 9) při zobrazení po 4,5 hod musel být ASPECTS hodnocen dle CBV, CTA-SI nebo MR-DWI

ASPECTS – Alberta Stroke Program Early CT skóre, CBV – Cerebral Blood Volume, CT – výpočetní tomografie, CTA – výpočetně-tomografická angiografie, CTP – perfuzní výpočetní tomografie, DSA – digitálně subtrahční angiografie, DWI – Diffusion Weighted Imaging, MR – magnetická rezonance, MRA – magneticko-rezonanční angiografie, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, SI – Source Imaging (zdrojové snímky)

*Ireverzibilní ischemické změny (tzv. „core“) byly definovány hodnotou relativního mozkového průtoku, rCBF < 30 %. Reverzibilní změny (tzv. „penumbra“) byly charakterizovány hodnotou „time to maximum“ $T_{max} \geq 6$ s. Objem jádra a penumbry, tzv. difúzně-perfuzní mismatch, byl diagnostikován pomocí plně automatizované vstupní analýzy softwarem RAPID (Stanford University). Vstupní CTP byla provedena u 100 % pacientů ve studii EXTEND-IA a u 85 % pacientů ve studii SWIFT PRIME (u 15 % MR perfuzní analýza).

sahu ischemických změn hodnoceného výhradně dle Alberta Stroke Program Early CT skóre (ASPECTS) (výjimkou byla studie EXTEND-IA využívající pouze perfuzní CT), lokalizace uzávěru tepny (většina pacientů s uzávěrem intrakraniálního úseku ACI anebo segmentu M1 a. cerebri media (ACM)) i v procentu podání systémové trombolýzy u většiny pacientů v intervenční skupině (68–100 %).

Hodnocení časných ischemických změn na vstupním zobrazení mozku

Studie ESCAPE (vstupní NIHSS bez omezení), EXTEND-IA (vstupní NIHSS bez omezení) a SWIFT PRIME (vstupní NIHSS ≥ 8) zařazovaly pacienty s malým jádrem ischemie (tzv. core) patrným na vstupním zobrazení mozku. Ve studiích ESCAPE a REVASCAT bylo použito skóre ASPECTS (bližší informace k hodnocení časných ischemických změn viz <http://www.aspectsinstroke.com>) hodnocené na vstupním nativním CT nebo na difúzi vážených sekvencí (Diffusion Weighted Imaging; DWI) magnetické rezonance (MR-DWI).

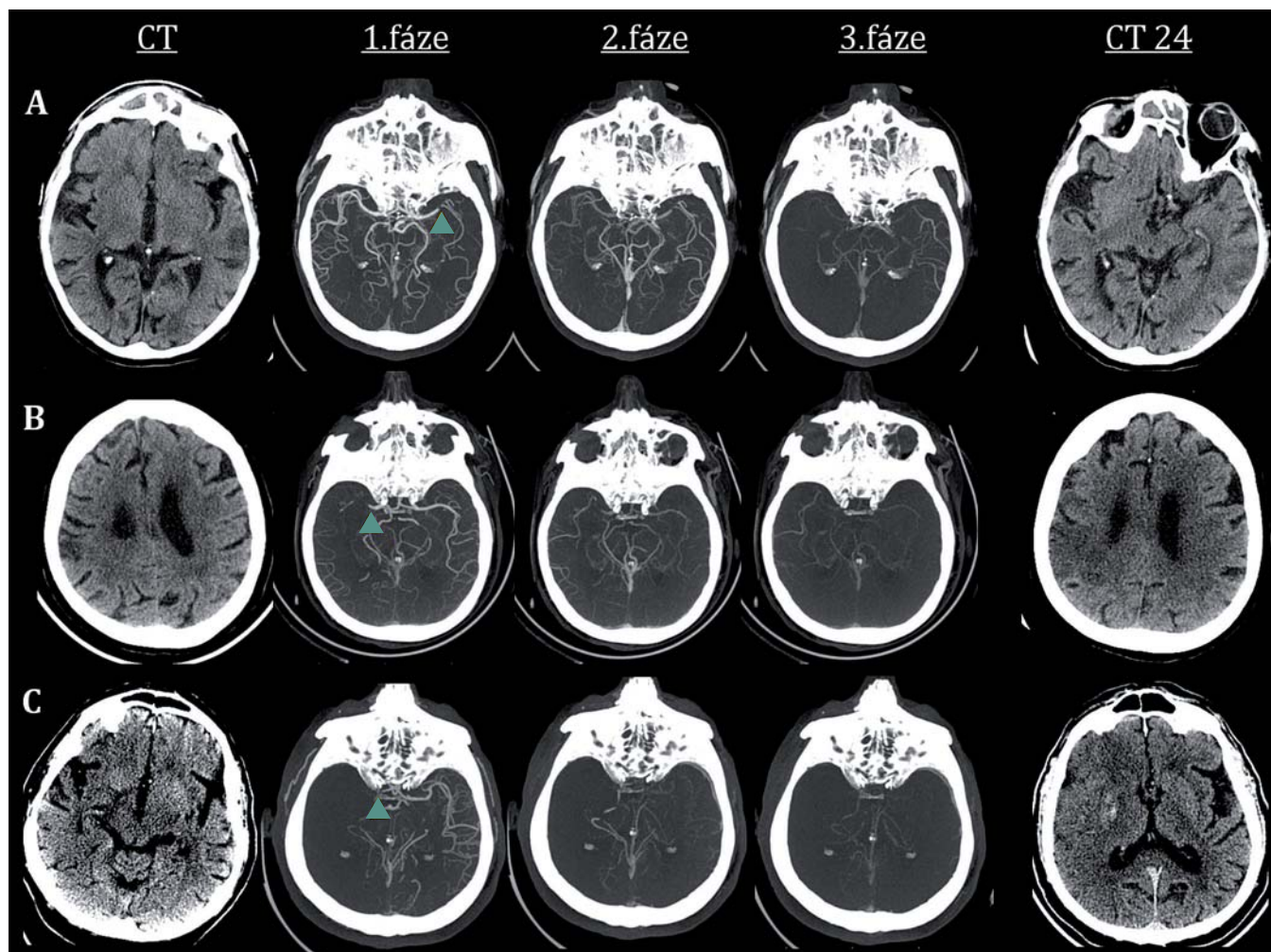
Hranicí dle ASPECTS pro selekci pacienta k intervenci ve studii ESCAPE bylo skóre ≥ 6. Ve studii REVASCAT se jednalo o CT-ASPECTS ≥ 7, resp. MR-ASPECTS ≥ 6 (v této studii byl protokol po zařazení 180 pacientů modifikován, mj. byla posunuta i věková hranice na 85 let, avšak pouze pro pacienty s malým rozsahem časných ischemických změn, tedy ASPECTS ≥ 9). Pokud bylo překročeno časové okno 4,5 hod, bylo skóre ASPECTS hodnoceno pomocí map mozkového krevního průtoku dle CT perfuze (Cerebral Blood Flow; CBF), CTA Source Imaging (CTA-SI) nebo MR-DWI. U pacientů léčených endovaskulárně mezi 6. a 8. hod musela být hodnota ASPECTS minimálně 7 (REVASCAT) a u pacientů mezi 8. a 12. hod (ESCAPE) musela být hodnota ASPECTS ≥ 6 a navíc dle CTA muselo být přítomno dobré kolaterální řečiště na úrovni leptomeningeálních kolaterál, tj. nad 50 % (preferován byl protokol tzv. multifázické CTA, ukázka zobrazení mozkové cirkulace viz obr. 1).

