

Fibrinogen jako prediktor rozvoje intrakraniální hemoragie po intravenózní trombolýze u ischemického iktu

Fibrinogen as a predictor of intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis in ischemic stroke

Souhrn

Východiska a cíl: Ačkoliv je intravenózní trombolýza (IVT) doporučenou metodou rekanalizační terapie ischemické CMP, je spojena s rizikem rozvoje symptomatické intrakraniální hemoragie. Cílem akademické klinické studie je vyhodnotit souvislost mezi hladinou fibrinogenu a jejím poklesem za 6 a 24 h po IVT a rizikem rozvoje intrakraniální hemoragie, a to konkrétně parenchymového hematomu, který je klinicky nejvýznamnějším typem intrakraniální hemoragie. *Metody:* Do multicentrické retrospektivní studie bude zapojeno 7 iktových a komplexních cerebrovaskulárních center v České republice. Předpokládaný celkový počet je 300 zařazených pacientů do observační a kontrolní skupiny, se zachováním definovaných vstupních parametrů. Sledované parametry zahrnují osobní a farmakologickou anamnézu, laboratorní parametry, neurologický nález a výsledky zobrazovacích vyšetření. *Výsledky:* Výsledkem studie bude vyhodnocení míry asociace mezi hladinou fibrinogenu a jejím poklesem za 6 a 24 h po IVT a rizikem rozvoje parenchymového hematomu. *Závěr:* Průkaz souvislosti rozvoje parenchymového hematomu a poklesu hladiny fibrinogenu u pacientů s ischemickou CMP léčených IVT může sloužit k designu intervenční studie s podáním fibrinogenu k zabránění rozvoje krvácení.

Abstract

Background and objective: Although intravenous thrombolysis (IVT) is a recommended recanalization therapy for ischemic stroke, it is associated with a risk of symptomatic intracranial hemorrhage. This academic clinical study aims to evaluate the relationship between fibrinogen levels and their drop measured at 6 and 24 h after IVT and the risk of intracranial hemorrhage, specifically parenchymal hematoma, which is the most clinically significant type of intracranial hemorrhage. *Methods:* Seven primary stroke centers and comprehensive stroke centers in the Czech Republic will be involved in the multicenter retrospective study. The estimated total number of patients enrolled in the observation and control groups is 300, with defined entry parameters maintained. The parameters monitored include personal and pharmacological history, laboratory parameters, neurological findings, and imaging results. *Results:* The study will evaluate the degree of association between fibrinogen levels and their drop measured at 6 and 24 h after IVT and the risk of parenchymal hematoma. *Conclusion:* Evidence of an association between the development of parenchymal hematoma and a decrease in fibrinogen levels in patients with ischemic stroke treated with IVT may be used to design an interventional study with fibrinogen replacement to prevent bleeding.

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

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

L. Šimůnek^{1,2}, V. Kunešová³,
R. Mikulík⁴, R. Herzig^{1,2}

¹ Neurologická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Hradec Králové

² Neurologická klinika, Komplexní cerebrovaskulární centrum, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

³ Centrum Excellence CREATIC, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁴ Neurologické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín

Protokol studie: STRO_2022/02



MUDr. Libor Šimůnek
Neurologická klinika
Komplexní cerebrovaskulární centrum
FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: libor.simunek@fnhk.cz

Přijato k recenzi: 8. 1. 2026

Přijato do tisku: 3. 2. 2026

Klíčová slova

cévní mozková příhoda – ischemie – intravenózní trombolýza – fibrinogen – intrakraniální hemoragie – parenchymový hematom

Key words

stroke – ischemia – intravenous thrombolysis – fibrinogen – intracranial hemorrhage – parenchymal hematoma

