

COVID-19 a iktus

COVID-19 and stroke

Souhrn

Cílem práce je podat přehled o souvislostech mezi onemocněním COVID-19 a iktu. Práce se zabývá rizikem výskytu iktu a mechanismy jeho vzniku u pacientů s COVID-19, dále prognózou, dopadem na organizaci péče a samotnou léčbu iktu v důsledku pandemie COVID-19. Pandemie COVID-19 vedla v řadě zemí k omezení akutní péče o pacienty s iktem, v ČR však během jarní vlny v roce 2020 k významnějšímu zhoršení poskytování této péče nedošlo. Incidence iktu se u pacientů s COVID-19 pohybuje v rozmezí 0,9–6 %, může však být i vyšší. Pacienti s iktem by měli být na COVID-19 testováni, a to především pokud u nich nejsou přítomné typické kardiovaskulární rizikové faktory. Klinická manifestace iktu u pacientů s COVID-19 je střední až těžká, vysoké procento těchto pacientů má okluzi velké tepny. Většina pacientů s COVID-19 a iktem má vyšší věk a jsou u nich přítomny typické kardiovaskulární rizikové faktory, přesto se však iktus může vyskytnout i u pacientů mladých a bez přítomnosti rizikových faktorů. K rozvoji iktu dochází průměrně za 11 dnů od rozvoje symptomů COVID-19 (těžká infekce COVID-19 může být komplikována časně cytokinovou bouří, následovanou protrombotickým stavem a častými jak venózními, tak arteriálními tromboembolickými komplikacemi), přesto může dojít k rozvoji iktu i v časně fázi infekce. Pacienti s COVID-19 a iktem mají horší výsledný klinický stav a vyšší mortalitu než pacienti s iktem bez COVID-19. Pacientům s iktem s COVID-19 má být poskytnuta standardní léčba. Přínosná by také mohla být profylaktická nebo terapeutická antikoagulace.

Abstract

The aim of this work is to provide an overview of the relationship between COVID-19 and stroke. The work deals with the risk of stroke and its mechanisms in patients with COVID-19, as well as the prognosis, impact on the organization of care and the treatment of stroke itself due to the COVID-19 pandemic. The COVID-19 pandemic has led to a reduction in acute care for stroke patients in a number of countries, but in the Czech Republic there was no significant deterioration in the provision of this care during the spring wave in 2020. The incidence of stroke in patients with COVID-19 ranges from 0.9 to 6%, but may be higher. Patients with stroke should be tested for COVID-19, especially if they do not have typical cardiovascular risk factors. The clinical manifestation of a stroke in patients with COVID-19 is moderate to severe, with a high percentage of these patients having large artery occlusion. Most patients with COVID-19 and stroke are older and have typical cardiovascular risk factors, but stroke may also occur in young patients without risk factors. Stroke develops on average within 11 days of the development of COVID-19 symptoms (severe COVID-19 infection may be complicated by an early cytokine storm, followed by a prothrombotic condition and frequent venous and arterial thromboembolic complications), but stroke may develop also in the early phase of infection. Patients with COVID-19 and stroke have a worse clinical outcome and higher mortality than patients with stroke without COVID-19. COVID-19 stroke patients should receive standard treatment. Prophylactic or therapeutic anticoagulation could also be beneficial.

Úvod

Infekce koronavirem SARS-CoV-2 (COVID-19) může být komplikována širokým spektrem postižení PNS i CNS. Tato postižení se mohou objevit jak ve fázi akutní či subakutní (infekčně, parainfekčně), tak i chronické (postin-

fekčně). Kromě typické a všeobecně známé poruchy čichu a chuti může infekce vyvolat také postižení PNS, mezi které se řadí neuropatie, neuritidy, radikulitidy (vč. syndromu Guillain-Barrého a jeho varianty Miller-Fisherova syndromu), z postižení CNS pak encef-

falopatie (manifestující se kognitivním deficitem, psychózami, afektivními poruchami), encefalitidy, akutní diseminovanou encefalomyelitidu, izolovanou myelitidu, vaskulitidu CNS, mozkovou žilní trombózu, ale i **iktus (ischemický i hemoragický)**.

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.

R. Herzig¹, R. Mikulík², A. Tomek³, J. Neumann⁴, D. Školoudík⁵

¹ Neurologická klinika, Komplexní cerebrovaskulární centrum, LF UK a FN Hradec Králové

² Neurologická klinika FN u sv. Anny, Brno

³ Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁴ Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Chomutov, o.z.

⁵ Centrum zdravotnického výzkumu, LF OU, Ostrava



prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN

Neurologická klinika Komplexní cerebrovaskulární centrum

LF UK a FN Hradec Králové Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: herzig.roman@seznam.cz

Přijato k recenzi: 4. 1. 2021

Přijato do tisku: 18. 2. 2021

Klíčová slova

COVID-19 – iktus – riziko – mechanismy rozvoje – prognóza – organizace péče – léčba

Key words

COVID-19 – stroke – risk – development mechanisms – prognosis – care organization – therapy

Cílem této práce je podat přehled o souvislostech mezi COVID-19 a iktu. V dalších částech textu popíšeme riziko výskytu iktu a mechanismy jeho vzniku u pacientů s onemocněním COVID-19, dále prognózu, dopad na organizaci péče a samotnou léčbu iktu v důsledku pandemie onemocnění COVID-19.

COVID-19 a riziko iktu

V čínském Wu-chanu, kde byly popsány první případy COVID-19, mělo neurologické symptomy 36,4 % pacientů s COVID-19 (častěji šlo o pacienty v těžším stavu) – nejčastěji závratě (16,8 %) a cefaleu (13,1 %), dále např. anosmii, hypogeuzii, epileptické záchvaty, ale i **iktus** (2,8 % – většinou ischemický, výjimečně hemoragický) [1]. U pacientů s kriticky těžkým průběhem COVID-19 je přitom obtížné detekovat klinické symptomy eventuálního iktu, protože jsou často intubováni a sedováni. Sociální izolace a neochota pacientů podstoupit vyšetření v nemocnici v době pandemie COVID-19 také mohou vést k tomu, že lehké iktus nejsou u pacientů s asymptomatickou nebo mírnou infekcí COVID-19 vůbec zjištěny [2].