Ve studii ESCAPE bylo mj. 49 pacientů randomizováno po více než 6 hod. Ana-

lýza výsledného klinického stavu hodnoceného pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS) za tři měsíce prokázala pozitivní trend pro endovaskulární terapii (Rate Ratio; RR: 1,7; 95% konfidenční interval (CI) 0,7–4,0). Ve studii MR CLEAN byli mj. randomizováni i pacienti s ASPECTS 0–5 a dle podskupinové analýzy se efekt endovaskulární léčby u těchto pacientů s rozsáhlejšími časnými ischemickými změnami jevil jako neutrální. Tato analýza však má z důvodu malého počtu pacientů limitovanou statistickou výpovědní hodnotu, a proto nelze vyloučit benefit i pro pacienty s nízkým ASPECTS.

CT perfuzní analýza

CT perfuze byla použita ve studiích EXTEND-IA a SWIFT PRIME. Irverzibilní ischemické změny (tzv. core) byly definovány hodnotou relativního mozkového průtoku oproti kontralaterální (nepostížené) straně, rCBF < 30 %. Reverzibilní změny (tzv. penumbra) byly charakterizovány hodnotou time to maximum (T_{max}) ≥ 6 s. Objem jádra a penumbry, tzv. di-



Obr. 1. Hodnocení leptomeningeálních kolaterál pomocí protokolu multifázické CT angiografie, mCTA (obrazová dokumentace použita z databáze Kliniky zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně).

Multifázická CTA. Příklad tří pacientů s akutním uzávěrem arteria cerebri media (ACM) a různým stupněm utváření leptomeningeálních kolaterál. V prvním sloupci (CT) snímky vstupního nativního CT vyšetření, následují snímky z jednotlivých fází multifázické CTA (arteriální, venózní, pozdní venózní fáze; Calgary Stroke Program Protocol), mezi jednotlivými fázemi je časový odstup 8 s, v posledním sloupci (CT 24) jsou snímky kontrolního nativního CT vyšetření za 24 hod od vzniku.

Obr. 1A) Pacient s uzávěrem ACM vlevo, na vstupním nativním CT časné ischemické změny temporálně vlevo (ASPECTS 9), kolaterální řečiště se oproti asymptomatické hemisféře plní s lehkým zpožděním, je patrný nižší počet kolaterál ve srovnání s asymptomatickou hemisférou – mCTA status 3 (středně dobré kolaterální řečiště). Na kontrolním CT rozvoj ischemických změn temporálně vlevo (a dále parietálně, celkové ASPECTS skóre 8).

Obr. 1B) Pacient s uzávěrem ACM vpravo, na vstupním nativním CT časné ischemické změny parietálně vlevo (a dále v oblasti insuly, nucl. lentiformis a temporálně, celkové ASPECTS skóre 6), kolaterální řečiště se oproti asymptomatické hemisféře plní se zpožděním jedné fáze, v teritoriu okluze patrných jen několik kolaterálních cév – mCTA status 1 (chabé kolaterální řečiště). Na kontrolním CT rozvoj ischemických změn frontoparietálně vpravo (celkové ASPECTS skóre 4).

Obr. 1C) Pacient s uzávěrem ACM vpravo, na vstupním nativním CT časné ischemické změny fronto-parieto-temporálně, v oblasti insuly a bazálních ganglií (celkové ASPECTS skóre 4). Ve srovnání s asymptomatickou kontralaterální hemisférou nejsou v teritoriu okluze patrné žádné kolaterály ani v jedné fázi – mCTA status 0 (žádné kolaterální řečiště). Na kontrolním CT rozsáhlé ischemické změny v teritoriu ACM (ASPECTS skóre 0), rozvíjející se edém pravé hemisféry a intracerebrální krvácení v oblasti nucleus lentiformis.

fuzně-perfuzní mismatch, byl hodnocen pomocí plně automatizované vstupní analýzy výše uvedených perfuzních parametrů softwarem RAPID (Stanford University). Vstupní

CT perfuze byla provedena u 100 % pacientů ve studii EXTEND-IA a u 85 % pacientů ve studii SWIFT PRIME (u 15 % MR perfuzní analýza).

Přínos hodnocení leptomeningeálních kolaterál

Leptomeningeální mozková cirkulace byla v rámci protokolu hodnocena pouze ve stu-

Tab. 2. Hodnocení leptomeningeálních kolaterál dle multifázické CT angiografie (CTA).

Multifázická CTA		
Kategorie	Skóre	Popis
dobré	5*	Ve srovnání s asymptomatickou kontralaterální hemisférou není zpoždění v plnění kolaterál, normální/zvýšená prominence kolaterálních cév a srovnatelný počet.
	4*	Ve srovnání s asymptomatickou kontralaterální hemisférou je zpoždění jedné fáze v plnění kolaterál, ale stále normální/zvýšená prominence kolaterálních cév a srovnatelný počet nebo nedochází ke zpoždění v plnění, ale je nižší prominence cév/nižší počet cév v teritoriu okluze.
středně dobré	3*	Ve srovnání s asymptomatickou kontralaterální hemisférou je zpoždění jedné fáze v plnění kolaterál a nižší prominence cév/nižší počet cév v teritoriu okluze nebo zpoždění dvou fází v plnění, ale stále normální/zvýšená prominence kolaterálních cév a srovnatelný počet.
	2	Ve srovnání s asymptomatickou kontralaterální hemisférou je zpoždění jedné fáze v plnění kolaterál, v teritoriu okluze okrsky s absencí kolaterál nebo zpoždění dvou fází v plnění a nižší prominence cév/nižší počet cév v teritoriu uzavřené tepny.
chudé	1	Ve srovnání s asymptomatickou kontralaterální hemisférou je v teritoriu okluze patrných jen několik málo kolaterálních cév.
	0	Ve srovnání s asymptomatickou kontralaterální hemisférou nejsou v teritoriu okluze patrné žádné/témeř žádné kolaterály v žádné z fází.