Úvod

Intravenózní trombolýza (IVT) je doporučenou rekanalizační terapií ischemické CMP (iCMP). Prospěch z léčby IVT je pro pacienta jednoznačný. Number needed to treat (NNT) k dosažení hodnoty na modifikované Rankinově škále (mRS) 0–1 (tzn. funkční nezávislosti) se liší pro léčebné okno 0–3 h (dle různých publikací se NNT pohybuje v rozmezí 8–10) a pro léčebné okno 3–4,5 h (NNT 12–19) [1,2], a proto je snaha zahájit léčbu IVT v co nejkratším možném intervalu a tím zvýšit úspěšnost dosažení rekanalizace a snížit riziko rozvoje intrakraniální hemoragie, trvalých následků a mortality. Každé 15min zdržení snižuje šanci na dosažení mRS 0–1 o 16 % [3]. Ačkoliv je přínos této léčby jednoznačný, jednou z jejích závažných komplikací je rozvoj symptomatické intrakraniální hemoragie, jejíž incidence dosahuje 6–7 % [4] celosvětově a přibližně 3–12 % v ČR (tab. 1).

Randomizované klinické studie ukázaly, že rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu – altepláza (Actilyse®, Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo) – zlepšuje pravděpodobnost dosažení dobrého klinického výsledku, pokud je podán do 4,5 h od nástupu symptomů iCMP. Současně jsou však k dispozici relevantní údaje, které prokazují benefit v časovém okně 4,5–9 h, ale také s neznámou dobou vzniku, u pacientů selektovaných na základě multimodálního vyšetření CT [5]. Altepláza však současně zvyšuje riziko rozvoje intrakraniální hemoragie [3]. Závažnost krvácení se v jednotlivých případech značně liší, jeho klinická manifestace může ovlivnit dlouhodobý výsledný klinický stav pacienta (hodnocený pomocí škály mRS). V posledních několika letech se objevuje stále více publikací poukazujících na nedostatek důkazů o rizicích rozvoje intrakraniální hemoragie po podání alteplázy u různých skupin pacientů, zejména těch, u kterých je doba příznaků iktu delší než 4,5 h [6,7].

Intrakraniální hemoragie lze rozdělit na intracerebrální hemoragii (ICH) a krvácení mimo mozkovou tkáň (subarachnoidální krvácení, intraventrikulární krvácení, subdurální krvácení). ICH dále dělíme dle European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) do 2 hlavních kategorií – hemoragický infarkt a parenchymový hematoma (PH) [8], kromě toho se vyskytuje ICH lokalizovaná mimo oblast ischemie. Meta-analýza randomizovaných klinických studií hodnotící prevalence ICH po IVT ve srovnání s kontrolní ko-

hortou (placebo nebo bez léčby) zahrnuje data od 6 756 pacientů. Z tohoto počtu byl diagnostikován PH 2. typu (hematom postihující > 30 % zóny ischemie s výrazným expanzivním chováním) u 231 (6,8 %) pacientů z 3391 léčených alteplázou ve srovnání s kontrolní skupinou, kde se vyskytoval PH 2. typu u 44 (1,3 %) z 3365 probandů. To odpovídá téměř šestinasobnému riziku vzniku tohoto krvácení (odds ratio [OR] = 5,55; 95% konfidenční interval [CI] 4,01–7,70). Mezi léčenými pacienty byl tento typ krvácení v 53 % spojen s náhlým klinickým zhoršením nejméně o 4 body na stupnici National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Fatální ICH se projevila u 91 (2,7 %) vs. 13 (0,4 %) pacientů kontrolní skupiny [9].

Riziko intrakraniální hemoragie je predikováno několika faktory, jako jsou vysoký věk, nekontrovaná či chronická arteriální hypertenze, srdeční onemocnění, hyperglykémie, nízká/vysoká tělesná hmotnost, předchozí CMP, delší časové okno k provedení IVT či vyšší dávka trombolýtika. Stále diskutovaná variabilita krevního tlaku po IVT u akutního iktu dle některých publikací přitom nepředpovídá riziko rozvoje intrakraniální hemoragie, ale špatný výsledný klinický stav pacienta [10].

