

AKUTNÍ ISCHEMICKÝ IKTUS: DIAGNOSTIKA A LÉČBA

doc. MUDr. Zbyněk Kalita, CSc.

Neurologické oddělení Baťovy nemocnice ve Zlíně

Cévní mozkové příhody jsou urgentním stavem, který vyžaduje neodkladnou diagnostiku typu iktu (vstupní výpočetní tomografie (CT) mozku) s následnou, pokud možno specifickou léčbou. Pro léčbu akutního stavu do 3 hodin od vzniku je nejvýznamnější léčebnou metodou trombolýza u přesně definovaných pacientů. Další možností je léčba antikoagulační, neuroprotektivní, osmoterapie. Přínosné je zahájení léčby na jednotce intenzivní péče (JIP) pro zachyt a léčbu všech komplikací, zejména kardiálních. Nezbytná jsou další opatření, jako je léčba hyperglykémie, teploty, prevence hluboké žilní trombózy a zásady a principy ošetrovatelské péče. V akutní fázi je specifický přístup k léčbě hypertenze, je potřebné včasné zahájení rehabilitace a sekundární medikamentózní prevence.

Klíčová slova: ischemický iktus, výpočetní tomografie, trombolýza, iktové jednotky, antikoagulační léčba, neuroprotektiva, sekundární prevence.

ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA - DIAGNOSIS AND THERAPY

Stroke represent an emergency with a need for rapid diagnosis of the stroke type, by means of CT scan on admission, followed by specific therapy if possible. Patients who present within 3 hours of ischemic stroke onset and who meet strictly defined criteria, should be considered for thrombolytic therapy. Other possibilities are anticoagulant therapy, neuroprotective agents and osmotherapy. It is beneficial to initiate the therapy in the intensive care unit for the purpose of rapid diagnosis and for the management of possible complications, which are mainly cardiac. All patients should be monitored and treated for hyperglycaemia and fever and precautionary measures should be implemented for the prevention of deep venous thrombosis. During the acute phase there is a specific approach carried out for the treatment of hypertension. The early initiation of rehabilitation is necessary as well as secondary pharmacotherapeutical prevention.

Key words: ischemic stroke, computer tomography, thrombolysis, stroke units, anticoagulant therapy, neuroprotective agents, secondary prevention.

Úvod

Cévní mozkové příhody (dále iktus) jsou v rozvinutých zemích druhou nejčastější příčinou úmrtí a i při všeobecném trendu poklesu mortality, ale stále se zvyšujících finančních nákladech na péči o iktus jde o evropský medicínský, sociální a ekonomický problém. Celosvětově se zvyšuje výskyt iktů, a to nejen u seniorů, ale i v produktivním věku. U nás je stav zvláště alarmující pro až dvakrát vyšší incidenci a dvojnásobnou mortalitu ve srovnání se zeměmi západní a severní Evropy, zejména u mužů ve věkové kategorii 49–65 let (11). Změny tohoto nepříznivého stavu lze dosáhnout jen změnou organizace péče a zásadní změnou přístupu k akutní léčbě. *Iktus je stejně akutní, neodkladný stav jako infarkt myokardu a nebo kranio-cerebrální poranění.* V posledních 10 letech se významně změnil názor na léčitelnost iktu, zejména jeho časné fáze, který vychází ze současných znalostí molekulární patofyziologie cévní mozkové příhody. Řada klinických studií i studií experimentálních umožnila doporučit organizační a léčebná opatření, která převážně vycházejí z poznatků odpovídajících principům medicíny postavené na důkazech (12).

Hlavní okruhy patofyziologie ischemického iktu

Nejčastější a hlavní příčinou ischemických iktů a tranzitorní ischemické ataky (dále TIA) je trombembolie – arterio-arteriální embolizace z aterosklerotického plátu. Velmi významná je i embolizace kardiálního původu. Dalším patologickým procesem, který vede k ischemickému iktu, je ateroskleróza a následná arteriální trombóza, která se vyvíjí po ruptuře aterosklerotického plátu, po poškození cévní stěny a expozici kolagenových vláken a subendoteliální

matrix. Spouští se tak kaskáda destičkami zprostředkovaných pochodů, které vyúští ve formaci destičkového trombu v místě poškození. K okluzi mozkové arterie dochází také krvácením do aterosklerotického plátu, nebo trombóza může vzniknout v místě největší cévní stenózy nebo těsně pod ní.