Z výsledků analýzy 5 observačních kohortových studií zahrnujících 135 pacientů (z Číny, Francie, Itálie, Nizozemí a USA) [3] vyplynulo, že **ischemický iktus** se vyskytuje u 0,9–2,7 % pacientů s COVID-19, a to vč. pacientů mladých [4] a pacientů bez preexistujících kardiovaskulárních rizikových faktorů nebo významných komorbidit [5]. V dalších kohortových studiích se iktus vyskytoval u 2–6 % pacientů s COVID-19, přičemž četnější výskyt byl pozorován u pacientů s těžším průběhem onemocnění COVID-19 [6]. Vztah mezi signifikantně vyšším výskytem ischemického iktu a onemocněním COVID-19 prokázala i retrospektivní multicentrická kohortová studie zahrnující 123 pacientů (41 případů a 82 kontrol), která současně zjistila, že COVID-19 je nezávislým rizikovým faktorem ischemického iktu bez ohledu na věk, pohlaví a přítomnost vaskulárních rizikových faktorů [7]. Zajímavé zjištění přinesla retrospektivní kohortová studie z 6 nemocnic v New York City, USA, která odhalila, že pravděpodobnost výskytu ischemického iktu je 7,5x vyšší u pacientů s COVID-19 než u pacientů s chřipkou [8].

Mechanismy rozvoje iktu při COVID-19

Hyperkoagulační stav

Při rozvoji iktu u COVID-19 se uplatňuje **hyperkoagulační stav** (tzv. „sepsí indukovaná

koagulopatie“), který je prekurzorem diseminované intravaskulární koagulace a je spojen s prodloužením protrombinového času (PT), elevací D-dimerů a trombocytopenií, ale bez hypofibrinogenémie (spíše s elevací fibrinogenu); má vztah k **infekcí indukované přehnané systémové zánětlivé odpovědi** nebo „**cytokinové bouři**“ doprovázející těžký průběh COVID-19 s **endoteliální dysfunkcí** a **mikrotrombózami** s orgánovým selháním, ale většinou bez krvácení [1,9–11]. U pacientů s COVID-19 a mnohočetnými mozkovými infarkty (dále i s končetinovou ischemií) byly zjištěny antifosfolipidové protilátky (aPL; bývají spojeny jak s arteriální, tak s venózní trombózou), elevace antikardiolipinových protilátek IgA a elevace protilátek IgA a IgG proti beta 2 glykoproteinu I s prodloužením aPTT a PT a s elevací C-reaktivního proteinu [12].

Deplece ACE2 a endoteliální dysfunkce

Virus SARS-CoV-2 se na povrchu hostitelské buňky váže na její receptor angiotenzin konvertujícího enzymu 2 (ACE2) přes jeho hrotový S (spike) protein [13]. Pro vstup viru do buňky je potřebná také transmembránová serinová proteáza 2 (TMPRSS2) [14]. ACE2 je homologem angiotenzin konvertujícího enzymu 1 (ACE1) a součástí systému renin-angiotenzin (RAS). Renin uvolňovaný z juxtaglomerulárních buněk v ledvinách štěpí angiotenzinogen produkovaný v játrech na angiotenzin I. Angiotenzin I je štěpen enzymem ACE1 na angiotenzin II. Angiotenzin II se váže na receptory pro angiotenzin 1 (AT1) a angiotenzin 2 (AT2). Jeho vazba na receptory AT1 vede k vazokonstrikci, sekreci aldosteronu s retencí natria a vody, prozánětlivým a prokoagulačním účinkům a ke zvýšení tlaku krve. Angiotenzin II zhoršuje srdeční selhání a také syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome; ARDS). Blokátory AT1 jsou široce užívána antihypertenziva s příznivými efekty na ochranu orgánů, vč. mozku. ACE2 působí proti ACE1 a angiotenzinu II. ACE2 přímo štěpí angiotenzin II na angiotenzin (1-7) a štěpí angiotenzin I na angiotenzin (1-9), který je dále štěpen na angiotenzin (1-7). Angiotenzin (1-7) způsobuje vazodilataci a má protizánětlivé účinky prostřednictvím své vazby na receptor Mas. Aktivace osy ACE2/Ang (1-7)/Mas má příznivé kardioprotektivní a neuroprotektivní účinky, tedy opačné než škodlivé účinky osy ACE1/angiotenzin II/AT1 [15–19]. ACE2 je exprimován na lidských buňkách plicních, v tenkém střevě

a na endoteliálních buňkách a buňkách hladké svaloviny v lidském mozku [20]. Zvýšená exprese ACE2 na neuronálních buňkách nebo endoteliálních progenitorových buňkách chrání mozek před rozvojem ischemického iktu [21,22]. Virus SARS-CoV-2 (stejně jako SARS-CoV-1) způsobuje depleci ACE2 mechanismem endocytózy receptoru po vstupu viru do buňky, takže ACE1 může volně produkovat angiotenzin II. Angiotenzin II zhoršuje nejen postižení plic, ale i endoteliální funkci srdce a mozku. Přítomnost ACE2 v plicích se snižuje s věkem a toto snížení je výraznější u mužů než u žen [23]. S věkem se současně zvyšuje aktivita systému ACE1-angiotenzin II [24]. Deplece ACE2 vyvolaná virem SARS-CoV-2 spolu s věkem podmíněným snížením aktivity ACE2 a zvýšením aktivity ACE1-angiotenzin II vychyluje rovnováhu směrem k prozánětlivým a orgány poškozujícím účinkům ACE1-angiotenzinu II. Toto může vysvětlit vyšší mortalitu u starších pacientů a pacientů mužského pohlaví pozorovanou u onemocnění COVID-19. Vzhledem k tomu, že ACE2 je exprimován mozkovým endotelem a neuronu, je pravděpodobné, že jeho deplece navenovaná virem SARS-CoV-2 zhoršuje funkci endotelu a predisponuje ke zhoršení akutního iktu [25].

Další mechanismy rozvoje iktu

Na rozvoji iktu se může uplatnit i **kardioembolismus** při kardiálním postižení vyvolaném virem; kardiální postižení doprovází infekci COVID-19 a je přítomno u 20–30 % pacientů, jejichž stav vyžaduje hospitalizaci [26]. Vliv může mít i **přímé postižení nervového systému virem**, např. akutní hemoragická nekrotizující encefalopatie [27].