Po trombolýtické léčbě alteplázou dochází k poklesu hladiny fibrinogenu [11]. V době tohoto poklesu může dojít ke vzniku krvácivé komplikace následkem systémové fibrinolýzy. Nízká hladina fibrinogenu, jako jeden z potenciálních rizikových faktorů intrakraniální hemoragie, je tak ve srovnání s ostatními poměrně snadno terapeuticky ovlivnitelná. V případě poklesu hladiny fibrinogenu pod referenční rozmezí je možné fibrinogen substituovat přípravky Haemocomplettan (CSL Behring GmbH, Marburg, Německo) nebo Fibryga (Octapharma, Anderlecht, Belgie) určenými pro intravenózní užití. Jako další léčebná alternativa je podání čerstvé mražené plazmy (fresh frozen plasma; FFP) [12]. Substituce fibrinogenu je v nemocnicích dostupná, ale je spojena s vyššími finančními náklady.

Přestože je vztah mezi IVT a rizikem rozvoje intrakraniální hemoragie dlouhodobě znám, chybí dostatečně robustní data, která by jasně prokázala, zda a v jakém rozsahu pokles hladiny fibrinogenu po podání alteplázy přispívá ke vzniku klinicky významné intrakraniální hemoragie. Součástí aktuálních doporučených postupů Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP pro léčbu IVT je odběr krve s vyšetře-

ním koagulačních parametrů vč. hladiny fibrinogenu, a to před IVT a za 6 a 24 h po IVT a provedení kontrolní CT mozku za 22–36 h po IVT [5] v případě, že klinický stav pacienta nevyžaduje toto vyšetření v individuálním (časnějším) režimu.

Cílem studie je vyhodnotit vztah mezi hladinou fibrinogenu a jejím poklesem po 6 a 24 h od IVT a rizikem vzniku PH jako klinicky nejzávažnější formy ICH.

Metodika

Design studie a zapojená pracoviště

Do retrospektivní multicentrické studie budou zapojeny Fakultní nemocnice Hradec Králové, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Fakultní nemocnice Brno, Pardubická nemocnice, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha.

Design studie byl navržen jako forma komparativní analýzy skupiny pacientů s intrakraniální hemoragickou komplikací jako následkem IVT (observační skupina) a kontrolní skupiny, a to se zachováním stejných nebo obdobných definovaných vstupních parametrů (věk, vstupní neurologický deficit hodnocený pomocí škály NIHSS, komorbidita). Do studie budou z důvodu homogeneity sledovaného souboru zařazena centra s podobným procentem (tj. 8–12 %) krvácivých komplikací pacientů po IVT (tab. 1).

Studijní populace

Do studie budou zařazeni pacienti po prodělané iCMP, kteří byli léčeni IVT v letech 2019–2021, a to bez použití jiné rekanalizační léčby. Tito pacienti budou identifikováni dle záznamů v nemocničních informačních systémech.

Vstupní kritéria:

- iCMP léčená IVT;
- věk v rozmezí 18–90 let;
- NIHSS ≥ 2.

Vylučující kritéria:

- současná endovaskulární léčba iCMP;
- současná chirurgická léčba iCMP;
- substituce fibrinogenu podáním Haemocomplettanu, Fibrygy nebo FFP v době mezi IVT a provedením kontrolního vyšetření CT.

Data pacientů budou retrospektivně zadávána do databázového systému REDCap vyškolenými studijními sestrami sítě STRO-CZECH nebo jinými proškolenými členy stu-

dijního týmu. Záznamy v databázi budou vedeny v souladu s GDPR. Všechny osobní údaje, podle kterých by bylo možné pacienta identifikovat, budou nahrazeny identifikačním kódem (tzv. pseudonymizace).

Sledované parametry

Sledovány budou parametry koagulace, informace o vyšetření CT, komorbiditách a léčbě, které jsou zjišťovány a zaznamenávány v nemocničních záznamech v rámci standardního postupu dle platných doporučení.

Anamnestické údaje z příjmové zprávy:

- věk;
- pohlaví;
- arteriální hypertenze (hodnotíme jako „ano“, pokud je v anamnéze uvedena diagnóza nebo se v chronické medikaci pacienta vyskytuje alespoň jedno antihypertenzivum jiné než diuretikum);
- diabetes mellitus;
- protidestičková léčba (konkrétně kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, jiná);
- antikoagulační léčba (konkrétně warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin v profylaktické dávce, nízkomolekulární heparin v terapeutické dávce).