CTA – výpočetně-tomografická angiografie.

*Leptomeningeální mozková cirkulace byla hodnocena pouze ve studii ESCAPE. Za dobrou kolaterální cirkulaci je považováno skóre 3–5 odpovídající plnění více než 50 % teritoria a. cerebri media cestou leptomeningeálních (piálních) kolaterál (viz obr. 1). Výhodou je zobrazení mozkové cirkulace v několika fázích, které výrazně snižuje pravděpodobnost podhodnocení stavu leptomeningeální cirkulace, jak tomu může být u standardních protokolů CTA.

dii ESCAPE. Opakovaně bylo prokázáno, že dobré kolaterální řečiště hodnocené pomocí vstupní CT angiografie nepřímo svědčí o efektivním zapojení cirkulace cestou leptomeningeálních kolaterál. Pacienti s dobrými kolaterálami na vstupní CTA mají větší pravděpodobnost dosažení lepšího výsledného klinického stavu, pokud jsou efektivně léčeni. Zatímco pacienti s chudým kolaterálním řečištěm a s časnými ischemickými změnami na vstupním zobrazení z endovaskulární léčby neprofitují, dokonce touto terapií mohou být poškozeni [11]. Morfologie leptomeningeální mozkové cirkulace byla u většiny pacientů ve studii ESCAPE hodnocena pomocí tzv. multifázické CTA. Tato modalita zobrazení cév umožňuje dynamické zobrazení mozkové cirkulace a stavu leptomeningeálních kolaterál (detailní informace na obr. 1, hodnocení kolaterální cirkulace v tab. 2). Tato zobrazovací metoda je ve FN u sv. Anny v Brně rutinně používána a hodnocení stavu kolaterální cirkulace je součástí radiologických popisů. Její výhodou je zobrazení mozkové cirkulace ve třech fázích, které výrazně snižuje pravděpodobnost podhodnocení stavu leptomeningeální cirkulace, jak tomu může být u tzv. standardních/jednofázových CTA protokolů [12].

Dalším přínosem vstupní CTA provedené od oblouku aorty po vertex je přínos v odhalení uzávěru v extrakraniálním karotickém řečišti, atypii aortálního oblouku, odstupů a průběhu extrakraniálních úseků ACI. Z výše uvedených důvodů by CTA měla být standardem vstupního zobrazení u pacientů, jež jsou potenciálními kandidáty endovaskulárního výkonu.

Extrakraniální uzávěr ACI byl běžným nálezem ve všech pozitivních intervenčních studiích (např. 12,7 % ESCAPE, 18,6 % REVASCAT, 32,2 % MR CLEAN). Efekt endovaskulární terapie byl u pacientů s tímto nálezem rovněž pozitivní. Tudiž přítomnost extrakraniálního uzávěru by neměla být kritériem k vyloučení pacienta jako kandidáta k endovaskulární terapii. V případě uzávěru extrakraniálního úseku vnitřní karotidy není ve většině případů nutná implantace stentu. Primárním cílem endovaskulárního výkonu by mělo být odstranění intrakraniálního uzávěru a event. vyřešení extrakraniálního uzávěru až ve druhém kroku. V případě zavedení stentu do extrakraniální části ACI (REVASCAT 8,7 %, EXTEND-IA 9 % pacientů léčených mechanickou rekanalizací) byli pacienti předléčení duální antiagregací kyselinou acetylsalicylovou a klopido-grelem (600 mg) a poté bylo pokračováno v duální antiagregaci, což může zvyšovat riziko krvácení.

Intrakraniální uzávěr ACI představoval rovněž běžný nález.

Srovnání efektu endovaskulární terapie na výsledný klinický stav pacientů hodnocený hodnotou mRS po třech měsících byl: ESCAPE – odds ratio (OR) 2,6; 95% CI 1,2–5,9; SWIFT PRIME: OR 2,04; 95% CI 0,6–6,21; REVASCAT: rozdíl mRS po třech měsících mezi intervenční a kontrolní skupinou nebyl signifikantní, 23,1 vs. 7,7 %; $p = 0,60$).

I po odstranění velkého tepenného uzávěru může u části pacientů přetrvávat okluze distální větve nebo distálních větví, např. reziduální uzávěr segmentů M2–M3 nebo A2–A3. Snaha o odstranění distálního trombu/distálních trombů nemusí být vždy nezbytná pro dosažení dobrého výsledného klinického stavu pacienta, proto je v rámci pokračování endovaskulárního výkonu nutné zvážit individuální poměr rizika možných komplikací vyplývajících z pokračování v intervenčním výkonu. Popis intervenovaných tepen v jednotlivých studiích je uveden v tab. 3.

Srovnání výsledků a bezpečnosti studií

Procentuální zastoupení výkonů na jednotlivých tepnách uvádí tab. 4. Úspěšnost reperfúze byla ve všech studiích hodnocena

Tab. 3. Základní demografické údaje a vstupní neurologický deficit.

	Intervenční skupina/ /celkový počet pacientů	Věk, intervenční skupina	Vstupní NIHSS, intervenční skupina, medián (IQR)	Systémová trombolýza
MR CLEAN	233/500	medián (IQR): 66 (55–76)	17 (14–21)	87 %
ESCAPE	165/316	medián (IQR): 71 (60–91)	16 (13–20)	73 %
EXTEND-IA	35/70	průměr: 69	17 (13–20)	100 %
SWIFT PRIME	98/196	průměr: 65	17 (13–20)	100%
REVASCAT	103/206	průměr: 66	17 (14–20)	68 %

IQR – interkvartilová odchylka, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale.

Tab. 4. Intervenované tepny v jednotlivých studiích.

	Intervenované tepny
MR CLEAN	intrakraniální ACI bez M1 (0,4 %), terminální ACI + M1 (26 %), M1 (66 %), M2 (8 %), A1 + A2 (0,4 %)
ESCAPE	terminální ACI + M1 (28 %), M1 anebo všechny segmenty M2 (68 %), izolovaná M2 (4 %)
EXTEND-IA	terminální ACI bez M1 (31 %), M1 (57 %), izolovaná M2 (11 %)
SWIFT PRIME	terminální ACI bez M1 (18 %), M1 (67 %), izolovaná M2 (14 %)
REVASCAT	terminální ACI + M1 (26 %), M1 (65 %), izolovaná M2 (10 %)

ACI – a. carotis interna, A – segmenty a. cerebri anterior, M – segmenty a. cerebri media.

Tab. 5. Skóre Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI).

