

Časopis pro prevenci
a léčbu cévních
mozkových příhod

CMP

JOURNAL

2/2020



Zlatý partner



**Boehringer
Ingelheim**

Obsah

REDAKČNÍ SKUPINA

ŠÉFREDAKTOR:

doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol, Praha

REDAKČNÍ RADA:

prof. MUDr. Miloslav Roček, CSc.

Klinika zobrazovacích metod
2. LF UK a FN Motol, Praha

doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D.

Komplexní cerebrovaskulární centrum,
Neurologická klinika LF UP
a FN Olomouc

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

3. interní klinika – klinika endokrinologie
a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

doc. MUDr. František Charvát, Ph.D., EBIR

Komplexní cerebrovaskulární centrum,
Radiodiagnostické oddělení
ÚVN – VoFN, Praha

prim. MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D.

Neurologické oddělení,
Nemocnice Jihlava

prim. MUDr. Martin Polák

Interní oddělení, Klaudiánova nemocnice,
Mladá Boleslav

PhDr. Petr Jaššo, MBA

Vzdělávací a výcvikové středisko
ZZS Moravskoslezského kraje

CMP
JOURNAL

Rukopis byl předán do výroby 1. 12. 2020
Časopis je souběžně publikován on-line na webu:
www.prolekare.cz/casopisy/cmp-journal

VEDOUcí REDAKTOR: doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

ODPOVĚDNÝ REDAKTOR: Mgr. Martin Čermák

PROJEKTOVÉ MANAŽERKY: Mgr. Alena Březinová; Mgr. Bc. Dana Bartošíková

GRAFIK: Karel Zahradník **FOTO NA TITULNÍ STRANĚ:** Shutterstock

VYDAVATEL: MeDitorial, s. r. o., Lékařský dům, Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

TISK: H.R.G, spol. s r. o., Litomyšl **VYCHÁZÍ:** 2× ročně

REGISTRACE: MK ČR E 23337,

ISSN 2571-1245 (Print), 2571-1253 (Online)

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Tomek A.

05

Editorial

Jaššo P.

06

Simulace příjmu pacientů
s iktem

Šaňák D.

11

Embolizační ischemické
cévní mozkové příhody
z neurčeného zdroje – ESUS:
2. část

Krajíčková D.
Krajčina A.

20

Intrakraniální flebotrombózy
– vzácná příčina CMP

Jaššo P.
Kašíčková L.

30

Ikty v těhotenství

pr⁺Lékaře.cz

největší informační zdroj pro lékaře



Přináší současné poznatky z medicíny
a celoživotní vzdělávání

- ⊕ Oborová témata a články
- ⊕ Kreditované online kurzy ČLK a SLK
- ⊕ Videozáznamy z kongresů
- ⊕ Více než 60 vědeckých časopisů včetně archivu
- ⊕ Specializované zpravodaje
– **žádné informace Vám neuniknou!**



**REGISTRACE
A VSTUP JE ZDARMA**

www.prolekare.cz/registrace



doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol, Praha

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

V aktuálním vydání *CMP Journal* Vám přinášíme několik opravdu zajímavých a pro praxi důležitých témat – simulaci příjmu pacientů s iktem, embolizační ischemické CMP z neurčeného zdroje nebo ikty v těhotenství.

To hlavní z letošního roku pro Vás ovšem připravujeme do čísla následujícího. V únoru 2021 vyšla nová doporučení pro intravenózní trombolýzu *European Stroke Organisation* a v květnu 2021 nová doporučení cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP. Oba doporučené postupy mají jeden cíl – umožnit bezpečně léčit co nejvíce pacientů s cévní mozkovou příhodou trombolýzou.

Od první studie NINDS, která prokázala efektivitu trombolýzy v roce 1995, se událo mnoho změn v indikacích a kontraindikacích. Zásadní a asi největší změnou, na kterou musíme všichni reagovat, je prodloužené časové okno. Před čtvrtstoletím bylo časové okno 3 hodiny, nyní se posouvá až na 9 hodin. Podmínkou je doplnění multimodálního zobrazení ischemického jádra a penumbry pomocí perfuzního CT, optimálně s použitím automatického softwaru pro hodnocení výsledku. Pořízení takového celkem nákladného softwaru se tak stává nutností, se kterou se budeme muset ve svých centrech vyrovnat. Držím palce, aby se Vám tento nelehký úkol brzy podařil!

Poučné počtení přeje za redakční radu

Aleš Tomek

Simulace příjmu pacientů s iktem



PhDr. Petr Jaško, MBA

Zdravotnická záchraná služba
Moravskoslezského kraje, p. o.

Příjem pacienta do nemocnice je kombinací postupů, které nezdědka podléhají stereotypům. V případě cévní mozkové příhody se však vyjma kvalitní diagnostiky, přípravy a podání léčiv a dostatečné následné péče nabízí další prostor pro zvýšení kvality a komplexnosti léčby. Je to týmová spolupráce poskytovatelů zdravotnické záchrané služby, příjmových oddělení, diagnostického komplementu a iktových oddělení. Jednou z metod, která ke zefektivnění práce vede, je simulace příjmu pacienta a hledání klíčových bodů, kterými daný proces prochází.