Fyzikální vyšetření:

- hodnota prvního měření krevního tlaku v nemocnici (systolického i diastolického);
- tíže vstupního neurologického deficitu před IVT vyjádřená škálou NIHSS.

Nález na vyšetření CT:

- hodnota Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) před IVT;
- přítomnost intrakraniální hemoragie na vyšetření provedeném do 36 h po IVT (ICH je specifikována jako „hemoragický infarkt 1“, „hemoragický infarkt 2“, „parenchymový hematoma 1“ nebo „parenchymový hematoma 2“, event. „krvácení mimo oblast ischemie“, kam spadá i subarachnoidální, intraventriculární nebo subdurální krvácení).

Laboratorní hodnoty:

- fibrinogen vstupně, 6 h po IVT a 24 h po IVT (event. nahradit slovy „není k dispozici“);
- vstupní hodnota International Normalized Ratio (INR) (hodnotu v rozmezí 0,8–1,2 lze klasifikovat jako „norma“, jinak uvést konkrétní hodnotu);
- vstupní hodnota aktivovaného částečného trombotoplastinového času (aPTT)

Tab. 1. Počet pacientů léčených intravenózní trombolýzou (bez použití jiné rekanalizační léčby) a výskyt intrakraniální hemoragie v letech 2019–2021 v nemocnicích sítě STROCZECH.

Název nemocnice	Počet IVT	Počet IVT s intrakraniální hemoragií	Podíl IVT s intrakraniální hemoragií
Fakultní nemocnice Olomouc	328	11	3,3 %
Městská nemocnice Ostrava	254	11	4,3 %
Nemocnice Vyškov	161	7	4,3 %
Nemocnice Písek	241	11	4,6 %
Karvinská hornická nemocnice	215	10	4,7 %
Fakultní nemocnice Ostrava	270	13	4,8 %
Nemocnice České Budějovice	628	32	5,1 %
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha	252	14	5,6 %
Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha	139	8	5,8 %
Nemocnice Na Homolce, Praha	219	13	5,9 %
Krajská nemocnice Liberec	505	34	6,7 %
Oblastní nemocnice Mladá Boleslav – Klauďánova nemocnice	241	17	7,1 %
Oblastní nemocnice Kladno	250	18	7,2 %
Krajská nemocnice T. Bati, Zlín	390	30	7,7 %
Nemocnice Jihlava	278	24	8,6 %
Oblastní nemocnice Příbram	152	13	8,6 %
Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice	229	20	8,7 %
Pardubická nemocnice	257	23	8,9 %
Fakultní nemocnice v Motole, Praha	378	35	9,3 %
Fakultní nemocnice Brno	301	29	9,6 %
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze	246	24	9,8 %
Fakultní nemocnice Hradec Králové	215	22	10,2 %
Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha	278	30	10,8 %
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně	249	30	12,0 %
Celkem	6 676	479	7,2 %

IVT – intravenózní trombolýza

(hodnotu v rozmezí 0,8–1,2 lze klasifikovat jako „norma“, jinak uvést konkrétní hodnotu);

- renální insuficience – urea, kreatinin, odhadovaná glomerulární filtrace;
- počet krevních destiček – před IVT, první hodnota po IVT.

Statistická analýza

Statistická analýza bude provedena pomocí softwaru R (verze 4.3.1, The R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko).

Popisné statistiky budou uváděny jako medián a interkvartilové rozpětí (IQR) pro spojité proměnné a jako četnosti a procenta pro kategorické proměnné. Normalita rozložení dat bude posouzena pomocí Shapiro-Wilkova testu a vizuálně na základě histogramů a Q-Q grafů.