Onemocnění malých arterií (lipohyalinóza, fibrinoidní nekróza cévní stěny) může být příčinou tzv. lakunárních infarktů a podíl hemodynamických příčin ischemického iktu (např. ortostatická hypotenze u diabetické neuropatie, při léčbě hypertenze) se odhaduje nejméně v 8 % (15).

Uvedené patogenetické příčiny jsou podstatou subtypů ischemických iktů, které se dělí na (10):

- podmíněné aterosklerózou velkých arterií (aterotrombotický, emboly arterio-arteriální) (ve 20–45 %)
- kardioembolický iktus (ve 25–30 %)
- iktus na podkladě onemocnění malých cév (lakunární, embolický, hemodynamický) (ve 25–30 %)
- jiné etiologie (např. fibromuskulární dysplazie, cerebrální venózní trombóza, angiitidy, hematologické abnormality aj.) (5 %)
- nezjištěné etiologie (až v 30 %).

Vlastní patogenní příčina vede k poklesu regionálního perfuzního tlaku (rPT) a regionálního mozkového průtoku (rMP) v povodí postižené tepny, který může být zprvu korigován autoregulačními mechanismy, ale může progredovat do stavu tzv. ischemického polostínu (pokles rMP pod 22 až 20 ml/100 g mozkové tkáně /min.), kdy v mozkové oblasti příslušné cévy vyhasíná informační funkce neuronů, a tak se manifestuje klinický obraz akutní

cévní mozkové příhody. Neurony jsou však zpočátku životaschopné a zanikají až při dalším poklesu rMP (12).

Další vývoj buněčných změn je tak závislý na hodnotě rPT a rMP v postižené oblasti a tomu odpovídajícím patofyziologickým změnám. V jádře ischemie více než 95 % buněčných elementů podléhá nekróze. Toto jádro je obklopeno oblastí ischemického polostínu, kde naopak až 95 % buněčných elementů má naději na plnou strukturální i funkční úpravu (2).

Právě oblast ischemického polostínu je možné léčebně ovlivnit. V této zóně jsou buňky ohroženy prolongovanou hypoxií a mohou podlehnout nejen nekróze, ale zejména programované buněčné smrti – apoptóze. Tyto novější poznatky vedly ke konceptu tzv. farmakologického okna, které je ohraničeno dobou 3–6 hodin od klinické manifestace prvních příznaků iktu a který je základem pro určení léčebných postupů u akutního iktu. Nejde ale podle nových poznatků o rigidní vymezení, délka tohoto „okna“ je individuální (3).

Management ischemického iktu

Pro prognózu onemocnění a výsledný stav funkčního postižení je nejdůležitější *včasnost* zahájení diagnosticko-léčebného procesu. Včasný příjezd pacienta s akutním iktem lze ovlivnit edukací rizikových pacientů (hypertenzí, diabetici, pacienti s ischemickou chorobou srdeční zvláště s fibrilací síní apod.) a jejich rodinných příslušníků, zdravotní výchovou obyvatelstva i vzděláváním praktických lékařů a lékařů a personálu záchranné služby (13). Optimální je zahájení léčby s monitorací na neurologické iktové jednotce (JIP), kde byl prokázán větší pokles mortality a lepší výsledný funkční stav proti léčbě na standardních lůžkách a i proti léčbě na jiných neneurologických odděleních (6).

Přednemocniční péče

U všech typů cévních mozkových příhod je před transportem zapotřebí (11):

- provést orientační neurologické vyšetření
- rychlé zhodnocení vitálních funkcí a jejich zajištění
- zjistit stav oxygenace s případnou suplementací kyslíku
- případně aplikovat léčbu symptomatickou (antiemetika, anxiolytika apod.)
- a co nejrychleji zajistit transport do nemocnice.