Kritizovat chyby cizích, neznámých lidí je snadné a příjemné, tvrdí Haruki Murakami ve své knize „Sputnik, má láska“. Mnohem horší je podívat se na chyby své, případně na chyby kolegů, se kterými denně sdílíme stejné, stereotypní úkony. Obzvláště pokud na dané úkony neexistuje kvantifikovaná možnost náhledu a hodnocení. Asi nelze očekávat, že manažer, který svou svěřenou jednotku budoval, zprovožňoval a v současné době udržuje, najednou dá svým kolegům a podřízeným pobídku: kritizujte, co máme, a pojdme udělat změny. Metodou, která se ukazuje ve světě medicíny jako správná, je zkusit pojmenovat v rámci týmové spolupráce slabá místa a tato začít optimalizovat. Právě simulace příjmu pacientů tuto možnost nabízí pomocí neinvazivní, opakovaně kvantifikovatelné formy.

Simulace včera, dnes a zítra

Metoda simulace je užívána již desítky let a jedná se o napodobení skutečných věcí, stavů a procesů. Samotný akt simulace něčeho je obecně označován jako zobrazení klíčových vlastností nebo chování fyzikálních či abstraktních systémů. Hlavní boom simulace je dávno za námi – tehdy se zástupci

rozmanitých oborů snažili o hledání technologií a postupů, které umožňovaly naučit zdravotnické pracovníky praktickým, významně novým dovednostem (dnes označovaným jako *hard skills*). Počátky tohoto snažení ve zdravotnictví se datují do období první světové války, kdy se testovala výkonnost koní při osazení určitým množstvím vybavení (zdravotnického, ale mnohem více válečného), funkčnost analgosedace, možnost umělé plicní ventilace při bojových operacích ve vzduchu aj. Vyústěním byly fatální výzkumy druhé světové války, která přinesla pro simulace období temna a namísto simulátorů byly využívány na jedné straně skutečné osoby mladých válečníků, na straně druhé váleční i civilní zajatci. Nepokrytě však přinesla také největší mezníky, kam simulace v moderním světě může zajít a kde je již zapotřebí užít simulátorů ne-humánních. Ty jsou dnes na vrcholu nerobotické doby a výuka oněch tvrdých dovedností, jako je poslech, zajištění invazivních vstupů, intubace, kontrola ventilace, je na celém světě aplikovatelná již v pregraduálním období studia a profesní kariéry, aniž by tím trpěl samotný pacient.

Moderní medicína zaměřená na čas jde však blíž k podstatě simulace. Věnuje se klíčovým otázkám, jako je např. pořízení zdrojů informací o příslušných charakteristikách a chování, využití zjednodušujícího odhadu a předpokladů v rámci simulace nebo věrnost a platnost výsledků dané simulace. Vždyť první lékařské simulátory v době středověku prováděly demonstraci klinických rysů chorob a různých vlivů nemoci na člověka po celém světě v různých pojetích (tradiční, čínská, moderní medicína), ale výsledky se ohledně stavu pacientů shodovaly.

Současný stav simulace tak rozbíjí pohled některých kolegů na nácivky, kdy hlavním argumentem



OBR. 1
Simulace
rozhodování



je odmítání novinek v té stránce péče, ve které si je každý ze specialistů svého oboru jistý. Návěnkům dovedností by totiž na mezinárodní scéně nikdo nevěnoval takovou pozornost, jaké se od amerických kontinentů až po Rusko dostává návěnkům týmového chování. Abstraktní zobrazování chování jedinců v unikátním prostředí je oblastí, která více než návěnk praktických dovedností vyžaduje přítomnost cizích (případně nezúčastněných) hodnotitelů. Ti nevykonávají roli exekutorů nových rozhodnutí, ale pouze popisují ze svého úhlu pohledu, jak se jim dané chování jevílo oproti standardu, který je zadán směrnici, normou či odborným doporučením, případně je stanoven samotným týmem, který se na simulaci podílí.

Struktura simulačních návěnků

Hlavním principem je přiblížení se reálnému procesu bez ohrožení bezpečnosti zkoumaného subjektu. Cílem simulace příjmu pacienta s iktem tedy není vykonání tomografie ani podání trombolýzy, ale jedná se o sledování opakovaně měřitelných cílů jednotlivých účastníků procesu příjmu pacienta. Lze užít jak live simulace, tak simulace virtuální či

konstruktivní (využití simulovaného vybavení v simulovaném prostředí).

Nejčastěji postupujeme ascendentně, kdy první část simulace začíná na koncích teoretických přednášek, webinářů či praktických workshopů. Moderátor velmi jemně pokládá otázky, které směřují k odhalení těch částí praktických zkušeností, jež někteří ze členů auditoria považují za palčivé. Pokud se následně pokračuje v diskusích s vedoucími představiteli zúčastněných stran, je možno zaměřit se již například formou moderované diskuse na virtuální simulaci, kde každý sděluje svůj pohled na věc. Na čem panuje shoda, se zahrne do jedné kategorie sledovaných hodnot. Skutečnosti, které se již při virtuální simulaci dostanou do neshody, případně diskutabilní roviny, se označí druhým příznakem a je s nimi následně pracováno v protipólu hodnocení. Reálně to znamená, že pokud neurolog řekne, že záchranář v sanitce neumí komunikovat po telefonu při prenotifikaci, stane se hodnotitelem komunikace na základě předem určené škály, která by vedla ke zlepšení a spokojenosti hodnotitele. Vracím se tak k citátu na úvodu článku, že cizí chyby člověk pojmenovává a hodnotí velmi rád.



