

## DOPORUČENÍ PRO INTRAVENÓZNÍ TROMBOLÝZU V LÉČBĚ AKUTNÍHO MOZKOVÉHO INFARKTU – VERZE 2021

MUDr. Jiří Neumann, FESO<sup>1,2</sup>, prof. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D., FESO<sup>1,3</sup>, doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO<sup>1,4</sup>, doc. MUDr. Michal Bar, Ph.D., FESO<sup>1,5</sup>, prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN<sup>1,6</sup>, MUDr. Martin Kovář<sup>1,7</sup>, prof. MUDr. Robert Mikulík, Ph.D., FESO<sup>1,8</sup>, MUDr. Petra Reková<sup>1,9</sup>, MUDr. Dagmar Součková<sup>1,10,7</sup>, MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D., FESO<sup>1,11</sup>, prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN<sup>1,12</sup>, MUDr. Martin Šrámek<sup>1,13</sup>, MUDr. Daniel Václavík, Ph.D.<sup>1,14</sup>

<sup>1</sup> Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP.

<sup>2</sup> Neurologické oddělení, Krajská zdravotní a.s. - Nemocnice Chomutovo.z., Chomutov

<sup>3</sup> Komplexní cerebrovaskulární centrum, Neurologická klinika, LF UP a FN Olomouc

<sup>4</sup> Neurologická klinika, Komplexní cerebrovaskulární centrum, 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>5</sup> Neurologická klinika, Komplexní cerebrovaskulární centrum, LF OU a FN Ostrava

<sup>6</sup> Neurologická klinika, Komplexní cerebrovaskulární centrum, LF UK a FN Hradec Králové

<sup>7</sup> Neurologické oddělení, Komplexní cerebrovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>8</sup> Neurologická klinika, Komplexní cerebrovaskulární centrum, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>9</sup> Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>10</sup> Sonolab s.r.o., Cerebrovaskulární poradna a neurosonologie, Praha

<sup>11</sup> Neurologické oddělení, Nemocnice p.o., Jihlava a 3.LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>12</sup> Centrum zdravotnického výzkumu, LF OU, Ostrava

<sup>13</sup> Komplexní cerebrovaskulární centrum, Ústav klinických neurooborů, ÚVN - VFN, Praha a Neurologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>14</sup> Neurologické oddělení, Nemocnice AGEL, Ostrava-Vítkovice a Vzdělávací a výzkumný institut AGEL, Ostrava-Vítkovice

### Souhrn

V letech 2018 a 2019 byly publikovány výsledky multicentrických, randomizovaných a kontrolovaných studií, které prokázaly účinnost a bezpečnost intravenózní trombolýzy v léčbě akutního mozkového infarktu u vybraných pacientů i po standardním terapeutickém časovém okně a s neznámou dobou vzniku iktu. Na základě těchto vědeckých důkazů, při dostupnosti specifických antidot přímých antikoagulancií a v souvislosti se zveřejněním nových doporučení European Stroke Organisation a American Heart Association/American Stroke Association nastala potřeba aktualizovat platný doporučený postup pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu z roku 2014. Doporučené postupy nenahrazují platné legislativní normy a jsou konsensuálním stanoviskem výboru Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

**Klíčová slova:** ischemická cévní mozková příhoda, mozkový infarkt, intravenózní trombolýza, altepláza, doporučený postup

## Summary

The results of multicenter randomized and controlled clinical trials, which were published in years 2018 and 2019, showed the efficiency and safety of intravenous thrombolysis in the treatment of acute ischemic stroke in selected patients beyond the standard therapeutic time window, and in those with unknown time of ischemic stroke onset. Regarding these results, the availability of specific antidotes for direct anticoagulants and the publication of new recommendations of the European Stroke Organization and the American Heart Association/American Stroke Association, an update of the national guidelines for the treatment of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke became necessary. These recommendations do not substitute the current legislative norms and represent the consensual statement of the Executive committee of the Czech Stroke Society (a part of the Czech Neurological Society of the Czech Medical Association J.E.Purkyně).

## Úvod

Intravenózní trombolýza (IVT) je jedinou na důkazech založenou systémovou reperfuční terapií akutního mozkového infarktu. Na základě výsledků studie European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS-3), které byly zveřejněny v roce 2008, bylo časové okno pro provedení IVT prodlouženo z 3 h na 4,5 h [1,2]. Časové okno do 4,5 h od vzniku příznaků bylo více než 10 let pokládáno za nepřekročitelnou hranici. Výjimkou byl akutní závěr arteriabilis, v jehož případě bylo akceptováno provedení IVT po 4,5 h od začátku příznaků jako život zachraňující léčba [3]. Multicentrické, randomizované, placebem kontrolované klinické studie z let 2018 a 2019 a následné meta-analýzy přinesly důkazy o klinické účinnosti a bezpečnosti IVT v léčbě ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) u vybraných pacientů i po standardním časovém okně a s neznámou dobou vzniku [4,5,6,7,8]. Na základě těchto recentně publikovaných vědeckých důkazů, nových znalostí o absolutních i relativních kontraindikacích, při dostupnosti specifického antidota dabigatranu v souvislosti s uveřejněním doporučení European Stroke Organisation (ESO) v roce 2021 a American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) v roce 2019 nastala potřeba aktualizovat dosud platný doporučený postup pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu z roku 2014 [9,10,11,12]. Aktuální doporučený postup (verze 2021) je formulován na základě posouzení a shrnutí vědeckých důkazů, publikovaných klinických dat, mezinárodních doporučení a názorů expertů, které jsou v současnosti k dispozici. Doporučený postup je konsensuálním stanoviskem výboru Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně (CVS ČNS ČLS JEP) a shrnuje odborný postup v léčbě akutního mozkového infarktu pomocí IVT. Doporučené postupy nenahrazují platné legislativní normy.

1. Každý pacient s rychle rozvinutými klinickými příznaky ložiskového poškození mozku během posledních 24 h má být hodnocen jako pacient s možným akutním iktem a kandidát rekanalizační léčby iCMP až do okamžiku, kdy je tato léčba na základě anamnestických, klinických, zobrazovacích a laboratorních dat indikována nebo vyloučena. Definice iCMP je uvedena v tab. 1.
2. Každý kandidát rekanalizační léčby je hodný zvláštního zřetele s ohledem na nutnost rychlého a efektivního postupu ke stanovení diagnózy iCMP a bezprostředně navazující léčbu.