Skóre	
0	žádná reperfuze
1	pronikání kontrastu za uzavěr s minimálním plněním daného teritoria
2a	částečná reperfuze s plněním 2/3 daného vaskulárního teritoria
2b	kompletní, ale zpomalené plnění vaskulárního teritoria
3	kompletní reperfuze s normálním plněním distálních (kortikálních) arterií

Tab. 6. Modifikované skóre Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI).

Skóre	
0	žádná reperfuze nebo anterográdní tok za uzavěrem
1	pronikání kontrastu za uzavěr s minimálním plněním daného teritoria
2a	částečná reperfuze s plněním < 50 % daného teritoria
2b	významná reperfuze s plněním ≥ 50 % daného teritoria
2c	téměř kompletní reperfuze, přítomen zpomalený tok v distálních kortikálních arteriích anebo přítomnost malých distálních (kortikálních) trombů
3	kompletní reperfuze s normálním plněním distálních (kortikálních) arterií

pomocí skóre Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI; tab. 5). Za úspěšnou byla považována hodnota TICI 2b/3. Dalším klinicky

používaným skóre je tzv. modifikované TICI skóre (mTICI), které se od TICI liší navíc kategorií TICI 2c (tab. 6) [13].

Studie MR CLEAN byla první a zároveň největší pozitivní intervenční studie (celkem zařazeno 500 pacientů, 233 do intervenované skupiny) s časovým oknem ukončení mechanické rekanalizace do 6 hod od vzniku příznaků. Specifikem studie byla delší doba k rozhodnutí o randomizaci pacienta (více než 2 hod od podání systémové trombolýzy), čímž byli k výkonu vyselektováni pacienti bez jasné klinické odpovědi na systémovou trombolýzu (tj. s perzistujícím závažným neurologickým deficitem). Dalším specifikem studie byla nízká míra restrikce pacientů na základě vstupních demografických, klinických a radiologických parametrů. Reperfuze 2b/3 bylo dosaženo u 59 % pacientů a dobrý výsledný klinický stav hodnocený jako mRS 0–2 dosáhlo 33 % pacientů v intervenční skupině, ve srovnání s 19 % ve skupině kontrolní. Mortalita se mezi skupinami nelišila, což mohlo být způsobeno zpožděním zahájení samotného výkonu (dlouhý čas k randomizaci pacienta) i nižším procentem úspěšných rekanalizací (navíc do studie bylo mj. zahrnuto řádově více pacientů s extrakraniálním uzavěrem ACI než v ostatních studiích).

ESCAPE představuje studii, která byla předčasně ukončena po zveřejnění výsledků MR CLEAN (celkem zařazeno 316 pacientů, 165 do intervenční skupiny). Specifikem studie bylo hodnocení stavu leptomeningeální mozkové cirkulace, delší časové okno intervence (do 12 hod od rozvoje iktu) umožňující i zařazování pacientů s tzv. wake-up stroke (tedy iktem se symptomy zjištěnými po probuzení) a v rámci logistiky výkonu tendence k co nejrychlejšímu zahájení intervence (čas „zobrazení-punkce třísla“ pod 1 hod). Reperfuze TICI 2b/3 bylo dosaženo v 72 %, mRS 0–2 dosáhlo 53 % pacientů v intervenční skupině ve srovnání s pouze 29 % ve skupině kontrolní a rovněž byla prokázána signifikantní redukce mortality (10 % v intervenční vs. 19 % v kontrolní skupině).

Tab. 7. Výsledný klinický stav po třech měsících a mortalita.

	MR CLEAN	ESCAPE	EXTEND-IA	SWIFT PRIME	REVASCAT
mRS 0–2 po třech měsících, intervenční vs. kontrolní skupina, %	32 vs. 19 %	53 vs. 29 %	71 vs. 40 %	60 vs. 35 %	44 vs. 28 %
mortalita po třech měsících, intervenční vs. kontrolní skupina, %	9 vs. 8 %	10 vs. 19 %	9 vs. 20 %	7 vs. 12 %	18 vs. 15 %

mRS – modifikovaná Rankinova škála.

EXTEND-IA a SWIFT PRIME byly jediné studie, u kterých byla systémová trombolýza podána všem pacientům. EXTEND-IA představuje pozitivní studii s nejnižším počtem zařazených pacientů (celkem 70), která v rámci selekce pacientů pro endovaskulární výkon využívala pouze CT perfuzní analýzu. Terapeutické okno ukončení výkonu bylo do 8 hod od vzniku příznaků. Reperfuze TIC1 2b/3 bylo dosaženo v 86 %, mRS 0–2 dosáhlo 71 % v intervenované skupině ve srovnání s 40 % ve skupině léčené pouze systémovou trombolýzou.

Studie SWIFT PRIME (celkem 196 pacientů) v rámci selekce využívala jak CT perfuzní analýzu (u první třetiny pacientů), tak skóre ASPECTS dle vstupního nativního CT. Na rozdíl od ostatních studií byli ze studie vyřazeni všichni pacienti s extrakraniálními uzávěry. Terapeutické okno ukončení výkonu bylo do 6 hod. V této studii bylo dosaženo nejvyššího procenta reperfuze TIC1 2b/3 v 88 %, mRS 0–2 dosáhlo 60 % v intervenované skupině ve srovnání s 36 % ve skupině léčené systémovou trombolýzou.

Studie REVASCAT (celkem 206 pacientů) představuje katalánskou studii s terapeutickým oknem do 8 hod, která stejně jako EXTEND-IA a SWIFT PRIME u všech intervenovaných pacientů užívala systém Solitaire™. Reperfuze TIC1 2b/3 bylo dosaženo v 66 %, mRS 0–2 dosáhlo 44 % v intervenované skupině ve srovnání s 28 % ve skupině léčené pouze systémovou trombolýzou.

Symptomatické intracerebrální krvácení se vyskytlo v malém procentu případů ve studiích MR CLEAN (parenchymový hematoma PH2 odpovídající > 30 % ischemického teritoria v 6 %), ESCAPE (symptomatické intracerebrální krvácení v 3,6 %) a REVASCAT (dle SITS-MOST kritérií 1,9 %, resp. dle kritérií ECASS II 4,9 %). Ve studii EXTEND-IA se pak nevyskytl žádný parenchymový hematoma PH2 a ve studii SWIFT PRIME žádné symptomatické intrakraniální krvácení hodno-

cené po 24 hod. Tím se intervenční výkony řadí k nejen k vysoce účinným, ale rovněž vysoce bezpečným výkonům.