Diagnosticko léčebný postup po příjezdu do nemocnice

Zásadní je rychle určit typ cévní mozkové příhody, a to vstupním vyšetřením CT mozku a klinickým neurologickým a interním (kardiologickým) vyšetřením (11). Po vyloučení hemoragické příhody je další diagnosticko-léčebný postup podmíněn časovým intervalem, který uplyne od vzniku iktu do zahájení léčby.

Léčba má být zahájena na specializované JIP (iktové jednotce – IJ). Ty jsou u neurologických oddělení, která mají k dispozici potřebný diagnostický komplement a součástí akutní péče je i včasná diagnostika a léčba všech komplikací, které ohrožují nemocného zejména v prvních 24–48 hodinách (11). Proto je nutné kontinuální měření

saturace kyslíkem a kontinuální monitorování (minimálně prvních 24 hod.) vitálních a zejména kardiálních funkcí pro včasný záchyt komplikací, které mohou významně ovlivnit časnou mortalitu a prognózu cévní mozkové příhody (15). Jde tak jak o preventivní opatření, tak léčbu komplikací a komorbidit.

Obecné zásady péče o akutní fázi ischemického iktu jsou:

- specifický přístup k léčbě hypertenze v akutní fázi ischemického iktu, kdy léčba hypertenze se zahajuje až při zvýšení systolického tlaku nad 220 mm Hg nebo při zvýšení středního arteriálního tlaku nad 140 mm Hg
- úprava hyperglykémie (akceleruje patofyziologické změny v ischemickém ložisku)
- normalizace tělesné teploty; bylo zjištěno, že zvýšení tělesné teploty po dobu dvou hodin o dva stupně zvyšuje objem infarktu až 3×
- včasné zahájení sekundární medikamentózní prevence jako prevence časných recidiv iktu (nejčastěji kyselina acetylsalicylová)
- co nejčasnější zahájení pasivní a aktivní rehabilitace s vertikalizací a reedukace fatických poruch
- zásady a principy ošetrovatelské péče (9, 11):
 - zajištění optimální nutrice a příjmu tekutin
 - polohování jako prevence dekubitů, kontraktura algických kloubních afekcí
 - prevence hluboké žilní trombózy, aspirační pneumonie a močové infekce
 - prevence event. léčba psychického dyskomfortu a deprese u nemocného a rodinných příslušníků
 - léčba parciálních (fokálních) nebo sekundárně generalizovaných epileptických záchvatů, event. status epilepticus; tato komplikace představuje závažné riziko pro další vývoj a prognózu iktu (14).

Farmakologická léčba akutního ischemického iktu

Ze současných znalostí patofyziologie iktu vyplývají tři hlavní okruhy léčebného snažení (4):

- obnovení průtoku krve v ischemické oblasti
- působení proti sekundárnímu postižení a rozšíření ischemické léze (léčba hyperglykémie, pyrexie, hypoxie, systémové hypotenze, zabránění recidivě iktu a plicní embolii), a to nejlépe na specializované jednotce intenzivní péče
- přiměřená a včasná rehabilitace.

Výběr druhu, typu a metody léčby akutního iktu je určen:

- subtypem ischemického iktu
- časovým intervalem mezi manifestací příznaků iktu a zahájením léčby (farmakologické okno)
- výskytem přidružených nemocí a komplikací.

Farmakoterapie akutního ischemického iktu je v současné době možná:

- léky obnovujícími makrocirkulaci a mikrocirkulaci v oblasti ložiskové ischemie

- neuroprotektivními léky
- snižováním nitrolebního tlaku.

Léky obnovující perfúzi (krevní průtok) v oblasti mozkové ischemie

Okluze mozkové cévy jako příčina iktu byla prokázána u 75–90 % pacientů s ischemickým iktem, proto představa, že rychlá lyza příčinné vaskulární okluze povede ke zlepšení výsledného stavu, je logická (15). Cílem této tzv. trombolytické terapie je časné obnovení mozkového krevního proudu.