3. Kandidát rekanalizační léčby má být v rámci přednemocniční triáže neodkladně transportován do Centra vysoce specializované cerebrovaskulární péče (dříve Komplexní cerebrovaskulární centrum; KCC) nebo Centra vysoce specializované péče o pacienty s iktem (dříve Iktové centrum; IC).
  - V cílovém centru má být zajištěna taková organizace péče, která umožní převzetí pacienta buď na pracovišti CT, anebo urgentním příjmu s přímou návazností na diagnostický komplement pro zobrazovací vyšetření mozku.
4. U každého kandidáta rekanalizační léčby mají být co nejdříve po příjezdu do nemocnice provedeny:
  - změření tlaku krve (TK),
  - stanovení glykémie glukometrem, pokud nebyla stanovena zdravotnickou záchrannou službou (ZZS),
  - stanovení INR koagulometrem, zejména u pacientů, jejichž anamnéza stran antikoagulační léčby je nejasná nebo užívají kumarinová antikoagulancia (warfarin),
  - rychlé zhodnocení neurologického deficitu a stanovení jeho tíže podle škály National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS),
  - odběry na základní vyšetření krevního séra, krevního obrazu a hemokoagulačních parametrů (protrombinový čas - PT, aktivovaný parciální tromboplastinový čas - aPTT, fibrinogen); tyto odběry nesmí vést ke zpoždění zahájení IVT a mohou být provedeny i po zahájení IVT,
  - zobrazení mozku pomocí CT nebo MR včetně angiografického vyšetření mozkových tepen (CT angiografie [CTA] nebo MR angiografie [MRA]), které potvrdí nebo vyloučí symptomatický uzávěr mozkové tepny.
5. Platná pravidla Triáže pacientů s akutní CMP v přednemocniční a nemocniční péči jsou uvedena v platném Věstníku MZ ČR 2021[15]. Přednemocniční péči poskytuje ZZS. Aktuální seznam center vysoce specializované péče je zveřejněn v platném Věstníku MZ ČR 2021[15].
  - U pacienta, který je na základě přednemocničního testování identifikován jako pacient s možným uzávěrem velké mozkové tepny (kandidát mechanické trombektomie, MT) může být preferován direktní transport do nejbližšího dostupného KCC nebo IC, které splňuje personální, technické a věcné podmínky k provádění MT, pokud je doba dojezdu do tohoto centra z místa vzniku iktu nanejvýš o 30-45 min delší než do nejbližšího dostupného IC(11). Pacient s podezřením na uzávěr velké mozkové tepny (kandidát MT) může být identifikován na základě testu Face Arm Speech Test Plus (FAST PLUS), který posuzuje přítomnost těžké hemiparézy a predikuje možný symptomatický uzávěr velké mozkové tepny. Test je hodnocen jako pozitivní, pokud horní nebo dolní končetina po nastavení padá na podložku a následně je zaznamenán pouze minimální nebo žádný pohyb [16].
  - Jestliže pacient nesplňuje výše uvedené podmínky, má být směřován do nejbližšího dostupného IC. Pokud se při angiografickém vyšetření mozkových tepen (CTA nebo MRA) potvrdí symptomatický uzávěr intrakraniálního úseku arterie carotis interna (ACI) nebo proximální části arterie cerebri media (ACM - segment M1 nebo M2) či arterie basilaris (AB), je nutné po technickém provedení co nejrychleji provést interpretaci nálezu a neprodleně telefonicky konzultovat spádové KCC nebo nejbližší dostupné IC, které splňuje personální, technické a věcné podmínky k provádění MT. Transport pacienta k provedení MT má být poskytován

ZZS v režimu primárního pokračujícího transportu (výjezdová skupina ZZS vyčká na výsledek vyšetření CT a zahájení léčby IVT v IC) s cílovou hodnotou času "door-in-door-out" do 30min[17].

6. Tento Doporučený postup nemění a nenahrazuje Doporučení pro MT v léčbě akutního mozkového infarktu - verze 2019 a Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a s tranzitorní ischemickou atakou – verze 2016[17,18].

### **Intravenózní trombolýza akutního mozkového infarktu**

1. IVT rekombinantním tkáňovým aktivátorem plazminogenu (recombinant tissue plasminogen activator; rt-PA) je standardní léčbou akutního mozkového infarktu.
2. Lékem volby je altepláza podávaná intravenózně.
3. K rozhodnutí o indikaci IVT u pacienta v časovém okně do 4,5 h od vzniku příznaků akutního mozkového infarktu je standardním vyšetřením nekontrastní CT mozku (non-contrast CT, NCCT).
4. U pacienta v časovém okně do 4,5 h od vzniku příznaků akutního mozkového infarktu nejsou doporučeny další dodatečné multimodální neurovizuální sekvence (např. perfuzní zobrazení mozku) podle kterých by pacient byl indikován k provedení IVT.
5. U každého pacienta má být IVT zahájena co nejdříve od příjezdu do nemocnice. Prováděná vyšetření a nezbytné úkony nesmí vést ke zpoždění zahájení IVT (výjimkou je zajištění a stabilizace vitálních funkcí nebo farmakologická korekce TK, je-li >185/110 mmHg).

### **Personální, technické a věcné podmínky pro pracoviště provádějící intravenózní trombolýzu**

1. Pacient indikovaný k léčbě akutního mozkového infarktu IVT má být léčen v centrech vysoce specializované péče (KCC, IC). Po dobu minimálně 24 h od zahájení léčby IVT má být pacient hospitalizován na jednotce intenzivní péče (JIP) odbornosti 2I9 nebo 2T9. Požadavky na personální zabezpečení, na technické a věcné vybavení KCC a IC jsou uvedeny v příslušném Věstníku MZ ČR [15]. Aktuální seznam center vysoce specializované péče je zveřejněn v platném Věstníku MZ ČR 2021 [15].
2. Při vzniku akutního mozkového infarktu v nemocnici, která není centrem vysoce specializované péče („necentrová neurologie“), může být IVT zahájena podle indikačních kritérií zhodnocených neurologem a po schválení takového postupu konzultací ve spádovém IC či KCC. Cestou ZZS má být pacient poté buď neodkladně transportován do spádového IC či KCC, anebo se může podle výsledku konzultace v IC či KCC pokračovat v léčbě ve stávající nemocnici při splnění minimálních personálních, technických a věcných podmínek. Těmito podmínkami jsou 24h dostupnost neurologa a radiologa se specializovanou způsobilostí, 24h dostupnost NCCT, CTA a laboratorních vyšetření (klinická biochemie, hematologie) a 24h dostupnost JIP (optimálně odbornosti 2I9, nebo alespoň odbornosti 1I1). Před zahájením IVT má být zajištěna okamžitá dostupnost ZZS k poskytnutí případného neodkladného transportu do IC či KCC.
3. Při vzniku akutního mozkového infarktu v oblasti s přechodně omezenou dostupností centra vysoce specializované péče, která nastala za výjimečných okolností (kalamita, epidemiologická situace) může být pacient k léčbě IVT neodkladně transportován do nejbližší

dostupného zdravotnického zařízení, které splňuje minimální personální, technické a věcné podmínky (viz bod 2. v tomto odstavci). Každý takový pacient má být konzultován ve spádovém KCC nebo IC k určení dalšího postupu.

### **Identifikace pacientů k léčbě intravenózní trombolýzou**

K léčbě IVT je indikován pacient s akutním mozkovým infarktem, který splňuje vstupní a nemá vylučující kritéria.