Na druhé straně faktorem potenciálně snižujícím riziko rozvoje iktu může být významné snížení znečištění životního prostředí pozorované v řadě zemí při lockdownu, protože znečištění je spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a iktu [27].

Prognóza pacientů s COVID-19 a iktem

Pacienti s iktem mají větší pravděpodobnost rozvoje komplikací a úmrtí, pokud mají současně infekci COVID-19 [28]. Klinický průběh onemocnění COVID-19 je nejtěžší u starších pacientů, u mužů a u pacientů s komorbiditami, jako jsou arteriální hypertenze, diabetes mellitus, kardiální postižení a obezita, které jsou současně rizikovými faktory rozvoje iktu [29].

V souboru 135 pacientů (průměrný věk $63,4 \pm 13,1$ let, 62,3 % mužů) došlo k rozvoji iktu za 10 ± 8 dnů od rozvoje symptomů COVID-19, hodnota National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) byla 19 ± 8 bodů, 40,9 % pacientů mělo okluzi velké tepny (14,9 % pak okluzi velké tepny současně ve 2 rozdílných řečištích), 25 % bylo léčeno intravenózní trombolýzou (IVT), 33,7 % mechanickou trombektomií (MT), 50 % protidestičkovou a 72,7 % antikoagulační terapií, u 10,3 % pacientů došlo k hemoragické transformaci ischemického ložiska, 63,7 % mělo současně horečku, 76 % akutní respirační symptomy (24 % pacientů tedy nemělo při diagnostice iktu akutní respirační symptomy a respirační infekce COVID-19 u nich byla zjištěna např. na RTG nebo CT hrudníku), 58,6 % dušnost, v laboratoři byla přítomna elevace D-dimerů a fibrinogenu, mortalita byla 38 % [3].

Ze srovnání souboru 174 pacientů s iktem a COVID-19 (medián věku 71,2 let; 62,1 % muži) se srovnatelnými pacienty s iktem bez COVID-19 vyplynulo, že u pacientů s COVID-19 byly vyšší medián NIHSS (10 [IQR, 4–18] vs. 6 [IQR, 3–14], $p = 0,03$; OR pro vyšší NIHSS 1,69 [95% CI, 1,08–2,65]), vyšší medián mRS (4 [IQR, 2–6] vs. 2 [IQR, 1–4], $p < 0,001$) a vyšší mortalita (OR 4,3 [95% CI, 2,22–8,30]). Mortalita u pacientů s COVID-19 byla 27,6 % [30].

Ve studii porovnávající charakteristiky iktu u COVID-19 pozitivních pacientů s COVID-19 negativními pacienty a historickými kontrolami měli COVID-19 pozitivní pacienti těžší ikty (vyšší hodnoty NIHSS), byly u nich přítomny větší podíl okluzí velkých tepen a vyšší nemocniční mortalita [31]. V multivariační analýze souboru pacientů s těžkým průběhem COVID-19 byly prediktory 28denní mortality vyšší věk, hodnota PT, hladina D-dimerů a trombocytopenie [25].

Vliv pandemie na akutní péči o ikty

Situace ve světě je stran zajištění péče o ikty v době pandemie onemocnění COVID-19 dle World Stroke Organization [27] následující.

Pouze menšina zemí zajišťuje akutní péči o ikty v plném rozsahu, ve většině bylo třeba provést výraznou reorganizaci této péče v důsledku reprofilizace části lůžek určených pro neurologické pacienty a pacienty s iktem (vč. JIP), a to vč. zdravotnického personálu, na lůžka pro pacienty s COVID-19. Některé země zavedly upravený diagnostický algoritmus u pacientů s akutním iktem [32]. Především se to dotklo neurosonologického vy-

šetření, u kterého je doporučováno zkrácení času na nezbytné minimum, což může výrazně snížit riziko přenosu infekce COVID-19 [33,34]. Diagnostický algoritmus u pacientů s iktem by však měl především odrážet aktuální doporučení lokálních autorit.

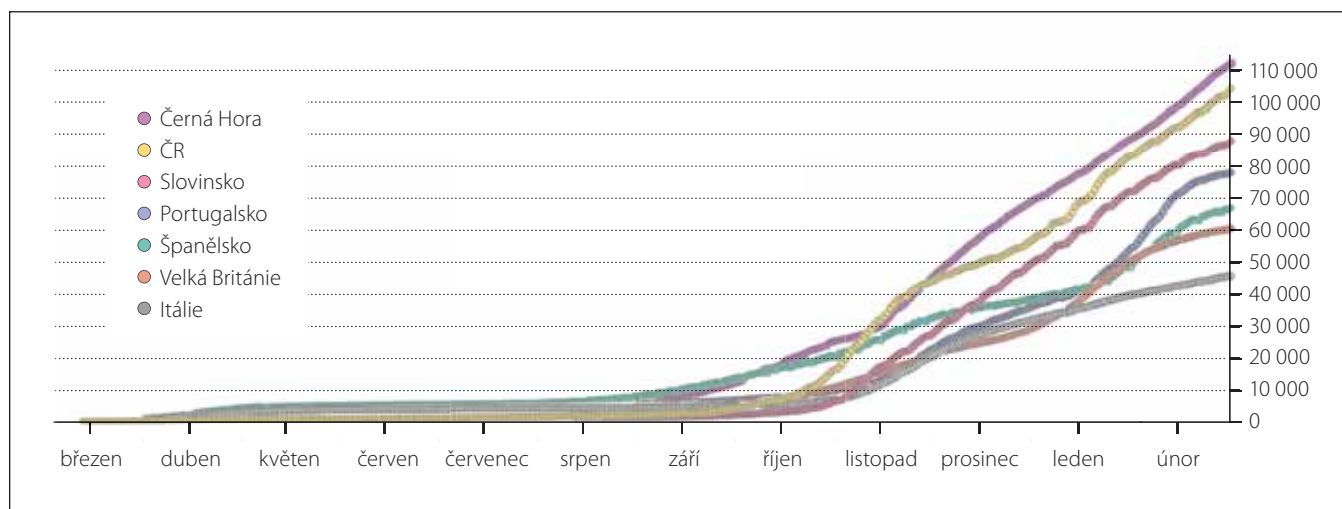
Na mnoha pracovištích byla výrazně / zcela omezena možnost poskytovat endovaskulární léčbu. U IVT došlo na některých pracovištích v případě potenciálně COVID-19 infekčních pacientů k prodloužení času door-to-needle time (DNT) a někde se tak pacienti dostali mimo terapeutické okno. V řadě zdravotnických systémů bylo redukováno / zcela zastaveno poskytování „neurgentní“ zdravotnické péče zahrnující i prevenci iktu a kontroly pacientů po iktu. V důsledku omezení kapacity intenzivních lůžek pro „necovidové“ pacienty došlo k odkládání intervencí, vč. karotické endarterektomie.