Pro srovnání skupin (pacienti s výskytem vs. bez výskytu intrakraniální hemoragie, zejména PH) budou použity:

- Mann-Whitneyho U test pro spojité proměnné s neparametrickým rozložením,

- Studentův t-test v případě přibližně normálního rozložení,
- χ^2 test nebo Fisherův exaktní test pro kategorické proměnné.

Změny hladin fibrinogenu mezi jednotlivými časovými body (vstupně, 6 h a 24 h po IVT) budou analyzovány pomocí Friedmanova testu pro opakovaná měření, s post hoc porovnáními upravenými metodou Bonferroni pro vícenásobné testování. K vyhodnocení vztahu mezi poklesem hladiny fibrinogenu po IVT a výskytem intrakraniální hemoragie bude použit multivariační logistický regresní model, kde výslyt PH bude závislou proměnnou (outcome). Do modelu budou zařazeny proměnné s klinickou relevancí (věk, pohlaví, dávka alteplázy, vstupní skóre NIHSS, vstupní hodnoty glykémie, krevního tlaku a hladina fibrinogenu) nebo ty, které vykazovaly významnost na hladině $p < 0,10$ v univariační analýze.

Výsledky budou prezentovány jako OR s 95% intervaly spolehlivosti (95% CI). Statistická významnost bude posuzována při hladině $p < 0,05$ (oboustranně).

Analýza bude provedena podle principu intention-to-treat, přičemž chybějící data budou řešena metodou multiple imputation, pokud překročí 5 % sledovaných hodnot.

Diskuze

Tato studie si klade za cíl prokázat souvislost poklesu hladiny fibrinogenu pod referenční rozmezí s rozvojem klinicky významné intrakraniální hemoragie jako následku IVT terapie iCOMP. V případě, že by se tato souvislost prokázala, bylo by toto zjištění podporou pro aktivní léčebný přístup při znalosti nízké hladiny fibrinogenu formou substituční terapie jako postup snižující riziko krvácivých komplikací po léčbě IVT. V takovém případě by bylo žádoucí v navazující studii ověřit, zda substituce fibrinogenu skutečně snižuje riziko rozvoje intrakraniální hemoragie.

V případě, že nebude nalezena jasná souvislost, bylo by možné substituci fibrinogenu jako léčebný postup relativizovat, stejně jako modifikovat aktuální klinický doporučený postup, který kontrolu fibrinogenu v daných časových intervalech doporučuje. To by mohlo mít jednoznačný klinický význam: aktivní přístup se snahou o substituci fibrinogenu by byl vyhodnocen jako neúčelný a sledování hladiny fibrinogenu by

mohlo být v aktuálních doporučeních cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP redefinováno jako parametr, který není nutné rutinně monitorovat po provedení IVT. Tento přístup koresponduje s doporučeními American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA), která odběr fibrinogenu nedoporučují rutinně, ale pouze v případě symptomatické intrakraniální hemoragie vzniklé v prvních 24 h po léčbě IVT [13].

Je však třeba zdůraznit několik limitací této studie. Retrospektivní design s sebou nese riziko výběrového zkreslení a heterogenity mezi jednotlivými centry, zejména pokud jde o metodiku laboratorního stanovení fibrinogenu a načasování odběrů. Další limitací může být neúplnost dat u některých pacientů a absence jednotné definice klinicky významného poklesu hladiny fibrinogenu napříč literaturou. Tyto faktory mohou do určité míry ovlivnit přesnost a interpretovatelnost výsledků. Další limitací naší studie je skutečnost, že kontrolní vyšetření CT bylo prováděno dle platných doporučení 22–36 h po IVT [5]. Není proto možné s jistotou určit, zda k rozvoji intrakraniálního krvácení došlo již v době odběru fibrinogenu 6 h po IVT, nebo až následně. Tato nejistota omezuje možnost přesně stanovit časovou souvislost mezi poklesem hladiny fibrinogenu a rozvojem krvácení. Z klinického hlediska má zásadní význam okamžik, kdy koncentrace fibrinogenu klesne pod kritickou úroveň, a to, zda by jeho včasná substituce mohla zabránit rozvoji krvácení. Pro praktickou aplikaci těchto poznatků je proto klíčové správné načasování odběru i případné intervence. Již v práci zabývající se pacienty léčenými alteplázou pro srdeční infarkt dosahoval fibrinogen nejnižších hodnot mezi 90 min a 3 h po IVT [11]. Tento interval by mohl představovat optimální časové okno pro cílené měření hladiny fibrinogenu i pro jeho případnou substituci.