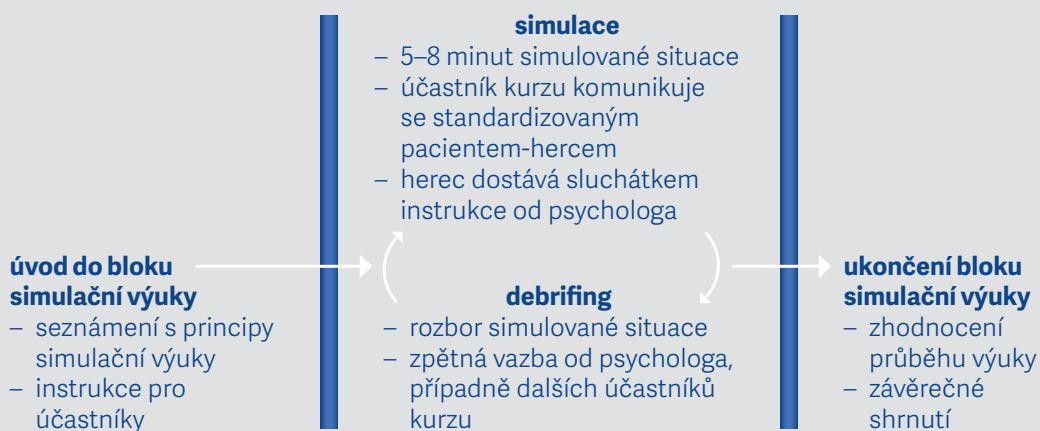
Simulace však obnáší ještě jiné aspekty hodnocení. Přínos kritika má dvě složky. Za prvé jeho hodnocení nespočívá v návrhu řešení, ale v objektivním sdělení, jak danou skutečnost vnímá. Následuje sdělení konkrétních čísel, které vychází z reálného pozorování. Tedy nikoliv hodnocení subjektivního vjemu, ale objektivních skutečností, na které samotní trénující nemají čas. Úroveň verbální komunikace, nonverbální chování, vytváření celkové komunikační atmosféry, sdělování klíčových údajů a připravenost na tato sdělení i orientace na hlavní cíl vlastní odbornosti – to všechno jsou faktory, které simulace dokonale předkládá v několika rovinách.

V Česku existují dva dominantní realizátoři simulačních tréninků. Prvním je Simulační centrum Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Jedná se o multidisciplinární centrum, které se věnuje simulaci ve zdravotnictví obecně a zahrnuje obory urgentní medicíny, neurologie, kardiologie a většiny intenzivních oborů. Struktura výuky respektuje světové trendy simulací a je zaměřena na přípravu prostředí, stanovení hodnotitelů a hodnocených cílů, provedení a záznam simulace a debriefing daných nácviků. Díky úrovni těchto nácviků i dlouhodobě odborné péči jmenovala Evropská iktová organizace dva představitele zdejšího týmu mezi 10 hlavních odborníků na simulace v cévní neurologii v Evropě.

Nácviky cílí na kompaktní týmy, které se střídají v jednotlivých rolích a zkoušejí si situaci z různých úhlů pohledu. Výsledkem je několik za sebou jdoucích scénářů, mnohdy realizovaných podle skutečných událostí, které mají možnost porovnání vnímaných skutečností z různých úhlů pohledu. Velkým překvapením pak bývá, pokud se k nejlepšímu řešení občas dobere v rámci hromadné diskuse v dané oblasti nejméně erudovaný člen týmu.