V řadě zemí (např. v Belgii, Chile, Iránu, Itálii, Kolumbii, Řecku, Velké Británii) došlo k poklesu počtu pacientů přijímaných s iktem. Pacienti s lehkým iktem se nejspíše obávali být hospitalizováni v době pandemie COVID-19. V některých zemích došlo k poklesu těchto hospitalizací až o 50–80 %, tedy vč. pacientů s těžším iktem, kteří by mohli profitovat z akutní léčby. I pacienti s lehkým iktem / tranzitorní ischemickou atakou (TIA) by mohli profitovat z časného vyšetření a cílené sekundární prevence [35].

Hodnotili jsme retrospektivní observační studie, které se v různých evropských státech či regionech zabývaly dopady jarní vlny pandemie COVID-19 na péči o pacienty s akutním iktem. Celkový počet pacientů přijatých do nemocnice s akutním iktem byl nižší téměř ve všech sledovaných oblastech – ve Francii (v regionech Alsasko o 40 % a Lyon o 9 %), Německu (v regionech Drážďany o 38 %, Mainz o 23 % a Mannheim o 46 %), Nizozemsku (v regionu Amsterdam o 24 %), Norsku (v regionu Oslo o 32 %), na Slovensku (o 28 %) a ve Španělsku (v regionu Barcelona o 23 %) [36–43]. Světovou výjimkou představovaly dva regiony v Německu (Erlangen, Freiburg), v kterých ke snížení počtu akutních hospitalizací nedošlo [40]. Některé studie naznačily, že snížení počtu hospitalizací pacientů s akutním iktem lze vysvětlit nižším počtem pacientů s lehkým ischemickým iktem nebo TIA. Snížení počtu pacientů s TIA bylo pozorováno v Itálii (v regionu Benátky o 50 %), Německu (např. v Drážďanech o 85 %, ve Freiburgu o 32 % a v Mannheimu o 46 %), Nizozemsku (v regionu Amsterdam o 40 %) nebo v Norsku (v regionu Oslo

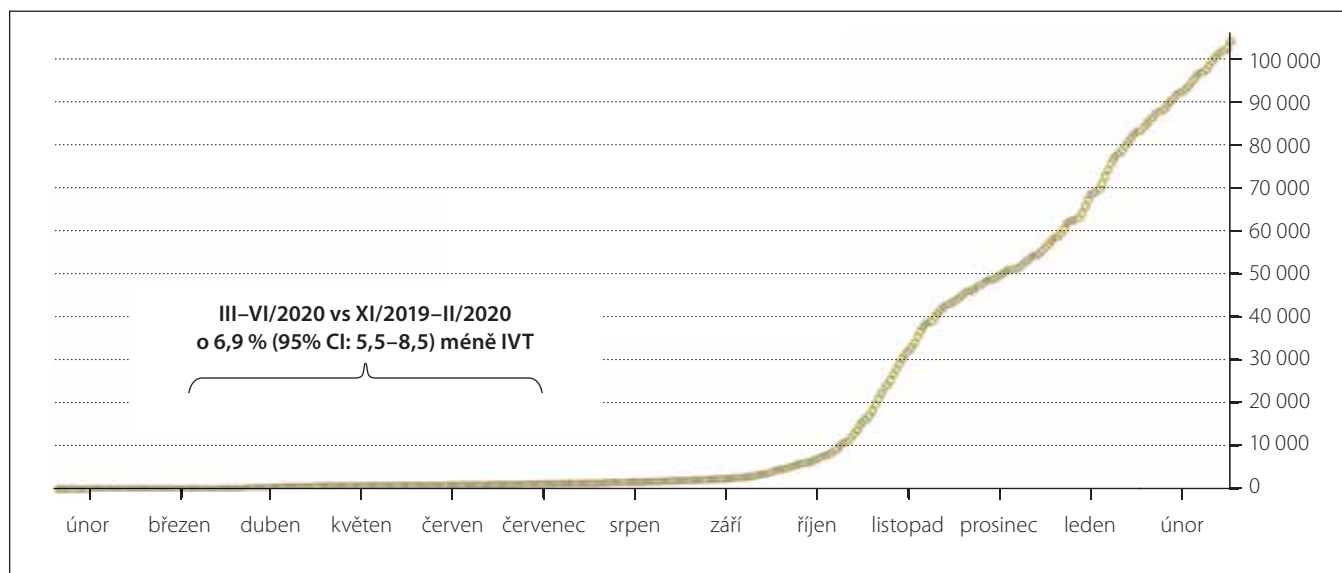
o 41 %) [32,36,40,41]. Ve studiích z jiných zemích (Slovensko) nebo regionů (německý Erlangen) však tento předpoklad prokázán nebyl, tj. počty pacientů s lehkým iktem nebo TIA se významně nezměnily [40,42]. Oproti tomu závažná situace nastala v severní Itálii, kde v regionu Piacenza, který byl jedním z epicenter jarní vlny pandemie COVID-19, došlo k 88% poklesu počtu hospitalizovaných pacientů s ischemickým iktem bez ohledu na jeho tíži [2].