Srovnání výsledného klinického stavu a celkové mortality jsou v tab. 7. Efekt mechanické rekanalizace v jednotlivých studiích nezávisel na definovaném časovém okně. Vysvětlení je, že efekt byl spíše úměrný selekci vhodných kandidátů k endovaskulární léčbě. Právě proto je mechanická rekanalizace vysoce účinná i v delším časovém okně, a to až do 12 hod (po 6. hod byl léčen poměrně malý počet pacientů: 49/315 ve studii ESCAPE a 20/206 ve studii REVASCAT). Na druhé straně i studie bez restriktivních kritérií (MR CLEAN) prokázala jasný efekt do 6 hod.

Interpretace autorů tohoto konsenzu je, že v časovém okně do 6 hod je zbytečné provádět selekci kandidátů pro mechanickou rekanalizaci jinak než pomocí CT a CTA. Cílem by mělo být co nejrychlejší otevření tepny bez dalších časových ztrát. Avšak po 6. hod od vzniku příznaků mozkového infarktu je potřeba vyloučit pomocí multimodálních neurozobrazovacích protokolů (CT perfuze a MR) pacienty, kteří nebudou mít prospěch z mechanické rekanalizace.

Management během endovaskulárního výkonu a časně po něm

Výběr pacientů k celkové anestezii nebo analgosedaci

Retrospektivní post hoc analýza výsledků studie MR CLEAN prokázala signifikantně horší výsledný klinický stav u pacientů, kteří podstoupili výkon v celkové anestezii (International Stroke Conference 2015, Nashville, USA). Tyto výsledky jsou v shodě s několika předchozími kohortovými studiemi, které ukázaly, že použití celkové anestezie je spojeno s horší prognózou. Celková anestezie byla použita u 37,8 % pacientů ve studii MR CLEAN, u 9,1 % pacientů ve studii ESCAPE, u 36 % ve studii EXTEND-IA, u 37 % ve stu-

dii SWIFT PRIME a 6,7 % pacientů ve studii REVASCAT.

Doporučení na úrovni současných avšak limitovaných znalostí jsou, že celková anestezie by měla být použita pouze u vysoce selektovaných pacientů. Především se jedná o pacienty s rizikem respirační insuficience, agitované a nespolupracující (např. s percpční či globální fatickou poruchou). Preferována by měla být analgosedace. Nezbytná je monitorace saturace krve kyslíkem, krevního tlaku (TK) a tepové frekvence. V současné době probíhá několik randomizovaných studií srovnávajících vliv celkové anestezie vs. analgosedace na výsledný klinický stav.

Korekce krevního tlaku v průběhu výkonu a po něm

Doporučené hodnoty jsou méně než 185/110 mm Hg. V případě dosažení úspěšné reperfuze je doporučeno TK udržovat pod 140/90 mm Hg. Ve studii ESCAPE nebylo doporučeno redukovat TK, pokud hodnoty nepřekračovaly 220/120 mm Hg a pacient nebyl léčen intravenózní trombolýzou. Z toho vyplývá, že hodnoty 185/110–220/120 mm Hg by měly být kompenzovány, ale snaha o kompenzaci by neměla být důvodem časového zdržení mechanické rekanalizace.

Antikoagulační léčba během výkonu

V současnosti neexistuje shoda, zda použít antikoagulační léčbu během intervenčního výkonu. Při výkonu může být podáno 2 000 jednotek heparinu bolusově s následnou infúzí 450 jednotek za hodinu po dobu výkonu (SWIFT PRIME). Ve studii REVASCAT nebylo podání systémové antikoagulace použito, byl prováděn pouze proplach katétru heparinizovaným fyziologickým roztokem.

Ponechání zavaděče (sheath) v třísele

Postup byl popsán pouze u studie REVASCAT. Zavaděč byl ponechán 12–24 hod

Tab. 8. Časové charakteristiky jednotlivých studií.

	Čas: vznik–punkce třísla, min, medián (IQR)	Čas: tPA–punkce třísla, min, medián (IQR)	Čas: vznik–dosažení TICI 2b/3 (event. ukončení výkonu), min, medián (IQR)
MR CLEAN	260 (210–313)	N/A	332 (279–394)
ESCAPE	186 (116–315)	N/A	241 (176–359)
EXTEND-IA	210 (166–251)	74 (54–97)	248 (204–277)
SWIFT PRIME	224 (165–275)	160 (134–195)	252 (192–300)
REVASCAT	269 (201–340)	N/A	355 (269–430)

IQR – interkvartilová odchylka, N/A – není k dispozici, tPA – tkáňový aktivátor plazminogenu.

in situ a byl proplachován 30 ml/hod fyziologického roztoku (FR) nebo 1 000 jednotek heparinu + 1 000 ml FR. Extrahován byl po dokumentování normální koagulace krve. Z vlastních zkušeností doporučujeme zavaděč odstranit dříve, a to zejména u neklidných pacientů, u kterých hrozí vytažení pacientem s rizikem závažného krvácení (zejména noční časová perioda může být riziková) nebo vznikem pseudoaneuryzmatu arteria femoralis. Po odstranění instrumentaria lze ošetřit místo vpichu některým typem z dostupných zařízení (StarClose, Perclose, AngioSeal, FemoSeal a další), které pacientovi přinášejí lepší komfort v rámci polohování.

Indikátory kvality neurointervenčních výkonů

Jedním z hlavních důvodů pozitivních výsledků uvedených studií byla kromě použití nové generace mechanických extraktorů a způsobu selekce pacientů dle vstupního zobrazení také detailní kontrola kvality. Jejich monitorace a pravidelná evaluace jsou v souladu se současnými doporučeními American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) [14]. Tudiž by údaje všech pacientů léčených mechanickou trombektomií měly být vkládány do registru (preferenčně SITS-TBY), který poskytne centrům zpětnou vazbu o jejich výsledcích, umožní srovnání s ostatními centry v rámci ČR a také srovnání ČR s ostatními zeměmi. Již při zavádění systémové intravenózní trombolýzy se ukázalo, že zařazování a evaluace pacientů v registru SITS výrazně napomáhá v nastavování systému péče o pacienty s cévní mozkovou příhodou.

Publikované výsledky randomizovaných studií přinesly řadu časových a technických parametrů, jejichž shrnutí a využití v klinické praxi jsou věnovány následující odstavce. Naším cílem je vytvoření systematického a standardizovaného doporučení k hodno-

cení kvality center poskytujících neurointervenční výkony v rámci ČR.

V případě, že je pacient přivezen do iktového centra (IC) musí být jako standard zobrazení provedeny CT a CT angiografie (před plánovanou konzultací doporučujeme vložení snímků do systému PACS), poté následuje kontaktování komplexního cerebrovaskulárního centra (KCC). Za minimum požadovaných informací považujeme následující údaje: věk, pohlaví, čas od vzniku příznaků, aktuální NIHSS (event. premorbidní mRS), lokalizace uzávěru dle CTA, ASPECTS, event. orientační zhodnocení kolaterální cirkulace.