Podobně jako u infarktu myokardu (dále IM) byla zkoušena trombolytika:

- streptokináza
- urokináza
- aktivátor tkáňového plazminogenu (t-PA)
- pro-urokináza.

Streptokináza

Studie, které byly odvozeny z výsledků této léčby u IM, byly předčasně ukončeny pro zvýšení časné mortality (15) a tento přípravek se u iktů nedoporučuje.

Tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA):

V r. 1996 na podkladě t-PA Stroke Study sponzorované National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), která prokázala relativní přínos t-PA mezi 32–55 %, bylo konstatováno, že je celotělová trombolýza i. v. aplikací tPA účinná a že tato léčba představuje nejenom léčebný průlom, ale i prolomení nihilistických postojů k léčbě iktu (15).

Koordinační komise Americké kardiologické asociace (AHA) (8) vypracovala „Doporučení pro trombolýzu u akutního iktu“ a její kritéria jsou uznávána jako nepřekročitelná i dnes:

- zahájení této léčby je možné jen do 3 hod. od začátku iktu podáním i. v. rtPA (0,9 mg/kg, maximum 90 mg) s úvodním bolusem ve výši 10 % celkové dávky následované za 60 min. pokračující infuzí
- trombolytická léčba není doporučena, pokud jsou na CT již časné známky velkého infarktu
- léčba se nedoporučuje, pokud se vyskytne alespoň jedno z uvedených zjištění (např. nemocný užívá antikoagulační, množství trombocytů je nižší než 100 tisíc/mm³, v posledních 3 měsících prodělal iktus nebo těžší úraz mozku, před zahájením léčby je systolický tlak vyšší než 185 mm Hg a diastolický vyšší než 110 mm Hg, neurologická symptomatologie rychle progreduje, je dekompenzován diabetes apod.)
- nepodávat rtPA u nemocných s těžkým iktem
- protože použití trombolytické léčby je spojeno s reálným rizikem i závažného krvácení, je nutné získat před zahájením léčby souhlas pacienta.

I když největším nebezpečím je riziko symptomatického ICH, je u pečlivě selektovaných nemocných léčba akutního iktu rt-PA v dávce 0,9 mg/kg váhy podaná do 3 hodin bezpečná a přínosná. Trombolýza je nyní považována za

nejvyšší medicínský standard, i když v Evropě je zatím léčbou převážně experimentální.

Pro-urokináza

V několika studiích se srovnávala účinnost i. v. tPA a pro-urokinázy při intraarteriální (dále i. a.) trombolýze (8). Jde o alternativní trombolytickou léčbu u angiograficky prokázané okluze, kdy je léčba přímo cílena k místu uzávěru.

Ačkoli je procento rekanalizací po i. a. aplikaci vyšší než po i. v. podání a rekanalizace je spojena s lepším výsledným stavem, nemáme doposud dostatek přesvědčivých důkazů, které by zvýhodňovaly jednu cestu aplikace před druhou.

Při rozhodování bude hrát svoji roli lokalizace uzávěru, tíže iktu a možnosti pracoviště, kde bude nemocný přivezen.

Můžeme konstatovat, že trombolytická léčba je stále spojena s delikátním balancováním mezi rizikem a přínosem. Závěry většiny studií svědčí o tom, že přínos trombolýzy převažuje nad riziky a známe klinické situace, které jsou pro tuto léčbu rizikové.

Nejzávažnější komplikací je hemoragická transformace infarktu, která je průkazně méně častá po i. a. trombolýze a i skutečnost, že až u 30 % pacientů po i. v. trombolýze dochází k reokluzi (15).

I když je trombolytická léčba tPA povolena jen v USA a Kanadě, na základě schválení doporučení pro tuto léčbu v podmínkách České republiky výborem České neurologické společnosti JEP je možné provádět tuto léčbu za přesně stanovených podmínek, které akceptují kritéria NINDS (8) i u nás.