Dopad na akutní iktovou péči souvisí nejen s počtem hospitalizací, ale také s její kvalitou vyjádřenou mimo jiné podílem rekanalizačních výkonů (IVT, MT) a s časovými intervaly, ve kterých je tato péče poskytnuta (DNT, door-to-groin time [DGT], onset-to-treatment time [OTT]). Rozdíly v podílu pacientů léčených IVT a v mediánu OTT nebo DNT nebyly zjištěny v některých regionech v Německu (Erlangen a Freiburg), Nizozemsku (Amsterdam), Norsku (Oslo) a na Slovensku [36,40–42]. Významný pokles podílu pacientů léčených IVT byl naopak zaznamenán v jiných německých oblastech (v regionech Drážďany o 60 % a Mannheim o 22 %), ve Francii (v regionech Alsasko o 41 % a Lyon o 26 %), Itálii (v severovýchodní oblasti o 26 %) a ve Španělsku (v regionu Barcelona o 65 %). Ve většině center nedošlo k prodloužení mediánu OTT a DNT, a to s výjimkou severovýchodní Itálie [32,37,39,40,43]. Analogická situace byla u pacientů s akutním mozkovým infarktem při okluzi velké mozkové tepny, kteří byli léčeni MT. Zatímco ve francouzské oblasti Lyon, celkově v Německu (12 center z celého Německa), v Nizozemsku (v regionu Amsterdam) a na Slovensku nebyl zjištěn rozdíl nebo významné snížení v podílu pacientů léčených MT a ani v prodloužení DGT [41–44], v jiných státech nebo regionech situace příznivá nebyla a byl zaregistrován signifikantní pokles počtu pacientů léčených MT celkově ve Francii (32 center ze všech francouzských regionů) a regionálně v Německu (v Drážďanech) a Španělsku (Barcelona, severozápadní oblast) [39,40,45,46]. Výsledky ukazují, že snížení počtu pacientů s rekanalizační léčbou bylo zaznamenáno zejména v regionech s vysokou mírou onemocnění COVID-19, což může souviset s kampaněmi během pandemie („zůstaň doma“ – „stay at home“, sociální izolace / distance, omezení mobility), s prodlevou transportu do nemocnice nebo reorganizací akutní péče [32,40]. Regionální variabilitu dopadu onemocnění COVID-19 ilustrují některé studie, které u pacientů s akutním mozkovým infarktem při okluzích velké tepny



Obr. 1. Počet případů onemocnění COVID-19 na 1 milion obyvatel [47].

Fig. 1. Number of cases of COVID-19 per 1 million people [47].



Obr. 2. Počet případů onemocnění COVID-19 na 1 milion obyvatel a počet provedených IVT [47,48].

IVT – intravenózní trombolýza

Fig. 2. Number of cases of COVID-19 per 1 million people and number of performed IVTs [47,48].

IVT – intravenous thrombolysis

sice prokázaly snížení podílu provedených IVT nebo kombinované terapie IVT + MT, ale současně se nezměnil počet samotných MT (francouzský Lyon) nebo byl pozorován dokonce i nárůst těchto výkonů (v italských Benátkách o 31 % a v německém Erlangenu o 88 %). Možnými vysvětlujícími faktory jsou časová prodleva do provedení IVT a/nebo primární transport do intervenčních center s provedením direktní MT bez předchozí IVT [32,40,43].

V ČR díky relativně robustnímu systému zdravotnictví a reorganizaci systému zdra-

votní péče s vyčleněním lůžek pro léčbu pacientů s COVID-19 nedošlo dle dosud dostupných údajů ke zhoršení poskytování péče pacientům s iktem. Z počtu případů onemocnění COVID-19 na milion obyvatel je patrný výrazný nárůst případů v ČR, kdy jsme na tom na podzim 2020 byli nejen výrazně hůře než na jaře, ale především i hůře ve srovnání se zeměmi jako Španělsko a Itálie, které přitom měly problémy se zvládnutím jarní vlny onemocnění (obr. 1) [47]. Dostupná data z první (jarní) vlny COVID-19 ukazují mírný pokles počtu prováděných IVT, a to

o 6,9 % za období březen až červen 2020, ve srovnání se čtyřmi předcházejícími měsíci (listopad 2019 až únor 2020) (obr. 2) [47,48]. Vysoce pozitivní je fakt, že v ČR od ledna do října 2020 (tedy až do období nastupující druhé vlny COVID-19) nedošlo u pacientů léčených IVT k prodloužení DNT (obr. 3) [48]. Vysvětlením toho, proč se nám v ČR dařilo (alespoň do té doby) pandemii COVID-19 zvládat, může být relativně vysoký počet nemocničních lůžek na 1 000 obyvatel ve srovnání např. s Itálií, Španělskem nebo Velkou Británií (obr. 4) [49], kde zdravotnické

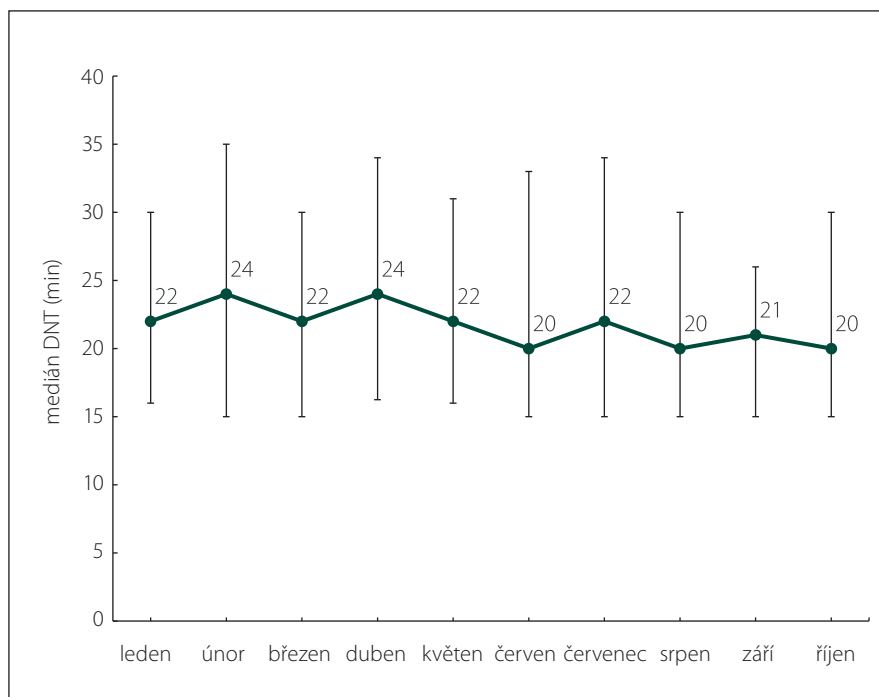
systemy na jaře 2020 kolabovaly, přestože jsme již měli ještě vyšší počty nakažených na počet obyvatel.