Cílem by měla být minimalizace časových ztrát, proto navrhujeme následující časové parametry:

- čas od provedení CT/CTA do aktivace neurointervenčního týmu KCC do 15 min,
- celkový čas od příjezdu do IC po transport do KCC (tedy doba strávená v IC) do 45 min.

Po transportu pacienta do KCC by mělo následovat vyšetření pacienta neurologem, za vhodné považujeme i přítomnost intervenčního radiologa při neurologickém vyšetření a škálování NIHSS, zhodnocení snímků vložených do systému PACS a zahájení intervenčního výkonu.

Následující odstavce jsou věnovány indikátorům kvality neurointervenčních výkonů.

Indikátory kvality mohou být rozděleny na časové (zahrnující mj. týmovou organizaci péče o pacienta směřovaného k intervenčnímu výkonu) a technické (zahrnující výběr vhodného instrumentaria, provedení samotného výkonu a komplikace spojené s výkonem a po výkonu).

1. Časové indikátory – nejdůležitějšími faktory a zároveň významnými parametry kvality centra jsou: příjezd do nemoc-

nice–vpich do třísla (door-to-puncture) a celkový čas od příjezdu do nemocnice k dosažení reperfuze (tzv. door-to-reperfusion); dalšími časovými parametry umožňujícími monitorování a pravidelnou evaluaci centra mohou být: příjezd do nemocnice–provedení zobrazení (door-to-picture), zobrazení–vpich do třísla (picture-to-puncture), vpich do třísla–první rozvinutí stentu (puncture-to-first pass) a vpich do třísla–dosažení reperfuze TICI2b/3 (puncture-to-reperfusion).

Dostupné časové údaje k jednotlivým studiím shrnuje tab. 8.

Za nezbytné považujeme monitorovat:

- příjezd do nemocnice–vpich do třísla (door-to-puncture):** cílový čas do **60 min**;
- celkový čas–door-to-reperfusion:** cílový čas pod 90 min;
- celkový čas od příjezdu do IC po transport do KCC** (tedy doba strávená v IC): cílový čas průměrně 45 min.

Za vhodné považujeme monitorovat:

- vpich do třísla–první rozvinutí stentu (puncture-to-first pass):** ve studiích nebylo blíže specifikováno (cílový čas ideálně pod 30 min);
- vpich do třísla–dosažení reperfuze TICI2b/3 (puncture-to-reperfusion):** cílový čas do **60 min** (ESCAPE 30 min, EXTEND-IA 43 min, REVASCAT 59 min, uvedena hodnota = medián).

2. Technické indikátory

- typ použitého instrumentaria: doporučeny stent retrievery (nutno použít pracovní katór s balónkem k zástavě krevního toku při stahování – evidence třídy IIa);
- procento celkových anestezií na dané centrum s uvedením indikace/indikací k celkové anestezií;

- c) monitorace vitálních funkcí vč. kompenzace TK (vedená anesteziologem);
- d) počet zavedení stentů („stent deployment“) do dosažení rekanalizace: doporučeno 3x (maximálně 6x – s narůstajícím počtem neúspěšného zavedení stentu se snižuje pravděpodobnost úspěšné reperfuze);
- e) dosažení reperfuze: minimálně dosažení TICl 2b/3;
- f) zhodnocení bezpečnosti výkonu – např. výskyt symptomatického intracerebrálního krvácení, komplikace periprocedurální a postprocedurální.

3. Ukončení endovaskulárního výkonu – výkon je ukončen, pokud:

- a) je dosaženo TICl 2b/3,
- b) okluze je refrakterní na mechanickou extrakci,
- c) dojde k deterioraci neurologického stavu s podezřením na intracerebrální krvácení či jiné příčiny

4. Popis intervenčního výkonu (radiologem)

- a) čas začátku výkonu (příjezd na angiostál–vpich do třísla);
- b) čas ukončení výkonu;
- c) lokalizace a charakteristika uzávěru/ů;
- d) TICl nebo mTICl na začátku a na konci výkonu;
- e) typ použitého extraktoru/ů, celkový počet zavedení;
- f) komplikace při výkonu;
- g) event. další nálezy (nálezy na jiných tepnách, náhodné nálezy apod.);
- h) doporučení pro export snímků do systému PACS po ukončení výkonu:
 - nástřik před zahájením intervence přes guiding katétr: k posouzení místa okluze, rozsahu/délky trombu, postižení teritoria, konkomitantních nálezů a kolaterálního toku;
 - nástřik po průchodu trombem k posouzení distální cirkulace, event. sekundárních trombů;
 - nástřiky po každém stažení stentu k posouzení stavu okluze;
 - nástřik po skončení výkonu k posouzení výsledku výkonu;
 - zařazení pacienta do národního anebo mezinárodního registru.

Návrh indikací a kontraindikací mechanické trombektomie

Níže prezentovaný návrh indikací k mechanické trombektomii primárně vychází z vý-

sledků klinických studií, a to pro přední mozkovou cirkulaci. Pro mechanickou trombektomii v zadní mozkové cirkulaci nejsou k dispozici randomizovaná data o prospěchu této léčby. Na základě současných poznatků se předpokládá, že prospěch z mechanické rekanalizace v zadní cirkulaci bude nejméně takový jako v přední mozkové cirkulaci.

Z výsledků studií vyplývá, že prospěch z mechanické trombektomie do 6 hod od vzniku příznaků mají pacienti na základě zhodnocení skóre ASPECTS, tedy bez nutnosti provedení perfuzního vyšetření. Počet pacientů zařazených pouze na základě ASPECTS tvoří většinu pacientů v uvedených klinických studiích (počet pacientů zařazených do studií na základě hodnocení penumbry byl relativně nízký). Limitacemi použití CT perfuzního vyšetření je zejména skutečnost, že:

- a) pro každého výrobce CT přístrojů je potřeba speciální nastavení a výsledky nejsou zcela srovnatelné;
- b) některé z přístrojů a jejich software nejsou schopny poskytnout hodnotu T_{max} , která byla použita jako definice penumbry v randomizovaných studiích;
- c) vyšetření je časově náročnější a vyžaduje post-processing;
- d) je nezbytná zkušenost pro interpretaci, což brání všeobecnému zavedení do rutinní klinické praxe.

Proto do 6 hod navrhuje jako standardní vyšetření nativní CT a CTA se zhodnocením ASPECTS a stavu kolaterální cirkulace. V časovém okně do 6 hod se jeví použití CT perfuzního vyšetření jako racionální pouze v centrech, kde existuje zkušenost s interpretací a současně jsou pochybnosti o indikaci pacienta (např. hraniční skóre ASPECTS).