### **Vstupní a vylučující kritéria pro léčbu intravenózní trombolýzou**

#### **Vstupní kritéria**

- Diagnóza iCMP s náhle vzniklým a klinicky jasným neurologickým deficitem, který je příčinou disability.
- Věk  $\geq 18$  let.
- NIHSS  $\geq 2$ . U pacienta s hodnotou NIHSS 2-4 se má jednat ofunkčně významný nebo hendikepující neurologický deficit. V případě uzávěru velké mozkové tepny a nezávažného neurologického deficitu je potřeba postupovat individuálně.
- **Časové okno do 4,5 h (trvání příznaků méně než 4,5 h při známé době vzniku)**
  - NCCT mozku je negativní nebo prokazuje časné ischemické změny malého až středního rozsahu, tj. v rozsahu  $< 1/3$  povodí ACM nebo je hodnota Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)  $\geq 7$ . Časnými ischemickými změnami na NCCT jsou mimo jiné setření kontrastního rozdílu mezi šedou a bílou hmotou, zneostření ohraničení jader bazálních ganglií nebo edém ložiska s vyhlazením gyrifikace.
  - MR mozku s průkazem ischemie na difuzí vážených sekvencích (diffusionweighted images, DWI) v rozsahu  $< 1/3$  povodí ACM.
  - Při rozsáhlejších časných ischemických změnách (v rozsahu  $> 1/3$  povodí ACM nebo při hodnotě ASPECTS  $< 7$ ), lze u vybraných pacientů zvážit provedení IVT bez ohledu na rozsah časných ischemických změn, při pečlivém posouzení individuálního rizika a klinického prospěchu. Rozsáhlejší časné ischemické změny jsou prediktorem horšího výsledného klinického stavu a jsou spojeny s vyšším rizikem intrakraniálního krvácení. Pomocnými kritérii k rozhodnutí o indikaci IVT v této situaci jsou předchozí funkční stav (modifikovaná Rankinova škála [mRS]  $\leq 2$ ), věk ( $< 80$  let) a nepřítomnost závažné komorbidity (mimo jiné pokročilé demence nebo onkologického onemocnění s předpokládanou dobou přežití  $< 6$  měsíců). IVT není doporučena u pacientů s rozsáhlejšími ischemickými změnami ( $> 1/3$  povodí ACM nebo ASPECTS  $< 7$ ), pokud je přítomna jasná hypodenzita.
  - U pacienta se symptomatickou okluzí AB prokázanou CTA nebo MRA je na základě výsledku NCCT nebo MR vylučujícího rozsáhlou dokonanou ischemií mozkového kmene akceptováno provedení IVT i po časovém okně 4,5 h jako život zachraňující výkon. Další dodatečné perfuzní zobrazení, podle kterého by byli pacienti s okluzí AB indikováni k IVT, není doporučeno.
- **Trvání příznaků do 4,5 h od probuzení (příznaky byly přítomny při probuzení a trvají méně než 4,5 h od probuzení)** IVT může být provedena dle konsenzuálního odborného stanoviska CVS ČNS ČLS JEP pokud:

- NCCT mozku je negativní nebo prokazuje časné ischemické změny malého až středního rozsahu ( $< 1/3$  povodí ACM nebo ASPECTS  $\geq 7$ ), nebo
  - MR mozku prokazuje časnou ischemii malého až středního rozsahu ( $< 1/3$  povodí ACM) na sekvencích DWI a sekvence FLAIR (T2 vážené sekvence inversion recovery s potlačením signálu likvoru; fluid attenuated inversion recovery) jsou negativní, tj. bez průkazu akutní hyperintenzity.
- ***Trvání příznaků mezi 4,5 - 9 h při známé době vzniku nebo příznaky trvají 4,5 - 9 h od probuzení (příznaky byly přítomny při probuzení a trvají mezi 4,5 až 9 h od probuzení)*** IVT může být provedeno multimodálním zobrazovacím vyšetřením dle kritérií studií EXTEND, WAKE-UP [4,5,6,7] a doporučení ESO [10].
    1. Na základě průkazu ischemické penumbry:
      - Perfuzní CT (CTP) s průkazem CTP mismatch, který je definován podle kritérií studie EXTEND (jádro infarktu  $< 70$  ml, mismatch  $> 1,2$  a penumbra  $> 10$  ml), nebo
      - MRs průkazem DWI-FLAIR mismatch nebo DWI-PWI (perfuzí vážené sekvence) mismatch podle kritérií studie WAKE-UP (ischemie na DWI  $< 100$  ml a negativní FLAIR) nebo EXTEND (pozitivní DWI-PWI mismatch).
      - Podle doporučení ESO z roku 2021 lze v časovém okně mezi 4,5 a 9 h zvážit provedení IVT u vybraných pacientů s iCMP, u kterých je vyšetřením CT nebo MR identifikován "core/perfusion penumbra mismatch". Core/perfusion mismatch má být posouzen validovaným a plně automatizovaným softwarem.
        - Kritéria pro provedení IVT: jádro infarktu  $< 70$  ml (regionální průtok krve mozkiem [regional cerebral blood flow, rCBF]  $< 30\%$  na CTP nebo Apparent Diffusion Coefficient [ADC]  $< 620 \mu\text{m}^2/\text{s}$  na DWI-MR) + mismatch  $> 1,2$  ( $T_{\text{max}} > 6$  s na CTP nebo PWI-MR) + objem ischemické penumbry  $> 10$  ml.
        - U pacientů, kteří byli direktně transportováni do centra, které provádí MT a byl u nich prokázán "core/perfusion mismatch" a současně jsou kandidáty MT (průkaz symptomatického uzávěru velké mozkové tepny), v současné době nejsou k dispozici dostatečná vědecká data, zda by měla být IVT provedena před MT. U těchto pacientů je potřeba postupovat individuálně.
        - U pacientů, kteří byli primárně transportováni do IC a u kterých byl prokázán "core/perfusion mismatch" a jsou současně kandidáty MT (průkaz symptomatického uzávěru velké mozkové tepny), je dle konsenzuálního odborného stanoviska CVS ČNS ČLS JEP navrženo provést IVT před MT, tj. před transportem do KCC. Transport do KCC má být poskytován ZZS v režimu primárního pokračujícího transportu.
        - U pacientů, u kterých není prokázán "core/perfusion mismatch", není IVT doporučena.
    2. U pacientů, u kterých nelze provést multimodální neurozobrazení (MR nebo CTP), není IVT doporučena podle stanoviska ESO z roku 2021.
- ***Neznámá doba vzniku. Pokud je doba vzniku iCMP nejasná nebo tento údaj nelze získat (např. pro afázii nebo při poruše vědomí)***

IVT může být provedeno multimodálním zobrazovacím vyšetřením dle kritérií studií EXTEND, WAKE-UP [4,5,6,7] a doporučení ESO [10].