Trombolytická léčba je tak doporučena u přísně selektovaných pacientů:

- do 3 hodin od vzniku iktu i. v. podáním tPA v dávce 0,9 mg/kg (maximálně 90 mg) s podáním 10 % celkové dávky jako úvodní bolus a zbytek v infuzi během 60 min.
- u pečlivě vybraných pacientů s angiograficky prokázanou okluzí a. cerebri media s příznaky iniciálních ischemických změn na CT mozku může být do 6 hodin aplikována intraarteriální trombolýza
- u prokázané okluze a. bazilaris je indikována intraarteriální trombolýza do 8 hod. od vzniku kmenové příhody.

Protidestičková léčba

Velké mezinárodní studie IST prokázaly, že podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA) v časné fázi ischemické cévní příhody je užitečné, a to zejména pro redukci výskytu časné recidivy iktu (15).

Antikoagulační léčba

Heparin. I když velké studie neprokázaly signifikantní užitek z této léčby (5), působí preventivně proti recidivě iktu, ale i v prevenci hluboké žilní trombózy a jejich následků, může působit proti progresi iktu tím, že inhibuje růst trombotického uzávěru.

Hlavní komplikací této léčby může být hemoragická transformace ischemického ložiska. Pro snížení vedlejších účinků byly vyvinuty *nízkomolekulární hepariny* (LMWH) a *heparinoidy*. Obě skupiny jsou efektivní v prevenci hluboké žilní trombózy (16), ale nepřinesly očekávanou větší účinnost a bezpečnost proti heparinu.

Význam antikoagulancií v léčbě ischemického iktu je komplexní a stále se vyvíjející. Nelze je považovat za paušálně použitelnou skupinu léků, jejich užití musí být indikované a individuální. Lze je doporučit pro prevenci časně recidivujícího iktu u prokázané embolizace z kardiálního zdroje (15).

Neuroprotektivní léčba

Základním předpokladem účinnosti této léčby je, aby byl v ischemickém ložisku zachován zbytkový krevní proud, který umožní dodávku léku do této oblasti. U experimentálního modelu iktu byla řada neuroprotektivních léků úspěšná a vedla k výraznému zmenšení rozsahu infarktu (7).

Neuroprotektiva mají ovlivňovat a zabránit progresi biochemických a buněčných změn v ischemickém ložisku (v oblasti ischemického polostínu) a tak zvýšit šanci na přežití neuronů a gliových buněk. Působí zejména inhibiči excitačních aminokyselin (které jsou neurotoxické), hlavně glutamátu a mají zabránit masivnímu vstupu kalcia do buňky v oblasti ischemie, který vede ke smrti buňky. Neuroprotektivní terapie se pokládá za léčbu budoucnosti. Z mnoha desítek zkoušených léků, které působí na různých místech ischemických degračních kaskád, postoupilo do tzv. III. fáze klinických studií pro nežádoucí účinky nebo neúčinnost jen velmi málo léků.

Např. i když je prokázáno, že masivní vstup kalcia do buňky vede k buněčné smrti, studie s antagonisty kalciového kanálu (studován nimodipin) nezjistily žádný přínos této léčby a dokonce i. v aplikaci nimodipinu pro průvodný pokles systémového tlaku krve (TK) vedla ke zvýšení mortality a zhoršení výsledného klinického stavu.

V letošním roce končí studie s *magnéziem sulfátem*, který má neuroprotektivní účinky a je dobře snášen, a studie s *piracetamem*. Pozitivní ovlivnění průběhu iktu bylo prokázáno u *cerebrolysinu* (15).