Budoucí výzkum by měl směřovat k prospektivní multicentrické studii, která by umožnila potvrdit či vyvrátit prediktivní roli hladiny fibrinogenu a jejího vývoje v čase v kontextu léčby IVT. Cílem takové studie by tedy mělo být detailně sledovat dynamiku poklesu hladiny fibrinogenu a současně provádět kontrolní vyšetření CT. Takový design by umožnil lépe porozumět patofyziologickému vztahu mezi poklesem hladiny fibrinogenu a rozvojem PH po IVT a současně by vytvořil podklad pro testování bezpečnosti a efektivity časné substituční léčby. Zá-

roveň by bylo vhodné rozšířit spektrum sledovaných hemostatických parametrů, např. o hladiny D-dimerů, fibrin-degradačních produktů nebo plazminogenu, a sledovat jejich dynamické změny v čase. Takto získaná data by mohla přispět k vytvoření komplexního predikčního modelu rizika hemoragických komplikací po IVT a následně i k revizi současných klinických doporučení.

Závěr

Tato studie je zaměřena na zhodnocení vztahu mezi hladinou fibrinogenu a jejím poklesem po IVT a rizikem rozvoje PH jako klinicky nejvýznamnější intrakraniální hemoragie. Výsledky mohou přinést nové poznatky o mechanismech vzniku PH, zejména s ohledem na predikční faktory a časový průběh této komplikace, a umožnit tak přesnější identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací po IVT. Získaná data mohou zároveň přispět k validaci stávajících doporučených postupů nebo poskytnout podklady pro jejich optimalizaci s ohledem na aktuální klinická a laboratorní data.

Etické principy

Práce je prováděna ve shodě s Helsinskou deklarací z roku 1975 a jejími revizemi v letech 2004, 2008 a 2012. Vzhledem k retrospektivnímu charakteru studie nebude souhlas pacienta se zpracováním informací o jeho zdravotním stavu vyžadován. Protokol studie byl schválen multicentrickou etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové dne 20. 10. 2022 s č.j. 202210 J02. Databáze bude vedena pod anonymizovanými identifikátory pacientů v souladu s GDPR.

Finanční podpora

Podpořeno Univerzitou Karlovou (program Cooperatio, vědní oblast NEUR), Ministerstvem zdravotnictví ČR – RVO (FNHK, 00179906) a sítí STROCEZCH v rámci výzkumné infrastruktury CZECRIN (č. projektu LM2023049) financované státním rozpočtem České republiky.

Poděkování

Autorský kolektiv děkuje všem kolegům a spolupracovníkům za cenné rady a připomínky, které přispěly ke vzniku nejen protokolu, ale celé této akademické klinické studie. Poděkování patří zejména těm centrům, která se na této studii podílejí.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem práce nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Brunström M, Carlberg B. Thrombolysis in acute stroke. *Lancet* 2015; 385(9976): 1394–1395. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60715-2.
2. Tsvigoulis G, Kargiotis O, De Marchis G et al. Off-label use of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical appraisal of randomized and real-world evidence. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 1–29. doi: 10.1177/1756286421997368.