- Při přítomnosti MR DWI-FLAIR mismatch podle kritérií studie WAKE-UP (mismatch mezi akutními ischemickými změnami < 100 ml na DWI sekvencích a absencí hyperintenzity v sekvencích FLAIR) nebo
- MR s průkazem DWI-PWI mismatch podle kritérií studie EXTEND (pozitivní PWI-DWI mismatch).
- Dle doporučení ESO je IVT doporučena u vybraných pacientů, u kterých byl vyšetřením CT nebo MRI prokázán "core/perfusion mismatch".
  - Kritéria pro provedení IVT: jádro infarktu < 70 ml (rCBF < 30% na CTP nebo ADC < 620  $\mu\text{m}^2/\text{s}$  na DWI-MR) + mismatch > 1,2 ( $T_{\text{max}}$  > 6 s na CTP nebo PWI-MR) + objem penumbry > 10 ml.
  - U pacientů, kteří byli direktně transportováni do centra, které provádí MT a byl u nich prokázán "core/perfusion mismatch", a současně jsou kandidáty MT (průkaz symptomatického uzávěru velké mozkové tepny), je dle odborného konsenzuálního stanoviska ESO a CVS ČNS ČLS JEP navrženo provést IVT před MT.
  - U pacientů, kteří byli primárně transportováni do IC a u kterých byl prokázán "core/perfusion mismatch" a současně jsou kandidáty MT (průkaz symptomatického uzávěru velké mozkové tepny), je dle odborného konsenzuálního stanoviska ESO a CVS ČLS JEP navrženo provést IVT před MT, tj. před transportem do KCC. Transport do KCC má být poskytován ZZS v režimu primárního pokračujícího transportu.
  - U pacientů, u kterých není prokázán "core/perfusion mismatch", není IVT doporučena.
- Pokud není dostupné multimodální neurozobrazení (MR nebo CTP), může být IVT zvážena podle konsenzuálního odborného stanoviska CVS ČNS ČLS JEP u vybraných pacientů na základě NCCT s negativním nálezem nebo s nálezem časných ischemických změn malého až středního rozsahu (< 1/3 povodí ACM nebo ASPECTS  $\geq$  7), bez přítomnosti jasné hypodenzity. Pomocnými klinickými kritérii pro rozhodnutí o indikaci IVT jsou předchozí funkční stav (mRS  $\leq$  2), věk (< 80 let) a nepřítomnost závažné komorbidity (mimo jiné pokročilá demence nebo onkologického onemocnění s předpokládanou dobou přežití < 6 měsíců).
- Indikační kritéria pro léčbu akutního mozkového infarktu intravenózní trombolýzou jsou uvedena v tab. 2.

### Absolutní kontraindikace

- Známa přecitlivělost na léčebnou nebo na některou z pomocných látek.
- Nálezy při zobrazovacím vyšetření
  - Průkaz intrakraniálního krvácení (ICH) na CT nebo MR.
  - Průkaz jiného onemocnění mozku než ischemie jako příčiny akutního neurologického deficitu.
  - Přítomnost rozsáhlých časných ischemických změn (v rozsahu > 1/3 povodí ACM nebo ASPECTS < 7) s jasnou hypodenzitou při NCCT mozku nebo průkaz rozsáhlé ischemie na DWI-MR (v rozsahu > 1/3 povodí ACM) + pozitivní nález v sekvencích FLAIR.
- Klinické nálezy

- Podezření na subarachnoidální krvácení (SAK) nebo klinické příznaky svědčí pro SAK, a to i při negativním nálezu na NCCT nebo MR mozku.
- Akutní vnitřní krvácení.
- Nekontrolovatelný systolický TK nad 185 mm Hg nebo diastolický TK nad 110 mm Hg. Nekontrolovatelný TK, jetakový TK, u kterého nelze, i přes adekvátní antihypertenzní léčbu udržet hodnoty  $TK \leq 185/110$  mm Hg před zahájením IVT. Jednorázové, bolusové podání antihypertenziv i následná kontinuální aplikace není kontraindikací IVT, pokud je  $TK \leq 185/110$  mm Hg v čase zahájení IVT.
- Anamnestické údaje a přítomná závažná onemocnění
  - Kraniocerebrální a spinální poranění v posledních 3 měsících, zejména u pacienta se závažným reziduálním klinickým nebo radiologickým nálezem.
  - ICH v posledních 6 měsících.
    - U pacientů s anamnézou ICH > 6 měsíců je vždy nutné pečlivě zvážit prospěch z léčby IVT a její rizika. IVT může být potenciálně nebezpečná, proto IVT není doporučena u pacientů s mírným neurologickým deficitem.
  - Manifestní nebo silné či nebezpečné krvácení v posledních 21 dnech, včetně krvácení do hrudníku, gastrointestinálního (GIT) nebo urogenitálního traktu (UGT).
  - Známá hemoragická diatéza.
  - Známá arteriovenózní malformace a známé symptomatické aneuryzma.
  - Známé aneuryzma hrudní aorty, břišní aorty nebo periferních tepen.
  - Intrakraniální nebo intraspinální operace v posledních 4 týdnech.
  - Arteriální punkce na nekomprimovatelném místě v posledních 7 dnech.
  - Porod v posledních 10 dnech nebo třetí trimestr s iminentním porodem.
  - Známá infekční endokarditida.
  - Disekce tepen aortálního oblouku. IVT je spojena s vysokým rizikem život ohrožujícího krvácení.
  - Intrakraniální intrinzitní (intraaxiální) tumor nebo metastatické tumory CNS.
  - Léčba nefrakcionovaným heparinem (unfractionated heparin; UFH) nebo nízkomolekulárním heparinem (low-molecular-weight heparin; LMWH) v terapeutické dávce v posledních 24 h.
    - Profylaktická léčba UFH nebo LMWH není kontraindikací IVT.
  - Ostatní známé závažné stavy s vysokým rizikem vážného nebo život ohrožujícího krvácení (mimo jiné nádor GIT nebo UROGIT).

#### Laboratorní nálezy

- $INR > 1,7$ .
  - Platí i pro pacienty, kteří užívají kumarinová antikoagulantia (warfarin). U pacientů, kteří užívají warfarin s  $INR > 1,7$  není v současné době doporučeno podání 4F-PCC (čtyř-složkový koncentrát protrombinového komplexu) s následným provedením IVT.



- U pacientů, kteří užívají warfarin je IVT indikována v časovém okně do 4,5 h, pokud je  $INR \leq 1,7$ .
- Počet trombocytů  $<100\ 000/\mu\text{l}$ . U pacientů bez známé trombocytopenie je doporučeno zahájit IVT i bez znalosti počtu trombocytů, pokud by jejich stanovení a vyhodnocení vedlo k prodlevě zahájení IVT. Při zjištění počtu trombocytů  $<100\ 000/\mu\text{l}$  musí být IVT okamžitě ukončena.
- aPTT nad horní limit laboratoře. U pacientů bez známé koagulopatie je doporučeno zahájit IVT i bez znalosti hodnoty aPTT, pokud by její stanovení a vyhodnocení vedlo k prodlevě zahájení IVT. Při zjištění hodnoty aPTT nad horní limit laboratoře (zpravidla prodloužení o více než 10 s) musí být IVT okamžitě ukončena.
- Užívání přímých (direktních) perorálních antikoagulancií (DOAK) v posledních 48 h před vznikem iCMP, pokud není známá nebo je zvýšená hodnota příslušných testů pro daný lék nad horní limit laboratoře. Těmito testy jsou prodloužený trombinový čas (TT nad 60 s) nebo zvýšená hodnota specifického testu anti-Xa.
  - Užívání dabigatranu. U pacienta, který užívá dabigatran, lze k okamžitému zrušení antikoagulačního účinku podat specifické antidotumidarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Německo) v dávce 5 g (2 x 2,5 g/50 ml) intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každou v délce 5-10 min nebo jako bolusovou injekci. Po podání specifického antidota je doporučeno ihned provést kontrolní vyšetření aPTT, TT a současně zahájit IVT. V případě výsledku kontrolních laboratorních hodnot aPTT a TT nad horní limit laboratoře je nutné okamžitě ukončení IVT.
  - Užívání apixabanu nebo rivaroxabanu. Pro pacienty, kteří užívají tyto léky, je k dispozici antidotumandexanetum alfa (Ondexxya<sup>®</sup>; Alexion Pharma International Operations Unlimited Company, Dublin, Irsko) ke zrušení antikoagulačního účinku při život ohrožujícím či nekontrolovatelném krvácení. V případě akutního mozkového infarktu a současného užívání těchto léků zatím neexistují dostatečná data pro použití andexanetum alfa k okamžitému zrušení antikoagulačního účinku s následným provedením IVT.