Léčba pacientů COVID-19 a iktem

Léčba by měla být standardní, tedy jako u jiných pacientů s iktem [50–52]; rozumné se jeví použití rekombinantního tkáňového aktivátoru plazminogenu (rt-PA). Není jasné, zda mají být užívána jiná antikoagulančia jako nízkomolekulární heparin (LMWH) nebo plná antikoagulace nefrakcionovaným heparinem. Pacienti se zvýšením hladiny D-dimerů nebo se „sepsí indukovanou koagulopatií“ však měli nižší mortalitu, pokud byli léčeni (většinou nízkomolekulárním) heparinem než ti, kteří heparinem léčeni nebyli [25]. Proto někteří autoři profylaktickou nebo terapeutickou antikoagulaci u COVID-19 doporučují [10,53].

Ostatní léčba odpovídá standardní léčbě COVID-19 (u indikovaných pacientů remdesivir, kortikoidy, monoklonální neutralizační protilátky, ...).

„Cílenější“ léčbou COVID-19 do budoucna může být suplementace exogenního ACE2 podáním lidského rekombinantního solubilního ACE2 (hrsACE2), který v modelu

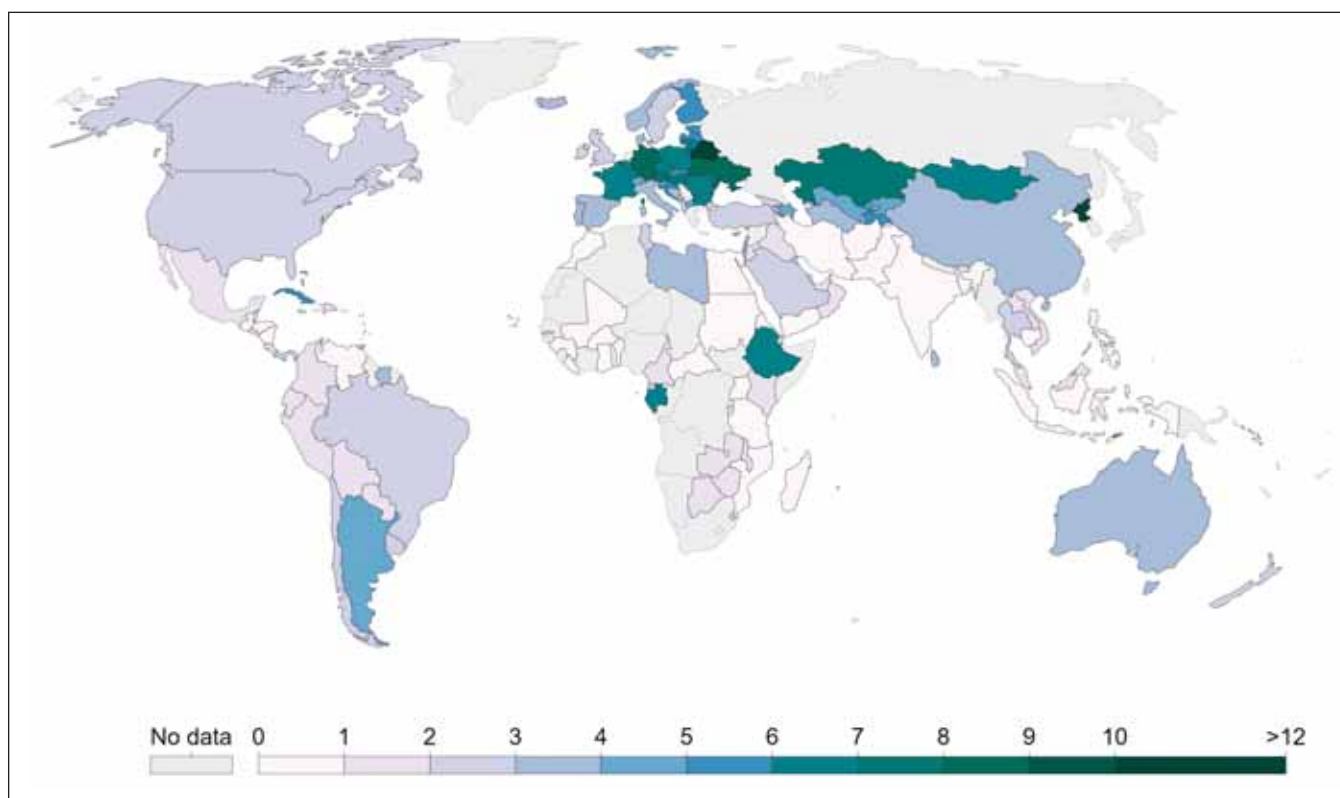


Obr. 3. Medián DNT při intravenózní trombolýze v ČR v roce 2020 (leden až říjen) [48].

DNT – door-to-needle time

Fig. 3. Median DNT for intravenous thrombolysis in the Czech Republic in 2020 (January to October) [48].

DNT – door-to-needle time



Obr. 4. Počet nemocničních lůžek na 1 000 obyvatel (2013) [49].

Fig. 4. Number of hospital beds per 1,000 inhabitants (2013) [49].

inhubuje infekci SARS-CoV-2 [54]. Byl bezpečný v pilotní klinické studii u ARDS [55] a byla zahájena klinická studie s jeho využitím u onemocnění COVID-19 [56]. Rekombinantní ACE2 může fungovat primárně dvěma způsoby: 1. soutěžením s proteinem SARS S o vazbu na plíce a endoteliální endogenní ACE2, čímž působí jako „návnada“ ke snížení infekce hostitelských buněk; 2. zabráněním vyčerpání ACE2 virem SARS-CoV-2. Slibnou terapií COVID-19 může být také jiná léčba, která cílí na systém RAS, jako např. angiotenzin (1-7), která se již ukázala slibnou v preklinických modelech iktu. Angiotenzin (1-7) je u COVID-19 zkoumán v probíhající klinické studii [57].