Literatura

- Asplund K, Israelsson K, Schampi I. Haemodilution for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). The Cochrane Library Issue 2001: 2.
- Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 193–201.
- Baron JC, von Kummer R, del Zoppo GJ. Treatment of acute ischemic stroke. Challenging the concept of a rigid and universal time window. *Stroke* 1995; 26: 2219–2221.
- Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 710–722.
- Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin Certoparin. Results of the TOPAS Trial. *Stroke* 2001; 32: 22–29.
- European Federation of Neurological Societies Task Force. Neurological acute stroke care: the role of European neurology. *Eur J Neur* 1997; 4: 435–441.
- Fisher M, Bogousslavsky J. Further evolution toward effective therapy for acute ischemic stroke. *JAMA* 1998; 279: 1298–1303.
- Guidelines for Thrombolytic Therapy for Acute Stroke: Supplement to the Guidelines for the Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Circulation* 1996; 1167–1174.

Neuroprotektivní léčba u akutního iktu může být velmi prospěšná a lze doufat, že další probíhající klinické studie prokážou nejen její bezpečnost, ale i účinnost.

Hemodiluce

Jde o léčbu, která byla před více než 10 lety výrazně preferována. Principem je dosažení zlepšení rMP v oblasti ischemického polostínu a zejména izovolemická hemodiluce může být efektivní. Užíval se nízkomolekulární dextran, který rovněž inhibuje aktivované krevní destičky (12). Výhodnějším a bezpečným farmakem je *hydroethylškrob*, který je možné u indikovaných pacientů aplikovat, je-li hematokrit 40 % a vyšší. I když analýza klinických studií (Cochrane Review), kde byla léčba zahájena v průběhu 72 hodin od začátku iktu, nepotvrdila zmenšení úmrtnosti nebo zlepšení funkčního stavu (1), jde o léčbu bezpečnou a dle experimentálních studií prospěšnou, pokud je hemodiluce zahájena do 6 hodin od vzniku příznaků iktu.

Léčba cerebrální komplikace iktu

Je to zejména ischemický edém mozku, který vede k vzestupu intrakraniálního tlaku a začíná se vyvíjet v prvních hodinách iktu, maxima dosahuje 3.–4. den a může být i příčinou smrti. Základními léčebnými opatřeními (9) proti nežádoucímu zvyšování intrakraniálního tlaku jsou:

- zvýšená poloha hlavy s úhlem 20–30° proti tělu
- zabránění komprese jugulární žíly
- nepodávat roztoky glukózy nebo hypotonické roztoky
- osmoterapie, je-li indikována
- intubace k dosažení normoventilace.

Další v současnosti probíhající klinické studie mají ověřit jiné teoretické možnosti léčby ischemického iktu. Je naprosto nereálné si představit, že bude vyvinut jediný lék pro léčbu iktu. Budoucností je kombinovaná léčba, která povede k prodloužení terapeutického okna, umožní bezpečnější rekanalizaci a rychlou úpravu prokrvení ischemického ložiska s ochranou buněk v ložisku a vývoj nových a dostupných diagnostických možností, které pomohou stanovit individuální „farmakologické okno“ u každého jedince pro konkrétní optimální léčbu (15).

- Hacke W, Kaste M, Olsen TS, Bogousslavsky J, Orgogozo J-M for the EUSI Executive Committee. Acute treatment of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000; Suppl 3/10: 22–33.
- Hennerici MG, Schwartz A. Acute stroke subtypes - is there a need for reclassification? *Cerebrovasc Dis* 1998; Suppl 2/8: 17–22.
- Kalita Z. Doporučení pro diagnostiku a léčbu cévních mozkových příhod. *Cor Vasa* 1998; 40(7): K253–257.
- Kalita Z. Medikamentózní léčba cévních mozkových příhod. In Kalvach P a kol. *Mozkové ischemie a hemoragie*. Grada Publishing Praha 1997: 301–314.
- Kalita Z. Péče o mozkové ikty. *Postgraduální medicína* 1999; 1: 84–87.
- Kalita Z. Epileptické záchvaty, status epilepticus, epilepsie a cévní mozkové příhody. *Trendy v medicíně* 2001; 3: 1–4.
- Kalita Z. Management akutní ischemické cévní mozkové příhody. *Remedia* 2001; 11: 385–400.
- Swanson RA. Intravenous heparin for acute stroke. What can we learn from the megatrials? *Neurology* 1999; 52: 1746–1750.