### **Relativní kontraindikace**

Publikované vědecké důkazy ukazují, že IVT je účinná a bezpečná i u vybraných pacientů s akutním mozkovým infarktem s jednou či více relativními kontraindikacemi (při pečlivém posouzení individuálních rizik a klinického prospěchu).

- Mírný neurologický deficit s hodnotou NIHSS  $< 2$ . U pacientů s NIHSS  $< 2$  se rutinní léčba IVT nedoporučuje.
  - Léčbu IVT lze zvážit v časovém okně do 4,5 h u pacienta se zvýšeným rizikem progresu neurologického deficitu. Zejména se jedná o pacienta s iCMP v zadní cirkulaci, o pacienta s asymptomatickou okluzí mozkové tepny nebo o pacienta s rychle se zlepšujícím neurologickým deficitem, pokud trvá hendikepující neurologický deficit nebo u něj byla prokázána symptomatická okluze mozkové tepny. Pacienta, u kterého není IVT provedena z důvodu mírného neurologického deficitu nebo rychle se zlepšujícího neurologického deficitu, je doporučeno pravidelně sledovat a provést IVT při zhoršení neurologického deficitu v době časového okna pro IVT.
  - Léčbu IVT lze zvážit u pacienta s hendikepujícím deficitem (mimo jiné homonymní hemianopsie, anomická afázie či Gerstmannův syndrom).

- NIHSS > 25 bodů. U pacienta s hodnotou NIHSS > 25 bodů lze IVT zvážit v časovém okně do 4,5 h. Akutní mozkový infarkt s těžkým ložiskovým neurologickým deficitem s hodnotou NIHSS > 25 bodů je významným prediktorem horšího výsledného klinického stavu a je spojen s vyšším rizikem ICH. Pomocnými kritérii k rozhodnutí o indikaci IVT jsou předchozí funkční stav ( $mRS \leq 2$ ), věk (< 80 let) a nepřítomnost závažné komorbidity (mimo jiné pokročilá demence nebo onkologického onemocnění s předpokládanou dobou přežití < 6 měsíců).
- Předchozí disabilita s  $mRS \geq 4$ .
- Epileptický záchvat na počátku rozvoje příznaků a s přetrvávajícím ložiskovým neurologickým deficitem. IVT má být provedena, pokud má ložiskový neurologický deficit vztah k akutní mozkové ischemii, zejména při průkazu symptomatické okluze intrakraniální tepny nebo při nálezu ischemie mozku na DWI-MR či při CTP, a není podezření na závažné poranění hlavy.
- Glykémie < 2,7 mmol/l nebo > 22,2 mmol/l. Dle recentního doporučení ESO z roku 2021 je doporučeno provést IVT alteplázou u pacientů s iCAMP a glykemií > 22,2 mmol/l za současného podávání inzulínu.
- Infarkt myokardu (IM) v posledních 3 měsících je relativní kontraindikací. U pacienta s nedávným IM lze IVT provést v případě infarktu bez elevace ST (NSTEMI). V případě IMs elevací ST (STEMI) lze IVT zvážit při zohlednění časového odstupu od IM (> 7 d), velikosti nekrózy, aktuálních echokardiografických nálezů a zda byla provedena perkutánní koronární intervence (koronární angioplastika). U pacienta s akutním IM může být IVT zvážena včetně následné koronární angioplastiky.
- Velký chirurgický výkon nebo závažný úraz v posledních 14 dnech (s výjimkou intrakraniální nebo intraspinální operace či úrazu – viz odstavec absolutní kontraindikace IVT). Dle publikovaných dat je IVT spojena se 7% rizikem krvácení (z toho 3 % závažných a život ohrožujících krvácení) u pacientů, kteří podstoupili nedávný chirurgický výkon (včetně velké operace) v posledních 10 dnech.
- Nedávná biopsie, punkce větších cév nebo nepřímá srdeční masáž při resuscitaci nejsou kontraindikací IVT, pokud u daného pacienta převažuje léčebný prospěch ve srovnání s možným rizikem závažných krvácivých komplikací.
- Lumbální punkce v posledních 10 dnech. U každého pacienta je nutné pečlivě posoudit individuální riziko a klinický prospěch z léčby IVT pro nebezpečí spinálního krvácení.
- Těhotenství. Dle publikovaných případů těhotných žen nebyla u nich IVT spojena s vyšším rizikem ICH a úmrtí oproti ženám, které nebyly těhotné a neměly kontraindikace pro léčbu IVT. Dle publikovaných dat je riziko abortu související s léčbou IVT < 10%. Při zohlednění míry závažných krvácivých komplikací a vzhledem k faktu, že rt-PA neprochází placentou, není těhotenství absolutní kontraindikací léčby IVT. Těhotné ženy schopné dát souhlas s provedením IVT mají právo léčbu odmítnout na základě informací, že v publikovaných případech byla ojedinele zaznamenána uterinní krvácení a úmrtí plodu.
- Intrakraniální extraaxiální tumor (mimo jiné meningeom, neurinom). IVT může být bezpečně provedena u pacientů s těmito tumory.
- Oční onemocnění. U pacienta s anamnézou hemoragické retinopatie nebo s jinou hemoragickou oční komorbiditou může být IVT provedena, pokud klinický prospěch z léčby IVT jasně převyšuje riziko progresivní poruchy visu při hemoragických očních komplikacích.

- Chronická renální insuficience (CHRI). IVT není kontraindikována u pacientů v terminální fázi CHRI včetně pacientů v hemodialyzačním programu nebo s transplantovanou ledvinou. Před indikací IVT je doporučeno vyčkat na výsledky koagulačních parametrů a IVT provést jen za předpokladu, že aPTT nebo PT nejsou prodlouženy nad horní limit laboratoře.