Navíc blokátory receptoru AT1 (angiotensin receptor blockers [ARB]), jako sartany, mohou působit protektivně u iktu. Přestože se objevily určité obavy, že ARB a ACE inhibitory mohou být škodlivé u pacientů s COVID-19 v důsledku zvýšení exprese ACE2 a vazby viru SARS-CoV-2, společně stanovisko American Heart Association, American College of Cardiology a Heart Failure Society of American doporučilo pokračování léčby těmito léky u pacientů s COVID-19, protože mohou být přínosné [58]. Při retrospektivním hodnocení souboru 1 128 pacientů s arteriální hypertenzí, u kterých došlo k infekci COVID-19, byla nižší mortalita zjištěna u 188 pacientů léčených ARB nebo ACE inhibitory ve srovnání s pacienty, kteří tato antihypertenziva neužívali (adjustované HR = 0,42; 95% CI: 0,19–0,92; p = 0,03) [59]. Je tedy možné, že interakce mezi virem SARS-CoV-2 a receptory ACE2 je komplexnější.

Závěry

- Pandemie COVID-19 vedla v řadě zemí k omezení akutní péče o pacienty s iktem.
- V ČR nedošlo dle dosud dostupných údajů k významnějšímu zhoršení poskytování péče pacientům s iktem.
- Incidence iktu se u pacientů s COVID-19 pohybuje v rozmezí 0,9–6 %.
- Tato incidence však může být vyšší, protože iktus nemusí být detekován u pacientů s kriticky těžkým stavem nebo naopak u pacientů asymptomatických nebo s lehkým průběhem COVID-19.
- Vzhledem k tomu, že čtvrtina pacientů s iktem a COVID-19 nevykazuje vstupně příznaky akutního respiračního onemocnění, měli by pacienti s iktem být testováni na COVID-19 (laboratorní testy, možnost zachycení pneumonie při CTA krčních tepen), a to především pokud nemají typické kardiovaskulární rizikové faktory.

- Klinická manifestace iktu u těchto pacientů je střední až těžká.
- Vysoké procentu pacientů (41 %) má okluzi velké tepny, a to vč. výskytu těchto okluzí v různém cévním řečišti.
- Většina pacientů s COVID-19 a iktem má vyšší věk a jsou u nich přítomny typické kardiovaskulární rizikové faktory, přesto se však iktus může vyskytnout i u pacientů mladých a bez přítomnosti rizikových faktorů.
- Rozvoj iktu průměrně za 11 dnů od rozvoje symptomů COVID-19 je v souladu s koncepcí, že těžká infekce COVID-19 může být komplikována časně cytokinovou bouří následovanou protrombotickým stavem a častými jak venózními, tak arteriálními trombotickými komplikacemi. Přesto může dojít k rozvoji iktu i v časně fázi infekce.
- Pacienti s COVID-19 a iktem mají horší výsledný klinický stav a vyšší mortalitu než pacienti s iktem bez COVID-19.
- Pacientům s iktem s COVID-19 má být poskytnuta standardní léčba. Přínosná by také mohla být možná profylaktická nebo terapeutická antikoagulace. V případě pacientů léčených ARB nebo ACE inhibitory má tato léčba pokračovat. Ostatní léčba odpovídá standardní léčbě COVID-19.

Grantová podpora

R. Herzog byl podpořen z prostředků MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a Univerzity Karlovy (PROGRES Q40). R. Mikulík byl podpořen z prostředků MŠMT ČR – Národní program udržení telnosti II (LQ1605).

Konflikt zájmů

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

Literatura

1. Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77(6): 683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
2. Morelli N, Rota E, Terracciano C et al. The baffling case of ischemic stroke disappearance from the casualty department in the COVID-19 era. *Eur Neurol* 2020; 83(2): 213–215. doi: 10.1159/000507666.
3. Tan YK, Goh C, Leow AST et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50(3): 587–595. doi: 10.1007/s11239-020-02228-y.
4. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020; 382(20): e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
5. Viguier A, Delamarre L, Duplantier J et al. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection. *J Neuroradiol* 2020; 47(5): 393–394. doi: 10.1016/j.neurad.2020.04.003.

6. Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; 19(9): 767–783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
7. Belani P, Schefflein J, Kihira S et al. COVID-19 is an independent risk factor for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41(8): 1361–1364. doi: 10.3174/ajnr.A6650.
8. Merkler AE, Parikh NS, Mir S et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol* 2020; 77(11): 1–7. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2730.
9. Iba T, Levy JH, Warkentin TE et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2019; 17(11): 1989–1994. doi: 10.1111/jth.14578.
10. Tang N, Bai H, Chen X et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18(5): 1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
11. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229): 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
12. Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(17): e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
13. Zhou P, Yang XL, Wang XG. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
15. Xu P, Sriramula S, Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 300(4): R804–R817. doi: 10.1152/ajpregu.00222.2010.
16. Mecca AP, Regenhardt RW, O'Connor TE et al. Cerebroprotection by angiotensin-(1-7) in endothelin-1-induced ischaemic stroke. *Exp Physiol* 2011; 96(10): 1084–1096. doi: 10.1113/expphysiol.2011.058578.
17. Regenhardt RW, Desland F, Mecca AP et al. Anti-inflammatory effects of angiotensin-(1-7) in ischemic stroke. *Neuropharmacology* 2013; 71: 154–163. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.025.
18. Regenhardt RW, Mecca AP, Desland F et al. Centrally administered angiotensin-(1-7) increases the survival of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol* 2014; 99(2): 442–453. doi: 10.1113/expphysiol.2013.075242.
19. Arendse LB, Jan Danser AH, Poglitsch M et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev* 2019; 71(4): 539–570. doi: 10.1124/pr.118.017129.
20. Doobay MF, Talman LS, Obr TD et al. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(1): R373–R381. doi: 10.1152/ajpregu.00292.2006.
21. Chen J, Xiao X, Chen S et al. Angiotensin-converting enzyme 2 priming enhances the function of endothelial progenitor cells and their therapeutic efficacy. *Hypertension* 2013; 61(3): 681–689. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00202.
22. Chen J, Zhao Y, Chen S et al. Neuronal over-expression of ACE2 protects brain from ischemia-induced damage. *Neuropharmacology* 2014; 79: 550–558. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.004.
23. Xie X, Chen J, Wang X et al. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci* 2006; 78(19): 2166–2171. doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.038.