3. Emberson J, Lees KR, Lyden P et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384(9958): 1929–1935. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
4. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV et al. The Heidelberg bleeding classification: Classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke* 2015; 46(10): 2981–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010049.
5. 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): 291–299. doi: <https://doi.org/10.48095/ccsnn2021291>.
6. Shinton R. Questions about authorisation of alteplase for ischaemic stroke. *Lancet* 2014; 384: 659–666. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61385-4.
7. Alper BS, Malone-Moses M, McLellan JS et al. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: time for a rethink? *BMJ* 2015; 350: 1075. doi: 10.1136/bmj.h1075.
8. Larrue V, von Kummer R, Müller A et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001; 32: 438–441. doi: 10.1161/01.str.32.2.438.
9. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR et al. Risk of intracerebral haemorrhage with lase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016; 15(9): 925–933. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30076-X.
10. Kellert L, Sykora M, Gumbinger C et al. Blood pressure variability after intravenous thrombolysis in acute stroke does not predict intracerebral hemorrhage but poor outcome. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33(2): 135–40. doi: 10.1159/000334186.
11. Stangl K, Laule M, Tenckhoff B et al. Fibrinogen breakdown, long-lasting systemic fibrinolysis, and procoagulant activation during alteplase double-bolus regimen in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 841–847. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00018-6.
12. Goldemund D. Cerebrovaskulární manuál: Trombolytické protokoly. [online]. Dostupné z: <https://www.manual-cmp.cz/trombolytické-protokoly>. [Cit. 2025-12-13]
13. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50(12): 344–418. doi: 10.1161/STR.00000000000000211.

Soutěž ČNS ČLS JEP o nejlepší publikaci z roku 2025

Česká neurologická společnost ČLS JEP (dále ČNS) vyhlašuje každoroční soutěž o nejlepší publikace předcházejícího roku uveřejněné členy společnosti.

Soutěží se v následujících kategoriích:

1. Cena ČNS za vynikající originální práci
2. Cena ČNS za vynikající krátké sdělení či kazuistiku
3. Cena ČNS za vynikající monografii či učební text
4. Hennerova cena ČNS pro mladé autory do 35 let za vynikající originální práci roku

Publikace a autoři – podmínky

Ceny se udělují za publikace týkající se neurologie a příbuzných oborů, které byly publikovány v roce předcházejícím vyhlášení soutěže (u časopisů s tištěnou formou se jako rok publikace počítá rok, kdy vyšla tištěná verze práce).

Jako krátké sdělení nebo kazuistika mohou být přihlášeny práce, které takto označuje časopis, ve kterém byly uveřejněny. O cenu se mohou ucházet pouze autoři, kteří byli členy ČNS v době uveřejnění přihlášené publikace, a u kterých není evidován nedoplatek členského příspěvku ČLS.

Ceny se udělují za publikace přihlášené prvním nebo korespondujícím autorem, jehož afiliace v době vzniku práce byla k pracovišti v ČR (doloženo afiliací v publikaci).

U monografií s více autory (editory) se uvedená kritéria uplatňují u prvního autora (editora).

O Hennerovu cenu ČNS se může ucházet první autor, který je mladší 35 let nebo 35 let dovrší v roce publikace práce (u časopisů s tištěnou formou v roce publikace tištěné verze).

Přihlašování prací do soutěže

O cenu ČNS ČLS JEP se může ucházet první nebo korespondující autor, který také publikaci do soutěže přihlašuje.

Přihláška do soutěže obsahuje průvodní dopis, ve kterém autor prohlásí, že splňuje výše uvedená kritéria, a přihlašovanou práci.

Časopisecké práce se podávají v digitální formě v PDF formátu (jako příloha emailu).

Monografie nebo učební text se podává v jedné kopii (přihlášené práce se nevrací).

Přihláška musí obsahovat přesné adresy, na jakých je autor k dosažení, email pro elektronickou komunikaci a telefonní čísla.

Přihlášky do soutěže se podávají přes on-line formulář, který je k dispozici na webových stránkách ČNS nebo písemně na adresu sekretariátu ČNS sekretariat@czech-neuro.cz. Své monografie zasílejte na adresu Asociační s.r.o., Sokolovská 490/31, 120 00 Praha 2.

Přihlašující autor dostane potvrzení přijetí přihlášky od sekretariátu výboru. Nestane-li se tak, je třeba potvrzení urgovat. Bez obdržení tohoto potvrzení je přihláška neplatná.

Uzávěrka přihlášek je 31. 3. 2026.