### Specifické klinické situace

- Věk < 18 let.
- U dětí a dospívajících existuje jen omezená klinická zkušenost s použitím alteplázy v léčbě akutního mozkového infarktu (19).
  - Podle konsenzuálního odborného stanoviska CVS ČNS ČLS JEP lze IVT provést nitrožilním podáním alteplázy v léčbě akutní iCMP u dospívajících ve věku 16 - 17 let se shodnými požadavky na zobrazovací vyšetření, akutní management a vstupní či vylučující kritéria jako u dospělých. Dávka nitrožilně podané alteplázy pro dospívající ve věku 16 - 17 let je stejná jako u dospělých. Je doporučeno postupovat individuálně po zvážení přínosu a rizika u konkrétního pacienta. Za přínosnou je považována spolupráce pediatra, případně dětského neurologa a neurologa KCC nebo IC.
  - IVT v dětském věku u dětí mladších 16 let je postupem „off-label“, který lze na základě aktuálně dostupných dat provádět pouze individuálně po zvážení přínosu a rizika u konkrétního pacienta, vždy ve spolupráci s pediatrem, případně dětským neurologem a neurologem KCC nebo IC.
- Nedávná tranzitorní ischemická ataka není kontraindikací IVT.
- Ischemický iktus v posledních 3 měsících. IVT může být provedena v případě, že k iCMP došlo déle než před 1 měsícem, jednalo se o malý mozkový infarkt nebo byl příznivý výsledný klinický stav (mRS  $\leq 2$ ).
- Izolovaná disekce krční tepny (ACI, a. vertebralis) není kontraindikací IVT. U pacientů s disekcí intrakraniální tepny není IVT doporučena pro riziko ICH (včetně SAK).
- Chronické ischemické změny mozkové tkáně nejsou kontraindikací IVT.
- Mozkové mikrokrvácení (microbleed). U pacientů s neznámou anamnézou mozkového mikrokrvácení nebo při znalosti nízkého výskytu mozkového mikrokrvácení (<10) je IVT doporučena. U pacientů se známým vysokým výskytem mikrokrvácení mozku (např. > 10) není IVT doporučena dle stanoviska ESO z roku 2021.
- Společný výskyt diabetes mellitus a předchozí iCMP není kontraindikací IVT.
- Užívání antiagregační léčby včetně duální antiagregace (např. fixní kombinace kyseliny acetylsalicylové a dipyridamolu nebo kombinace kyseliny acetylsalicylové a klopidoogrelu) není kontraindikací IVT.
- Neprasklé intrakraniální aneuryzma. Incidentální aneuryzmata jsou u pacientů s akutní iCMP relativně častá (5 %). Publikovaná klinická data a současné doporučení ukazují, že u pacientů s akutním mozkovým infarktem a aneuryzmatem < 10 mm je provedení IVT bezpečné a

doporučené u pacientů s hendikepujícím neurologickým deficitem. U pacientů, kteří mají aneuryzma > 10 mm, je bezpečnost IVT nejasná a je potřeba postupovat individuálně. IVT lze u těchto pacientů zvážit, pokud mají těžší neurologický deficit.

- Menstruace není kontraindikací IVT. Také u pacientky s anamnézou recentní metroragie může být IVT podána, pokud není přítomna klinicky významná arteriální hypotenze (TK  $\leq$  90/50 mm Hg) a/nebo klinicky významná anémie.

### **Dávkování alteplázy pro intravenózní léčbu mozkového infarktu**

1. Dávka léku se řídí tělesnou hmotností. Je doporučeno podat alteplázu dávkou 0,9 mg/kg tělesné hmotnosti; maximální dávka je 90 mg.
2. Při zahájení léčby alteplázou se 10% dávky podá intravenózně jako bolus během 1 min a zbývajících 90% v následující intravenózní infuzi po dobu 60 min.
3. Altepláza nesmí mísit s jinými léky ve stejné infuzní láhvi nebo v lineárním dávkovači a nesmí být s jinými léky podávána stejným katétrem.

### **Některá specifika managementu pacientů léčených IVT**

1. U pacienta, který splňuje vstupní a nemá vylučující kritéria provedení IVT, nemá být IVT vynechána, i když je pacient indikován k MT.
2. U pacienta s potvrzeným symptomatickým uzávěrem velké intrakraniální tepny nemá provedení IVT vést ke zdržení zahájení MT. Tím se rozumí, že se nesmí čekat na případné klinické zlepšení nebo provádět sonografické či radiologické kontroly uzávěru mozkové tepny během IVT. Transport z IC do KCC k provedení MT má být uskutečněn neprodleně po zahájení IVT a poskytuje jej ZZS v režimu primárního pokračujícího transportu.
3. IVT lze provést současně s MT. Nejsou dostatečné důkazy pro předčasné ukončení IVT před zahájením vlastní MT.
4. Účinnost a bezpečnost IVT je závislá na čase. Proto má být zajištěna taková organizace péče, která umožní léčit většinu pacientů co nejdříve od příjezdu do nemocnice. Cílovou hodnotou mediánu „door-to-needle time“ (DNT) má být 20 min (t. j. nejméně polovina pacientů má být léčena s DNT pod 20 min).

### **Přístup k vysokému krevnímu tlaku**

1. TK, musí být snížen před zahájením IVT, pokud dosahuje hodnot 185/110 mmHg a vyšších. Je doporučeno použít intravenózní léky s krátkým poločasem účinku, s co nejmenší úvodní dávkou a za stálé kontroly TK.
2. Léky první linie jsou:
  - 2.1. Urapidil podaný intravenózně, zvolna iniciální bolus (obvykle 6,25 - 12,5 mg), který lze opakovat po 5 min nebo následuje kontinuální infúze s titrací dávky podle hodnot TK; doporučená rychlost infúze je 2 – 5 mg/min (obvyklé ředění 50 mg urapidilu v 50 ml fyziologického roztoku).

- 2.2. Labetalol intravenózně, iniciační bolus 10 – 20 mg během 1 – 2 min, který lze jedenkrát opakovat nebo následuje kontinuální infúze rychlostí 2 – 8 mg/min.
- 2.3. Esmolol intravenózně, iniciační bolus 200 mg, následně kontinuální infúze rychlostí 3 – 5 mg/min.
3. Léky druhé linie:
  - 3.1. Léky druhé linie (např. hydralazin, enalapril) mohou být použity při selhání léků první linie.
  - 3.2. Při nekontrolovatelném vysokém TK lze podat nitroprusid sodný v kontinuální infúzi.

### **Management a monitorace pacienta během intravenózní trombolýzy a po jejím ukončení**

1. Pacient léčený IVT má být hospitalizován na JIP po dobu minimálně 24 h.
2. Je doporučeno pravidelné sledování klinického stavu pacienta a kontinuální monitorování fyziologických a vitálních funkcí.
3. Po zahájení IVT je v prvních 2 h doporučeno pravidelné měření TK v intervalu 15 min, v následujících 6 h v intervalu 30 min a poté v hodinových intervalech do 24 h od zahájení IVT. V případě farmakologické korekce TK před a během IVT má být TK monitorován v intervalu 5 min, zejména během IVT.
4. Během IVT a po ukončení IVT je doporučeno pravidelné sledování stavu vědomí pomocí škály Glasgow ComaScale (GCS) a neurologického deficitu pomocí škály NIHSS. Škálování může provádět i vyškolený střední zdravotnický personál.
5. Po 6 h a 24 h od ukončení IVT je doporučeno kontrolovat koagulační parametry (aPTT, INR a fibrinogen).
6. Kontrolní NCCT nebo MR mozku je doporučeno provést za 22 – 36 h po zahájení IVT.
  - Během IVT a do 24 h po jejím ukončení nesmí být podávána terapeutická antikoagulační léčba.
  - Je-li v rámci časně sekundární prevence iCMP vyžadována perorální antikoagulační léčba, je doporučeno její zahájení až dle výsledku kontrolního NCCT nebo MR mozku, které vyloučí krvácení.
  - Současně s IVT není doporučeno podávat inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa, protože zvyšují riziko krvácení.
  - Je-li v rámci časně sekundární prevence iCMP vyžadována standardní antiagregační léčba, je doporučeno její zahájení až dle výsledku kontrolního NCCT nebo MR mozku, které vyloučí krvácení.
    - Pokud je ve výjimečných případech žádoucí léčba antiagregačními léky do 24 h od ukončení IVT, lze tyto léky podat při jasném a prokazatelném benefitu (mimo jiné při současném akutním IM či akutním stentingu).
7. Při zhoršení neurologického deficitu  $\geq 4$  body ve škále NIHSS, při rozvoji poruchy vědomí, při silných bolestech hlavy nereagujících na farmakologickou léčbu nebo v případě opakovaného zvracení je doporučeno zastavit infuzi s altepázou, provést NCCT nebo MR mozku a dle výsledku rozhodnout o pokračování či ukončení IVT.
8. Intramuskulární injekce nesmí být podána během IVT a do 1 h od ukončení IVT, eventuálně déle dle kontrolních koagulačních parametrů.
9. Močový měchýř nesmí být katetrizován během IVT a do 1 h po ukončení IVT.