24. Wang M, Monticone RE, Lakatta EG et al. Proinflammation of aging central arteries: a mini-review. *Gerontology* 2014; 60(6): 519–529. doi: 10.1159/000362548.
25. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Res* 2020; 11(3): 322–325. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9.
26. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circ Res* 2020; 126(10): 1443–1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
27. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke – a global World Stroke Organization perspective. *Int J Stroke* 2020; 15(4): 361–364. doi: 10.1177/1747493020923472.
28. Aggarwal G, Lippi G, Henry BM. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke* 2020; 15(4): 385–389. doi: 10.1177/1747493020921664.
29. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
30. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: the Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke* 2020; 51(9): e254–e258. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031208.
31. Yaghi S, Ishida K, Torres J et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke* 2020; 51(7): 2002–2011. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
32. Baracchini C, Pieroni A, Viaro F et al. Acute stroke management pathway during coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci* 2020; 41(5): 1003–1005. doi: 10.1007/s10072-020-04375-9.
33. Školoudík D, Mijajlović M. Neurosonology during the COVID-19 pandemic (editorial commentary from the chairs of the ultrasound panel of the European Academy of Neurology). *Eur J Neurol* 2020; 27(9): 1774–1775. doi: 10.1111/ene.14410.
34. Baracchini C, Pieroni A, Kneihsl M et al. Practice recommendations for neurovascular ultrasound investigations of acute stroke patients in the setting of the COVID-19 pandemic: an expert consensus from the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. *Eur J Neurol* 2020; 27(9): 1776–1780. doi: 10.1111/ene.14334.
35. Bersano A, Kraemer M, Touzé E et al. Stroke care during the COVID-19 pandemic: experience from three large European countries. *Eur J Neurol* 2020; 27(9): 1794–1800. doi: 10.1111/ene.14375.
36. Kristoffersen ES, Jahr SH, Thommessen B et al. Effect of COVID-19 pandemic on stroke admission rates in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand* 2020; 142(6): 632–636. doi: 10.1111/ane.13307.
37. Pop R, Quenardelle V, Hasiu A et al. Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke pathways - insights from the Alsace region in France. *Eur J Neurol* 2020; 27(9): 1783–1787. doi: 10.1111/ene.14316.
38. Uphaus T, Gröschel S, Hayani E et al. Stroke care within the COVID-19 pandemic – increasing awareness of transient and mild stroke symptoms needed. *Front Neurol* 2020; 11: 581394. doi: 10.3389/fneur.2020.581394.
39. Rudilosso S, Laredo C, Vera V et al. Acute stroke care is at risk in the era of COVID-19: experience at a Comprehensive Stroke Center in Barcelona. *Stroke* 2020; 51(7): 1991–1995. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030329.
40. Hoyer C, Ebert A, Huttner HB et al. Acute stroke in times of the COVID-19 pandemic: a multicenter study. *Stroke* 2020; 51(7): 2224–2227. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030395.
41. Rinkel LA, Prick JC, Slot RE et al. Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke care. *J Neurol* 2021; 268(2): 403–408. doi: 10.1007/s00415-020-10069-1.
42. Gdovinová Z, Vitková M, Baráková A et al. The impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke care in Slovakia: data from across the country. *Eur J Neurol* 2020 Nov 13 [ahead of print]. doi: 10.1111/ene.14640.
43. Plumereau C, Cho TH, Buisson M et al. Effect of the COVID-19 pandemic on acute stroke reperfusion therapy: data from the Lyon Stroke Center Network. *J Neurol* 2020 Sep 9 [ahead of print]. doi: 10.1007/s00415-020-10199-6.
44. Tiedt S, Bode FJ, Uphaus T et al. Impact of the COVID-19-pandemic on thrombectomy services in Germany. *Neurol Res Pract* 2020; 2: 44. doi: 10.1186/s42466-020-00090-0.
45. Tejada Meza H, Lambea Gil Á, Sancho Saldaña A et al. Impact of COVID-19 outbreak in reperfusion therapies of acute ischaemic stroke in northwest Spain. *Eur J Neurol* 2020; 27(12): 2491–2498. doi: 10.1111/ene.14467.
46. Kerleroux B, Fabacher T, Bricout N et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke amid the COVID-19 outbreak: decreased activity, and increased care delays. *Stroke* 2020; 51(7): 2012–2017. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030373.
47. Coronavirus Country Comparator. [online]. Available from URL: <https://boogheta.github.io/coronavirus-countries/>.
48. RES Registry of Stroke Care Quality. [online]. Available from URL: <https://qualityregistry.eu/>.
49. Wikipedia. List of countries by hospital beds. [online]. Available from URL: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_hospital_beds.
50. Šaňák D, Neumann J, Tomek A et al. Doporučení pro rekanalizační léčbu akutního mozkového infarktu – verze 2016. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(2): 231–234. doi: 10.14735/amcsnn2016231.
51. Šaňák D, Mikulík R, Tomek A et al. Doporučení pro mechanickou trombektomii akutního mozkového infarktu – verze 2019. *Cesk Slov Neurol N* 2019; 82/115(6): 700–705. doi: 10.14735/amcsnn2019700.
52. 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): e344–e418. doi: 10.1161/STR.000000000000211.
43. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *JThrombHaemost* 2020; 18(5): 1020–1022. doi: 10.1111/jth.14821.
44. Monteil V, Kwon H, Prado P et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020; 181(4): 905–913. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.
45. Khan A, Benthin C, Zeno B et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2017; 21(1): 234. doi: 10.1186/s13054-017-1823-x.
46. ClinicalTrials.gov. Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a treatment for patients with COVID-19 (APN01-COVID-19). [online]. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335136>.
57. ClinicalTrials.gov. Angiotensin-(1,7) treatment in COVID-19: the ATCO Trial (ATCO). [online]. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332666>.
48. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns Re: Using RAAS antagonists in COVID-19. *J Card Fail* 2020; 26(5): 370. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.013.
49. Zhang P, Zhu L, Cai J et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res* 2020; 126(12): 1671–1681. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.31713

Na webu csnn.eu naleznete rozšířené přílohy k tomuto článku.