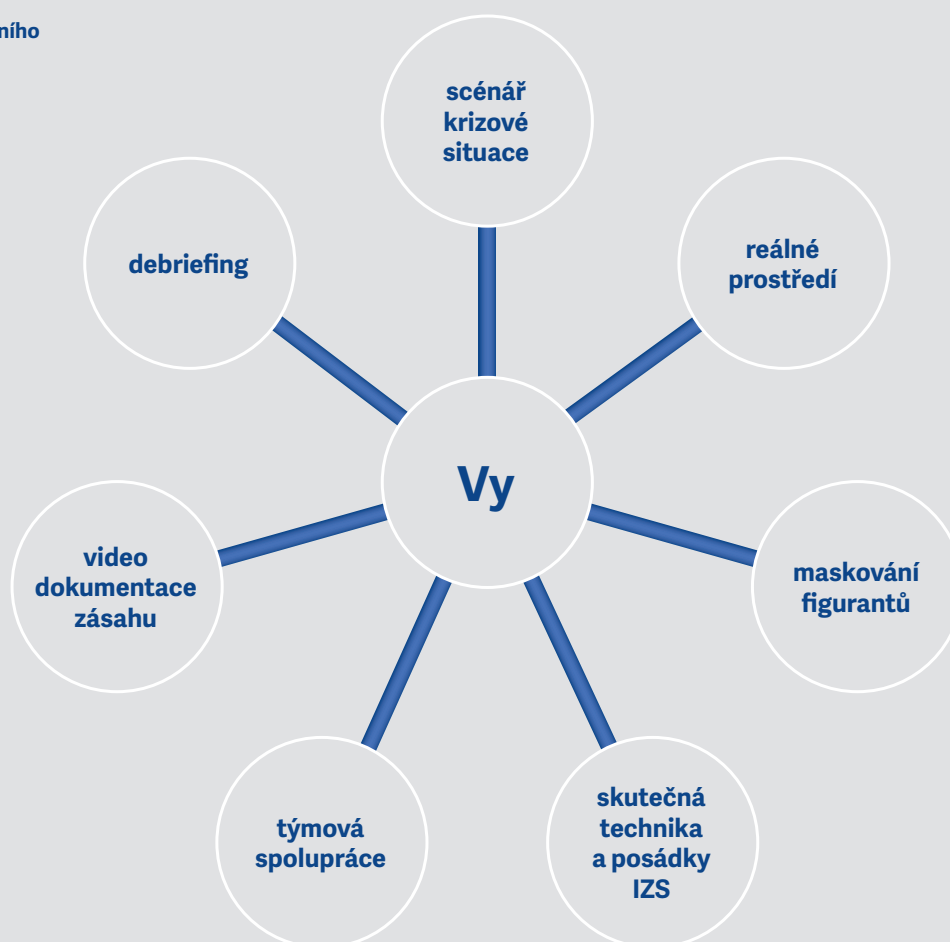
Druhá forma nácviků probíhá zásluhou Iniciativy Angels, která cílí naopak na domácí prostředí cvičících. Jedná se o zakomponování vozidla zdravotnické záchranné služby daného kraje, urgentního příjmu, týmu zobrazovacích metod a iktové jednotky do multidisciplinární simulace, která co nejdříve zobrazuje příjem pacienta. Příjem pacienta navíc probíhá v tom nejreálnějším prostředí, ve kterém je možno jej trénovat, tedy v mateřské nemocnici, za účasti reálných členů týmu a objektivních hodnotitelů, kteří jsou v roli očí a uší těch, kdo reálně trénují. V každé zemi nácvik probíhá podobně, co se však v rámci světa stále velmi liší, je způsob hodnocení, kdy velmi dobrou kombinací je dle mého mínění model ruský, český a ukrajinský – celá simulace je pak hodnocena pomocí sekvencí. První hodnocení provádí samotní hodnotitelé v místě simulace. Druhá část je realizována pomocí analýzy

OBR. 2
Jak trénink
probíhá





OBR. 3
Prvky terénního
výcviku



videozáznamu samotnými zúčastněnými. Třetí část je pak již více či méně analytická a obsahuje komplectaci obou faktorů hodnocení z mnoha proměnných. Kompletuje se zde subjektivní zpětná vazba všech zúčastněných, závěry diskuse i závěry každého ze zúčastněných.

Neméně podstatnou roli hrají také rozbor videozáznamů, které se během simulací pořídily. Jedná se o mravenčí práci, která však v kombinaci se stopkami přináší mnoha klinikám, oddělením i celým nemocnicím významně cenné poznatky, jež je následně po-

sunují mezi nejlepších světové „skokany“ z hlediska pokroku (Španělsko, Ukrajina, Rusko). Simulace jsou zde rozděleny v rámci průběhu i hodnocení, přičemž vše probíhá kompaktně. Obsahují přednemocniční fázi, která zahrnuje vyšetření pacienta a implementace lokálně užívaného protokolu (většinou FAST). Druhou částí je prenotifikace nemocnice. Třetí fází je nemocniční fáze příjmu pacienta. Následuje zpětná vazba a hodnocení pozorovatelů a odborníků. Poslední částí je vypořádání otázek a odpovědí, a to i v následné, druhotné fázi.



OBR. 4
Angels simulační
tréninky



Závěr

Simulace jsou v Česku velmi populární metodou edukace personálu všech článků řetězce, který se pacientům s iktem věnuje. Celkově absolvovalo alespoň jednu simulaci 23 nemocnic v počtu 33 simulací celkově. Více než 10 simulací bylo komplexních, tedy za účasti všech článků záchranného řetězce (ZZS, UP, CT, IC). Z celkového počtu cvičících bylo 9 nemocnic na simulačním výcviku v Brně a 17 nemocnic trénovalo lokálně ve spolupráci s Angels. Kombinaci brněnského simulačního centra i Angels lokálního nácviku zatím absolvovaly jenom 3 nemocnice.

Snahou celé edukační práce je přimět nemocnice, aby se nebály trénovat činnosti, které mnoha účastníkům připadají fádňí. Hlavním smyslem je ukázat, že simulace nikdy nemají za cíl dehonestovat současnou práci jednotlivých segmentů, ale

naopak jde o to, že objektivizace něčeho, co považujeme za běžné, je cenným nástrojem pro vlastní zlepšení.

Simulace tak v situacích zajišťování, příjmu i léčby pacienta s cévní mozkovou příhodou nabízí něco, co je v mnoha jiných lékařských oborech velmi obtížně uchopitelné a praktikovatelné. Pomocí relativně jednoduše světově stanovených proměnných umožní sledovat efektivitu svou, svých partnerů i ostatních nemocnic, záchronek, laborantů ad. A zcela bez rizika selhání, protože vlastní péči nezměníme hodnocením jiných, ale jen vlastní analýzou a přijetím či odmítnutím zjištěných faktů.