10. Nazogastrická sonda, centrální žilní katétr a jiné invazivní vstupy nesmí být zaváděny po dobu IVT. Po ukončení léčby IVT je možné tyto úkony provést v době, kdy jsou dle příslušných laboratorních vyšetření normalizovány koagulační parametry.
11. Při vysokém riziku tromboembolické nemoci (TEN) a po pečlivém zvážení rizika krvácivých komplikací lze po ukončení IVT zvážit zahájení profylaktické antikoagulační léčby podáním UFH v standardní profylaktické dávce maximálně 10 000 IU/den nebo LMWH dle SPC jednotlivých přípravků. Je vhodné kombinovat farmakologickou profylaxi s mechanickými metodami (elevace končetin, kompresní punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese).  
Rizikovými faktory TEN jsou předchozí TEN, známá trombofilie, středně těžká a těžká paréza nebo plegie dolní končetiny, imobilita, obezita, městnavé srdeční selhávání, známá malignita a věk > 75 let.

### **Prevence a léčba nečastějších komplikací a situací při léčbě intravenózní trombolýzou**

1. U pacientů léčených IVT je doporučeno pátrat po možných zdrojích krvácení, mimo jiné v místě vpichu, z dásní a z GIT nebo UGT.
2. Krvácení v místě vpichu, ojediněle z dásní, krev v moči, ve stolici nebo ve zvracích bývají obvykle nezávažné povahy a nevyžadují specifickou terapii, v těchto případech IVT není nutné ukončit. Při dodržení správného postupu a způsobu provedení IVT dochází jen k malému poklesu hladiny fibrinogenu a dalších koagulačních faktorů v krvi, takže již krátce po ukončení IVT lze přikročit k eventuálnímu urgentnímu chirurgickému výkonu (např. karotické endarterektomii). V případě pochybností, zda přetrvává účinek alteplázy, je doporučeno vyšetřit TT a hladinu fibrinogenu v plazmě.
3. Pokud dojde k ICH nebo masivnímu či nekontrolovatelnému systémovému krvácení, je nutné IVT okamžitě ukončit. Substituce koagulačních faktorů není vzhledem ke krátkému biologickému poločasu léku zpravidla nutná a krvácení se léčí symptomaticky. Totéž platí pro předávkování alteplázou. V případě nutnosti lze podat:
  - čerstvě zmrazenou plazmu (obsahuje všechny koagulační faktory) - v úvodu podat 200 – 400 ml a dále dle stavu pacienta do celkové dávky 10 – 20 ml/kg hmotnosti,
  - nebo koncentrát 4F-PCC (Prothromplex<sup>®</sup> Total NF; BaxaltaInnovationsGmbH, Rakousko nebo Ocplex<sup>®</sup>; Octapharma (IP) limited, Velká Británie) v dávce 25 – 50 j/kg, pomalá i. v. aplikace, max. rychlost 2 ml/min (60 j/min),
  - nebo kyselinu tranexamovou (Exacyl<sup>®</sup>; sanofi-aventis, s.r.o., Česká republika), obvykle 2 – 4 g/24 h ve 2 – 3 injekcích.
4. Vzácně se po intravenózní aplikaci alteplázy mohou objevit nevolnost, zvracení, třesavka, vzestup teploty, kopřivka, mírná bolest hlavy, křeče, zmatenost. Léčba je symptomatická. Nežádoucí účinek alteplázy v průběhu infúze je indikací k zastavení aplikace léku.
5. Orolingvální angioedém je potenciálně závažnou komplikací intravenózní léčby alteplázou pro riziko obstrukce dýchacích cest.
  - Je nutné okamžité ukončení léčby alteplázou.
  - Při laryngeální obstrukci je doporučeno ihned podat adrenalin v dávce 0,3 – 0,5 ml i.m. nebo hluboko s.c. a hydrocortison 200 – 300 mg i.v. (event. methylprednisolon v dávce až 1 mg/kg hmotnosti).
  - Při progredující dušnosti a stridoru je doporučena okamžitá intubace.
6. Při infarktu mozečku s expanzivním chováním a útlakem mozku je doporučena dekompresní kraniektomie v prvních 72 h.

## 7. Maligní mozkový infarkt.

- Dekompresní kraniektomii pro maligní hemisferální infarkt lze považovat za život zachraňující zákrok, přičemž přežívající pacienti mohou vykazovat reziduální neurologický deficit, který jim umožňuje samostatný život bez závislosti.
- Indikační kritéria pro dekomprese kraniektomii jsou následující: věk 18–60 let; těžký neurologický deficit (hodnota NIHSS > 15 bodů); kvantitativní porucha vědomí; ischemie přesahující polovinupovodí ACM dle NCCT (s nebo bez současného infarktu v povodí arteriacerebri anterior nebo arteriacerebri posterior na stejné straně), nebo objem infarktu > 145 cm<sup>3</sup> dle sekvencí DWI-MR; čas do 45 h (operace do 48 h) od vzniku příznaků.

### **Intravenózní trombolýza tenekteplázou v časovém okně do 4,5 h dle doporučení ESO z roku 2021 a AHA/ASA z roku 2019 [10,12]**

- U pacientů s akutní iCMP, u kterých není indikována MT, je preferována IVT alteplázou před IVT tenekteplázou.
- U pacientů s akutní iCMP a se symptomatickou okluzí velké mozkové tepny, kteří jsou kandidáti MT a je u nich indikována IVT před provedením MT, má být zvážena jako léčba první volby IVT tenekteplázou v dávce 0,25 mg/kg hmotnosti (maximální dávka 25 mg) před IVT alteplázou v dávce 0,9 mg/kg hmotnosti (maximální dávka 90 mg).

### **Závěr**

U každého pacienta léčeného IVT musí být sledovány, vyhodnocovány a dokumentovány zejména tyto parametry:

- účinnost (hodnocení závažnosti neurologického deficitu a funkčního stavu pomocí škál NIHSS při přijetí a mRS při propuštění z nemocnice a za 3 měsíce),
- bezpečnost (hodnocená výskytem závažných komplikací a úmrtostí),
- časový interval od příjezdu pacienta do nemocnice do zahájení IVT (DNT).

Data o léčbě IVT u pacientů s iCMP musí být zadávána do národního registru schváleného odbornou společností.