Indikovaní pacienti

A) Přední mozková cirkulace

Do 6 hod od vzniku:

1. Pacienti bez věkového omezení s NIHSS ≥ 2 s uzávěrem velké intrakraniální tepny (vč. dominantní M2).
2. Pacienti s NIHSS < 2 , avšak s prokázaným uzávěrem mozkové tepny mohou být indikováni po zvážení poměru prospěchu a rizika výkonu. Prospěch mohou mít zejména pacienti, kteří mají uzávěr velké tepny a kolísající neurologický deficit anebo deficit omezující kvalitu života, a to i přes nízké NIHSS (např. přítomnost akrální plegie horní končetiny) a/nebo

uzávěr velké tepny při nízkém neurologickém deficitu.

3. Pacienti s:

- a) ASPECTS ≥ 6 dle CT nebo CTA-SI nebo,
- b) ASPECTS ≥ 5 dle MR-DWI.

Mezi 6. a 12. hod od vzniku jsou důkazy o prospěchu limitované, a proto navrhuje, že mohou být léčeni pacienti s:

1. NIHSS ≥ 2 + ASPECTS ≥ 6 (ASPECTS ≥ 5 dle MR-DWI) + kolaterály ≥ 50 % teritoria ACM nebo
2. NIHSS ≥ 2 + ASPECTS ≥ 6 (ASPECTS ≥ 5 dle MR-DWI) + přítomnost penumbry dle CT perfuze.

Více než 12 hod od vzniku:

Pro provedení mechanické rekanalizace v době po 12 hod neexistují důkazy. Avšak na základě výsledků studií lze předpokládat, že pacienti s příznivým radiologickým nálezem (ASPECTS ≥ 6 + dobré kolaterály ≥ 50 % teritoria ACM nebo ASPECTS ≥ 6 + přítomnost penumbry dle CT perfuze) mohou mít prospěch z provedení mechanické rekanalizace.

B) Zadní mozková cirkulace

Pro zadní mozkovou cirkulaci nelze uplatnit standardně používanou škálu neurologického deficitu NIHSS ani standardní skóre ASPECTS. Pro hodnocení ischemických změn ve vertebrobasilárním povodí bylo navrženo skóre posterior circulation ASPECTS (pc ASPECTS použitelné při vyšetření MR-Susceptibility Weighted Imaging; MR-SWI). Rozhodování o intervenci záleží na časovém okně, klinické závažnosti neurologického deficitu (např. pacient s poruchou polykání bude mít těžký deficit, ale NIHSS 0) a případně výsledku MR-DWI se zhodnocením rozsahu ischemických změn v zadní mozkové cirkulaci.

Indikováni by měli být pacienti do 24 hod od vzniku příznaků s uzávěrem distální vertebrální tepny anebo s prokázaným uzávěrem basilární tepny a s příznivým nálezem na zobrazení mozku a CT angiografickém vyšetření.

Kontraindikovaní pacienti

Kontraindikace se mírně lišily dle jednotlivých studií a pouze některé kontraindikace jsou striktně absolutní (A):

1. Intrakraniální krvácení dle vstupního zobrazení (A).
2. TK $> 220/120$ mm Hg (A).
TK $> 185/110$ mm Hg je kontraindikací podání intravenózní trombolýzy, niko-

liv provedení mechanické rekanalizace.

V případech přetrvávajícího uzávěru je možné tolerovat vyšší TK, v případě dosažení reperfuze snaha o dosažení normotenze nebo lehce vyššího TK (v případě, že k tomu nedojde spontánně). Snaha o kompenzaci TK by neměla zdržovat endovaskulární výkon.

3. Subakutní mozkový infarkt v povodí intervenované tepny (stáří < 6 týdnů).
4. Invalidita před vznikem akutního mozkového infarktu (mRS \geq 3).
5. Závažná alergie na jodovou kontrastní látku (A), nikl nebo titan.
6. Klinicky signifikantní hypoglykemie (< 2,7 mmol/l).
7. Cerebrální vaskulitida.

Doporučení a závěr

Dosud publikované klinické studie jednoznačně prokázaly, že endovaskulární terapie pomocí stent retrieverů (zejména Solitaire™) představuje vysoce účinnou a navíc bezpečnou léčbu (výskytem symptomatických intracerebrálních krvácení srovnatelnou se systémovou trombolýzou). Před plánovaným neurointervenčním výkonem musí být vždy podána systémová trombolýza, pokud není kontraindikována (např. před transportem do KCC). Zároveň nesmí být mechanická trombektomie zpožděna z důvodu čekání na případný klinický nebo radiologický efekt trombolýzy. Mechanická trombektomie by měla být indikována již v době samotného provádění, resp. hodnocení zobrazení mozku. Pokud pacient splňuje indikační kritéria, pak je nezbytné neprodleně aktivovat intervenční tým v KCC. Standardem zobrazení musí být vstupní CT či MR zahrnující popis přítomnosti časných ischemických změn (ASPECTS) a CTA od aortálního oblouku po vertex umožňující detailní zobrazení mozkových tepen (event. MRA). Doporučujeme i hodnocení leptomeningeálních kolaterál a charakteristiky uzávěru/ů.

Způsob, jakým budou interpretovány výsledky pěti diskutovaných studií různými autory nebo odbornými společnostmi, nemusí být jednotný. Důvodem je, že se indikační kritéria a protokoly zobrazovacích metod v rámci jednotlivých studií liší. Jedním z důležitých dokumentů, který je publikován paralelně s tímto sdělením, je „Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015“ [15] podpořený následujícími odbornými společnostmi: European Stroke Organisation (ESO), Euro-