Poznámka autora: V Moravskoslezském kraji absolvovalo minimálně jeden simulační výcvik 5 ze 6 iktových center. Výsledkem byl vždy posun v rámci sledování časů DTN a DTG.

ZDROJE:

1. Zrození centra simulace CMP. *Angels Initiative*, 2019. Dostupné na: <https://cz.angels-initiative.com/angels-community/stories/birth-stroke-simulation-center>
2. Murakami H. *Sputnik, má láska*. Odeon, Praha, 2009.
3. Aldrich C. *Learning by doing: a comprehensive guide to simulations, computer games, and pedagogy in e-learning and other educational experiences*. Pfeiffer – John Wiley & Sons, San Francisco, 2003.
4. Humphreys P. *Extending ourselves: computational science, empiricism, and scientific method*. Oxford University Press, 2004.
5. Veselá P. Brněnský neurolog na špici výzkumu mozkové mrtvice. *FNUSA*, 2020. Dostupné na: <https://iweb3.fnusa.cz/brnensky-neurolog-na-spici-vyzkumu-mozkove-mrtvice-studii-na-ktere-se-podilel-zverejnil-jeden-z-nejprestiznejsich-casopisu>

Embolizační ischemické cévní mozkové příhody z neurčeného zdroje – ESUS: 2. část



doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D.

Komplexní cerebrovaskulární centrum,
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

V první části článku, která byla publikována v *CMP Journal* 2/2019, jsme se podrobně zabývali problematikou kryptogenních ischemických cévních mozkových příhod (iCMP) a současně jsme si představili koncept embolizačních iCMP z neurčeného zdroje – ESUS. V závěru první části byla shrnuta aktuální strategie sekundární prevence u pacientů s kryptogenní iCMP a byly také zmíněny dvě velké randomizované mezinárodní klinické studie, které měly za cíl srovnat účinnost a bezpečnost přímých antikoagulancií oproti kyselině acetylsalicylové (ASA) v prevenci recidivy iktu u pacientů s kryptogenní iCMP splňujících kritéria ESUS (1–2).

Koncem roku 2017 došlo k ukončení studie NAVIGATE ESUS (1) a v roce 2018 pak studie RE-SPECT ESUS (2). Koncem roku 2018 a v roce 2019 byly oficiálně publikovány hlavní výsledky obou studií následované uveřejněním výsledků několika subanalýz vybraných skupin pacientů. V následujícím textu vás seznámíme s výsledky obou studií a jejich významem pro klinickou praxi.

Studie NAVIGATE ESUS

Nejprve se budeme věnovat studii NAVIGATE ESUS, jejíž výsledky byly uveřejněny jako první. Bylo do ní zařazeno celkem 7213 pacientů ve 459 centrech v 31 zemích v období od prosince 2014 do září 2017 (3). Pacienti museli splnit kritéria ESUS a museli být starší 49 let, přičemž pacienti ve věku 50–59 let museli mít navíc jeden z vaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, diabetes, předchozí iCMP, kouření nebo srdeční selhání) (3). Pro vyloučení kardio-

embolizace bylo nutné minimálně 20 hodin trvající holterovské EKG monitorování a dále TTE (transthorakální echokardiogram) nebo TEE (transezofageální echokardiogram). V případě zjištění *foramen ovale patens* (PFO) mohli být zařazeni pouze pacienti, u kterých nebyl plánován jeho uzávěr. Mezi hlavní vylučovací kritéria patřily indikace a kontraindikace antikoagulační terapie a významné funkční následky po iktu (mRS \geq 4 při zařazení).

Pacienti byli randomizováni buď pro terapii rivaroxabanem (RVX, 15 mg 1× denně), nebo kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v dávce 100 mg denně. Primární účinnostní cíl byl definován jako první recidiva iktu (včetně ischemického, hemoragického a neurčeného) a systémové embolizace (SE). Primární bezpečnostní cíl byl definován jako jakékoliv závažné krvácení dle kritérií Mezinárodní společnosti pro krvácení a hemostázu (ISTH) (4).

Studie byla předčasně ukončena 5. října 2017 na základě výsledků druhé *interim* analýzy, která ukázala excesivní riziko krvácení u pacientů užívajících RVX při absenci snížení rizika recidivy iktu a současně při odhadované nízké pravděpodobnosti průkazu prospěchu RVX v případě plánovaného dokončení studie. V okamžiku ukončení studie byl medián sledování pacientů 11 měsíců (rozpětí 1–33 měsíců).