**Tab. 1. Definice ischemické cévní mozkové příhody [13,14]**

Ischemická CMP (mozkový infarkt) je definována jako akutní neurologická dysfunkce způsobená fokální ischemií mozku.

1. Diagnóza ischemické CMP může být stanovena na základě klinického nálezu nebo zobrazení mozku CT či MR
  - a) rychle rozvinuté klinické příznaky ložiskového postižení mozku trvající déle než 24 h nebo končící úmrtím, a
  - b) zobrazovací, klinické či laboratorní vyšetření nesvědčí pro jinou příčinu náhle vzniklého neurologického deficitu.
  
2. Ischemická CMP je určena buď přetrvávajícími klinickými příznaky (i bez průkazu ischemie na zobrazovacím vyšetření mozku), nebo pozitivním nálezem při zobrazovacím vyšetření mozku (i po odeznění neurologických příznaků).



**Tab. 2. Indikační kritéria intravenózní trombolýzy**

Časové okno (h)	0 - 4,5 (známá doba vzniku)	0 - 4,5 (WUS - příznaky trvají od probuzení)	4,5 - 9 * (známá doba vzniku <i>nebo</i> příznaky trvají od probuzení)	Neznámá doba vzniku **
Věk (roky)	≥ 16	≥ 18	≥ 18	≥ 18
mRS před iCMP	0 - 3	0 - 3	0 - 2	0 - 2
NIHSS při přijetí	≥ 2 <i>a/nebo</i> hendikepující deficit	≥ 2 <i>a/nebo</i> hendikepující deficit	≥ 2 <i>a/nebo</i> hendikepující deficit <i>a</i> < 25	≥ 2 <i>a/nebo</i> hendikepující deficit <i>a</i> < 25
Rozsah časných ischemických změn na NCCT	negativní <i>nebo</i> < 1/3 povodí ACM <i>nebo</i> ASPECTS ≥ 7	negativní <i>nebo</i> < 1/3 povodí ACM <i>nebo</i> ASPECTS ≥ 7	negativní <i>nebo</i> < 1/3 povodí ACM <i>nebo</i> ASPECTS ≥ 7	negativní <i>nebo</i> < 1/3 povodí ACM <i>nebo</i> ASPECTS ≥ 7
Objem ischemického jádra na CTP	N/A	N/A	< 70 ml (rCBF < 30%)	< 70 ml (rCBF < 30%)
Objem ischemického jádra na MR-DWI	< 1/3 povodí ACM	< 1/3 povodí ACM <i>a</i> negativní FLAIR	< 70 ml <i>a</i> negativní FLAIR	< 70 ml <i>a</i> negativní FLAIR
Poměr objemu hypoperfuze a ischemického jádra (CTP nebo MR-PWI/DWI)	N/A	N/A	> 1,2	> 1,2
Objem penumbry (CTP nebo MR-PWI/DWI)	N/A	N/A	> 10 ml	> 10 ml
Provedení CTA/MRA	ano	ano	ano	ano
Doporučení	AHA/ASA 2019 [12], CVS ČNS ČLS JEP 2021, ESO	CVS ČNS ČLS JEP 2021	ESO 2021 [10]	ESO 2021 [10] (** CVS ČNS ČLS JEP

	2021 [10]			2021)
--	-----------	--	--	-------

\* U pacientů, u kterých nelze provést multimodální neurozobrazení (MR nebo CTP) není IVT doporučena. Výjimkou jsou pacienti se symptomatickou okluzí a. basilaris (AB) prokázanou CTA nebo MRA, u kterých je akceptováno provedení IVT i po časovém okně 4,5 h jako život zachraňující výkon, pokud je NCCT nebo MR vyloučena rozsáhlá dokonaná ischemie mozkového kmene (dodatečné perfuzní zobrazení, podle kterého by byli pacienti s okluzí AB indikováni k IVT, není doporučeno).

\*\* Pokud není dostupné multimodální neurozobrazení (MR nebo CTP), může být IVT zvážena u vybraných pacientů (např. při afázii) na základě NCCT s negativním nálezem **nebo** s nálezem časných ischemických změn malého až středního rozsahu ( $< 1/3$  povodí ACM **nebo** ASPECTS  $\geq 7$ ), bez přítomnosti jasné hypodenzity.

ACM - arteria cerebri media; AHA/ASA - American Heart Association/American Stroke Association; ASPECTS - Alberta Stroke Program Early CT Score; CVS ČNS ČLS JEP - Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti České lékařské společnosti J. E. P; CTP - perfuzní CT; DWI - difuzí vážené zobrazení; ESO - European Stroke Organisation; FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) - MR T2-vážené sekvence s potlačením signálu likvoru; iCMP - ischemická cévní mozková příhoda; mRS - modifikovaná Rankinova škála; N/A - není aplikováno; NCCT - nektrastní CT; NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale; PWI - perfuzí vážené zobrazení; rCBF (regional cerebral blood flow) – regionální průtok krve mozkem; WUS - wake up stroke (ischemický iktus s příznaky při probuzení)

## Literatura

1. European Stroke Organisation. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient attack. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457-507. doi:10.1159/000131083.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317-1329. doi:10.1056/NEJMoa0804656.
3. Neumann J, Tomek A, Školoudík D, et al. Doporučený postup pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2014. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(3): 381–385.
4. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4,5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019; 394:139-147. doi:10.1016/S0140-6736(19)31053-0.
5. Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019; 380:1795-1803. doi:10.1056/NEJMoa1813046.
6. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI guided thrombolysis for stroke unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018; 379:611-622. doi:10.1056/NEJMoa1804355.
7. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2020; 396:1574-1584. doi:10.1016/S0140-6736(20)32163-2.
8. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malhotra K, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in the unwitnessed or extended therapeutic time window. *Neurology* 2020; 94(12):e1241-e1248. doi:10.1212/WNL.0000000000008904.
9. Ahmed N, Audebert H, Turc G, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm, 11-13 November 2018. *European Stroke Journal* 2019; 4(4):307-317. doi:10.1177/2396987319863606.
10. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines in intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal* 2021; 6(1):I-LXII. doi:10.1177/2396987321989865.
11. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Int J Stroke* 2017; 12(1):9-12. doi:10.1177/1747493016669849.
12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *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:e344-e410. doi:10.1161/STR.0000000000000211.
13. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke* 2013; 44:2064-2089. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca.
14. Škorňa M, Neumann J, Peška S, Mikulík R. Management tranzitorní ischemické ataky nebo minor stroke. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(2):178-187. doi:10.14735/AMCSNN2016178.

15. Věstníky Ministerstva zdravotnictví České republiky. <https://www.mzcr.cz/vestniky/>
16. Václavík D, Bar M, Klečka L, et al. Prehospital stroke scale (FAST PLUS Test) predicts patients with intracranial large vessel occlusion. *Brain Behav* 2018; 8(9):e01087.doi:10.1002/brb3.1087.
17. 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.
18. Škoda O, Herzig R, Mikulík R et al. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a s tranzitorní ischemickou atakou – verze 2016. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(3):351–363.doi:10.14735/amcsn n2016351.
19. Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for urgent management of stroke in children. *Pediatr Neurol* 2016; 56:8-17.doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016.