pean Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR) a European Academy of Neurology (EAN). Náš i tento zahraniční dokument se shodují v zásadních otázkách, např. použití časového okna do 6 hod pro širokou skupinu pacientů bez věkového omezení. Výše uvedený konsenzus i doporučení Cerebrovaskulární sekce ČNS uvádí, že i pacienti s nízkým skóre ASPECTS (5 a méně) mohou mít prospěch z mechanické rekanalizace. Prospěch z mechanické trombektomie mohou mít i vhodně selektovaní pacienti po 6 hod od vzniku klinických příznaků, pokud nejsou přítomny rozsáhlé časné ischemické změny, zobrazení tepen prokáže uzávěr velké mozkové tepny a dle CTA jsou přítomny dobré leptomeningeální kolaterály. Tento názor se opírá o výsledky studií REVASCAT a ESCAPE [16], ve kterých byli pacienti léčeni do 8 hod, resp. 12 hod od vzniku příznaků (nicméně takto léčených pacientů bylo relativně málo). Doporučení AHA/ASA se s našimi shodují v indikacích výkonu (věk \geq 18 let – v indikovaných případech je možné intervenovat i pacienty mladší, premorbidní mRS 0–1, prokázaný uzávěr ACI anebo M1, NIHSS \geq 6, ASPECTS \geq 6). Pokud pacient splňuje tato kritéria, je možné přistoupit k intervenčnímu výkonu do 6 hod (vznik příznaků–punkce třísla). Tato doporučení rovněž podporují zahájení výkonu do 6 hod v případě, že je prokázán symptomatický uzávěr segmentů M2 i M3 ACM, a. cerebri anterior, vertebrální tepny, bazilární tepny i a. cerebri posterior. Pro zahájení výkonu po 6 hod není dle těchto doporučení dostatek údajů a jsou nutné randomizované studie. Jako standard zobrazení je doporučeno provedení vyšetření CT/CTA nebo MR/MR angiografie. Pokročilé metody zobrazení, jako např. CT/MR perfuze, jsou doporučeny ke zhodnocení ischemických změn u pacientů v terapeutickém okně do 6 hod s ASPECTS pod 6, resp. u pacientů po 6 hod od vzniku příznaků s prokázaným uzávěrem velké tepny.

Za nezbytnou součást zvyšování kvality prováděných výkonů považujeme systematický trénink specialistů provádějících neurointervenční výkony a také systematickou a standardizovanou monitoraci a evaluaci časových a technických parametrů (námi navrhované doporučení viz oddíl Indikátory kvality neurointervenčních výkonů). Monitorace a pravidelná evaluace jsou nezbytné i dle současných doporučení AHA/ASA [14].

Stran logistiky není v současné době jasné, zda by pacienti měli být transportováni do KCC primárně anebo zda je vhodný transport do nejbližšího IC a teprve po provedení zobrazení a zahájení intravenózní trombolýzy by měl následovat transport do intervenčního centra. Data z randomizovaných studií nejsou jednoznačná. Například ve studii SWIFT PRIME nebyl nalezen významný rozdíl ve výsledném stavu pacientů léčených přímo ve vyšším centru ve srovnání s těmi odeslanými z centra nižšího, i když čas od vzniku do punkce třísla byl kratší u pacientů ve vyšším centru. Současný systém triáže pacientů v ČR v zásadě umožňuje oba postupy, protože každý kandidát by měl být konzultován posádkou zdravotnické záchranné služby v centru provádějícím neurointervenční výkony, a je tak na rozhodnutí centra, který způsob zvolí. Ačkoli by se zdálo, že současný model je ideální, má určité limity:

1. rozhodování lékařů KCC o primárním transportu může být ovlivněno lůžkovou kapacitou, a ne úvahou, který způsob je pro pacienta výhodnější;
2. záchranná služba reportuje stav pacientů nejednotně a nestrukturovaně především z hlediska skutečného neurologického stavu (tíže deficitu).

Proto je potřeba zavést jednotný a validovaný způsob, a to ve formě zjednodušené neurologické škály, která bude schopna validně identifikovat pacienty s pravděpodobnou přítomností okluze velké mozkové tepny. Do budoucna by tedy první selekce vhodných kandidátů pro primární transport do intervenčních center měla probíhat již na úrovni prvního kontaktu zdravotnické záchranné služby s pacientem, kdy by pacienti na základě přítomnosti určitého stupně závažnosti neurologického deficitu měli být automaticky transportováni do neurointervenčního centra. Druhá selekce by měla probíhat na úrovni IC, kde jsou pacienti transportováni k provedení CT a CTA. Cílem musí být minimalizovat čas od vzniku ictu do dosažení reperfuze/rekanalizace. Nalezení vhodného řešení závisí jednak na existenci důkazů a jednak na systematické a pravidelné multioborové diskuzi.

Závěr

Jednoznačná pozitivita zmíněných studií zařadila mechanickou rekanalizaci do rutinní klinické praxe. To vyžaduje zejména změny organizace péče o pacienty s akutní

cévní mozkovou příhodou s cílem zefektivnit logistiku péče, nastavit a standardizovat zobrazovací protokoly a zavést systematické vzdělávání v oblasti diagnostiky a terapie mozkovým infarkty, a to vč. nastavení pravidel vzdělávání a dalších požadavků na trénink specialistů v neurointervenčních výkonech.

V rámci managementu péče o pacienty po příjezdu do KCC by měla být snaha o minimalizaci časových ztrát do zahájení výkonu. Důraz by měl být kladen na týmovou spolupráci zahrnující kooperaci posádky sanitního vozu, neurologa, radiologa, intervenčního radiologa, anesteziologa a v neposlední řadě i týmu sester s cílem redukovat časové prodlevy. Je absolutní prioritou, aby všechny procesy směřovaly k nejkratšímu možnému času od přijetí do dosažení reperfúze. Indikace mechanické rekanalizace by měla být provedena již v čase, kdy jsou známy indikace výkonu, což je typicky během, resp. po provedení zobrazení mozku a mozkových tepen.

Literatura

- Mishra SM, Dykeman J, Sajobi TT, Trivedi A, Almekhlafi M, Sohn SI et al. Early reperfusion rates with IV tPA are determined by CTA clot characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(12): 2265–2272. doi: 10.3174/ajnr.A4048.
- Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stिंगele 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(6): 1775–1777. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609693.
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(13): 893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
- Ciccione A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1213701.
- Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 914–923. doi: 10.1056/NEJMoa1212793.
- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(1): 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(11): 1019–1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(24): 2285–2295. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372(11): 1009–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, Miquel AM, Molina CA, Rovira A et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
- Nambiar V, Sohn SI, Almekhlafi MA, Chang HW, Mishra S, Qazi E et al. CTA collateral status and response to recanalization in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(5): 884–890. doi: 10.3174/ajnr.A3817.
- Menon BK, Campbell BC, Levi C, Goyal M. Role of imaging in current acute ischemic stroke workflow for endovascular therapy. *Stroke* 2015; 46(6): 1453–1461. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009160.
- Almekhlafi MA, Mishra S, Desai JA, Nambiar V, Volny O, Goel A et al. Not all „successful“ angiographic reperfusion patients are an equal validation of a modified TICl scoring system. *Interv Neuroradiol* 2014; 20(1): 21–27.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC et al. American Heart Association Stroke Council. 2015 AHA/ASA 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(10): 3020–3035. doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
- Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard Ch et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN 2015. Available from URL: <http://www.eso-stroke.org/eso-stroke/strokeinformation/thrombectomy-consensus-eso-karolinska-esmint-esnr.html>.
- Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquiére D, Boucher S, Brown K, Goddard T et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015. *Int J Stroke* 2015; 10(6): 924–940. doi: 10.1111/ijvs.12551.