Recidiva iktu nebo SE se vyskytla u 172 pacientů na RVX (5,1 % ročně) a u 160 pacientů na ASA (4,1 % ročně) ($p = 0,52$) (viz **tab. 1 a graf 1**). Recidivu iCMP utrpělo 158 pacientů na RVX a 156 pacientů na ASA (**tab. 1**). Závažné krvácení utrpělo 62 pacientů na RVX (1,8 % ročně) a 23 pacientů na ASA (0,7 % ročně)

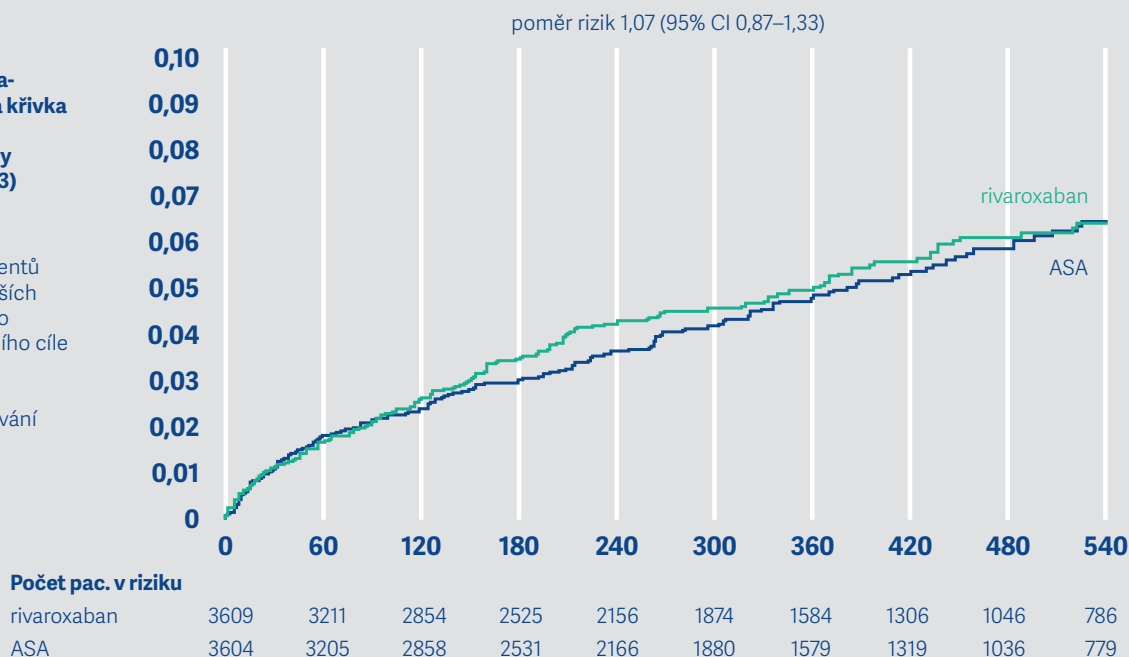


TAB. 1
Vybrané hlavní
výsledky studie
NAVIGATE
ESUS (3)

Výsledek	RVX	ASA	p
Primární <i>outcome</i> (n, %)	172 (5,1)	160 (4,8)	0,52
Recidiva iCMP (n, %)	158 (4,7)	156 (4,7)	neuveдено
Hemoragická CMP (n, %)	13 (0,4)	2 (0,1)	neuveдено
Závažné krvácení dle ISTH (n, %)	62 (1,8)	23 (0,7)	< 0,001
Život ohrožující a fatální krvácení (n, %)	35 (1,0)	15 (0,4)	0,004
Symptomatické intrakraniální krvácení (n, %)	20 (0,6)	5 (0,1)	0,003
Intracerebrální krvácení (n, %)	12 (0,3)	3 (0,1)	0,02

GRAF 1
Kaplanova-
-Meierova křivka
pro dobu
do recidivy
CMP/SE (3)

- ↑ **OSA Y**
Podíl pacientů
dosáhnuvších
primárního
účinnostního cíle
- **OSA X**
Dny sledování



($p < 0,001$) (viz graf 2). Také počet život ohrožujících, fatálních krvácení a mozkových krvácení byl významně vyšší ve skupině pacientů užívajících RVX (viz tab. 1).

Hlavní výsledky studie NAVIGATE ESUS neprokázaly prospěch RVX v dávce 15 mg denně vůči ASA 100 mg denně v sekundární prevenci CMP a SE u pacientů s ESUS. Pacienti užívající RVX významně

častěji utrpěli závažné krvácení včetně život ohrožujícího, fatálního a intrakraniálního ve srovnání s ASA. Z těchto důvodů byla také studie předčasně ukončena (3).

První subanalýza studie NAVIGATE ESUS byla uveřejněna ještě v roce 2018 a týkala se pacientů s diagnostikovaným PFO při zařazení do studie. PFO bylo zaznamenáno celkem u 7,4 % pacientů, přičemž



nebyl zjištěn významný rozdíl v počtu recidiv iktu mezi pacienty s PFO a bez PFO a současně v počtu recidiv iCMP mezi pacienty s PFO na ASA nebo RVX (5).

V roce 2019 byla publikována subanalýza pacientů s aterosklerotickými (AS) pláty v karotickém řečišti a s nevýznamnými stenózami (do 50 %) (6). Analyzováno bylo celkem 2905 (40 %) pacientů s AS pláty a 490 (11 %) pacientů se stenózami karotid. V obou analyzovaných podskupinách nebyl signifikantní rozdíl v počtu recidiv iCMP. U pacientů s AS pláty, kteří užívali RVX, byl významně vyšší počet závažných krvácení. Pacienti s AS pláty měli častěji plát přítomný ve stejném povodí jako kvalifikující iCMP ve srovnání s druhostranným karotickým řečištěm. Současně byl pozorován silný trend častějších recidiv iCMP u pacientů s AS pláty ve srovnání s pacienty bez dokumentované AS. Tyto výsledky podporují předpokládaný význam nestenozujících AS plátů v etiologii ESUS (6).

Další subanalýza se zaměřila na pacienty, kteří při zařazení do studie podstoupili TEE. Jednalo se o 1382 (19 %) pacientů. 29 % z nich mělo detekovány

AS změny ascendentní aorty a aortálního oblouku (AAA) a 8 % tzv. komplexní AAA (AS pláty ≥ 4 mm, ulcerace AS plátů nebo mobilní tromby) (5). Ačkoliv pacienti s AAA byli významně starší a měli častěji diabetes mellitus (DM), nebyl zjištěn rozdíl v ročním počtu recidiv iCMP mezi pacienty s komplexním AAA, AAA a bez přítomnosti AAA (7,2 vs. 4,2 %, resp. 5,6 %) (7).

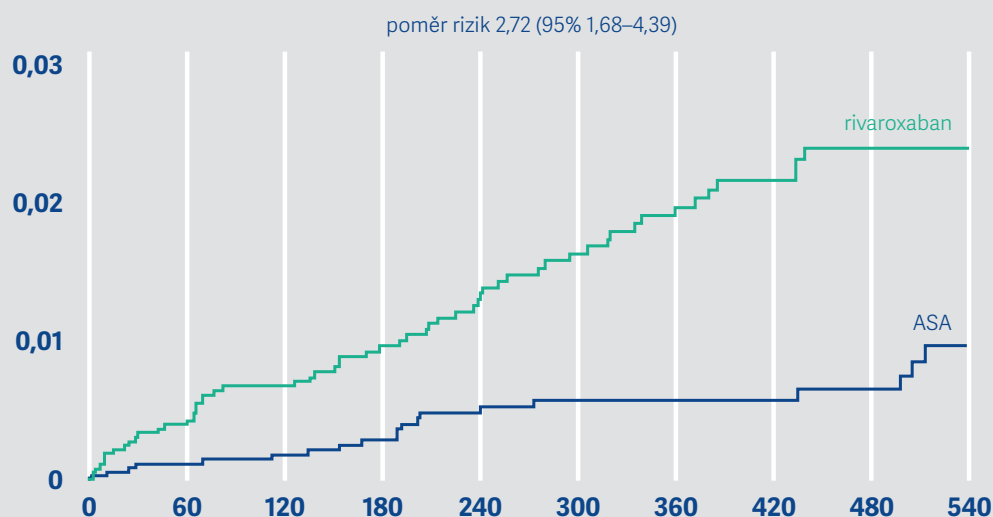
V dosud poslední publikované práci, která se týkala výsledků studie NAVIGATE ESUS, byly identifikovány nezávislé prediktory recidivy iCMP nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA) u pacientů s ESUS: předchozí iCMP/TIA před kvalifikující příhodou, kouření, věk, DM, vícečetné akutní ischemické změny na zobrazení, předchozí užívání ASA a délka intervalu od iktu k zařazení do studie (8).

Studie RE-SPECT ESUS

Do studie RE-SPECT ESUS bylo zařazeno celkem 5390 pacientů v 564 centrech ve 42 zemích během období od prosince 2014 do ledna 2018 (9). Pacienti splňující kritéria ESUS byli zařazováni do 3 měsíců

GRAF 2
Kaplanova-
Meierova křivka
pro dobu
do závažného
krvácení (3)

- OSA Y**
 Podíl pacientů se závažným krvácením
- OSA X**
 Dny sledování



Počet pac. v riziku

rivaroxaban	3609	3249	2906	2582	2206	1911	1615	1342	1071	807
ASA	3604	3254	2918	2597	2231	1939	1637	1371	1083	822



po kvalifikujícím iktu nebo do 6 měsíců po iktu, pokud jim bylo 60 a více let a současně měli alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: lehké až středně těžké levostranné srdeční selhání, DM, arteriální hypertenze vyžadující medikamentózní terapii, PFO neplánované k uzávěru, předchozí iCMP/TIA nebo skóre $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$. Rovněž pacienti ve věku 18–59 let museli mít při zařazení do studie minimálně jeden z výše uvedených rizikových faktorů. Mezi hlavní vylučující kritéria při zařazení patřily indikace a kontraindikace antikoagulační terapie, významné funkční následky po iktu ($mRS \geq 4$ při zařazení) a závažné renální selhání s hodnotou clearance kreatininu ($CrCl$) < 30 ml/min.

Pacienti byli randomizováni buď pro léčbu dabigatranem (DB) 2×150 mg denně (u pacientů nad 75 let anebo s $CrCl$ od 30 do 50 ml/min 2×110 mg DB denně), nebo pro léčbu ASA 100 mg $1 \times$ denně. Pacienti s ischemickou chorobou srdeční, kteří byli randomizováni pro DB, mohli užívat současně i ASA. Primární účinnostní cíl byl definován jako recidiva iktu (včetně ischemického, hemoragického a neurčeného). Jedním z definovaných sekundárních cílů

byla recidiva iCMP a invalidizující iCMP ($mRS \geq 4$). Primární bezpečnostní cíl byl definován jako jakékoliv závažné krvácení dle kritérií Mezinárodní společnosti pro krvácení a hemostázu (ISTH) (4). Studie byla ukončena dle plánu a medián sledování v rámci studie činil 19 měsíců. Základní demografické a klinické charakteristiky zařazených pacientů jsou uvedeny v **tab. 2**.

Recidiva iktu se vyskytla celkem u 177 (6,6 %) pacientů na DB a u 207 (7,7 %) pacientů užívajících ASA během sledovaného období a při ročním výskytu recidivy iktu 4,1 oproti 4,8 % ($p = 0,10$) (**viz graf 3**). Sekundární účinnostní cíle jsou uvedeny v **tab. 3**. Pacienti užívající DB utrpěli významně méně invalidizujících iCMP oproti pacientům na ASA (25 vs. 42; $p = 0,04$) (**tab. 3**). Hemoragická CMP se vyskytla u 6 (0,2 %) pacientů na DB a u 7 (0,3 %) na ASA.

Závažné krvácení postihlo 77 (2,9 %) pacientů na DB (ročně 1,7 %) a 64 (2,4 %) pacientů na ASA (ročně 1,4 %) ($p = 0,30$) (**viz graf 4 a tab. 4**). Nebyl zjištěn rozdíl v počtu intrakraniálních krvácení mezi pacienty na DB (32; 0,7 %) a na ASA (32; 0,7 %) ($p = 0,94$) (**viz tab. 4**).

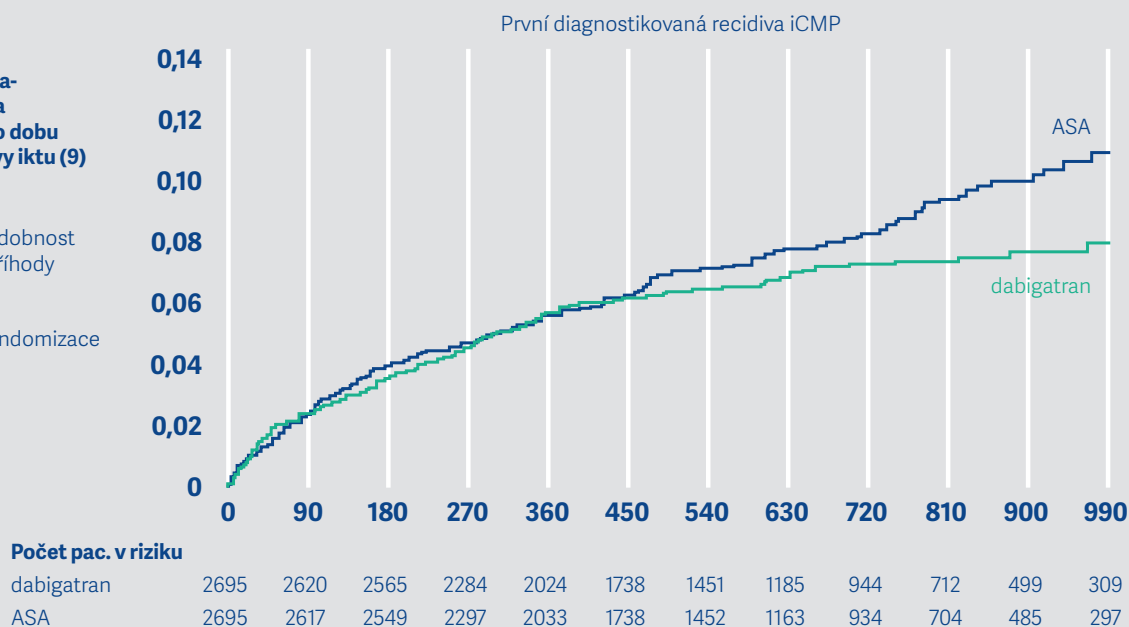
TAB. 2
Základní demografické a klinické charakteristiky pacientů zařazených do studie RE-SPECT ESUS (9)

Charakteristika	Dabigatran	ASA
N	2695	2695
Věk (roky \pm SD)	64,5 \pm 11	63,9 \pm 11
Čas od kvalifikujícího iktu do zařazení (dny)	46	43
Hypertenze (n, %)	1996 (74)	1985 (74)
Diabetes mellitus (n, %)	585 (22)	639 (24)
PFO (n, %)	319 (12)	361 (13)
Ischemická choroba srdeční (n, %)	301 (11)	276 (10)
Hyperlipidémie (n, %)	1533 (57)	1510 (56)
CHA_2DS_2-VASc :		
2–3	836 (31)	840 (31)
4	743 (28)	779 (29)
≥ 5 a více	1116 (41)	1076 (40)



GRAF 3
 Kaplanova-
 -Meierova
 křivka pro dobu
 do recidivy iktu (9)

- ↑ **OSA Y**
Pravděpodobnost výskytu příhody
- **OSA X**
Dny od randomizace



TAB. 3
 Sekundární
 účinnostní
 výsledky studie
 RE-SPECT
 ESUS (9)

Výsledek	Dabigatran	ASA	p
Ischemická CMP (n, %)	172 (4,0)	203 (4,7)	0,09
Invalidizující iCMP (n, %)	25 (0,6)	42 (0,9)	0,04
Kompozit nefatální CMP, IM a KV smrti (n, %)	207 (4,8)	232 (5,4)	0,19
Úmrtí (všechny příčiny, n, %)	56 (1,2)	58 (1,3)	0,81

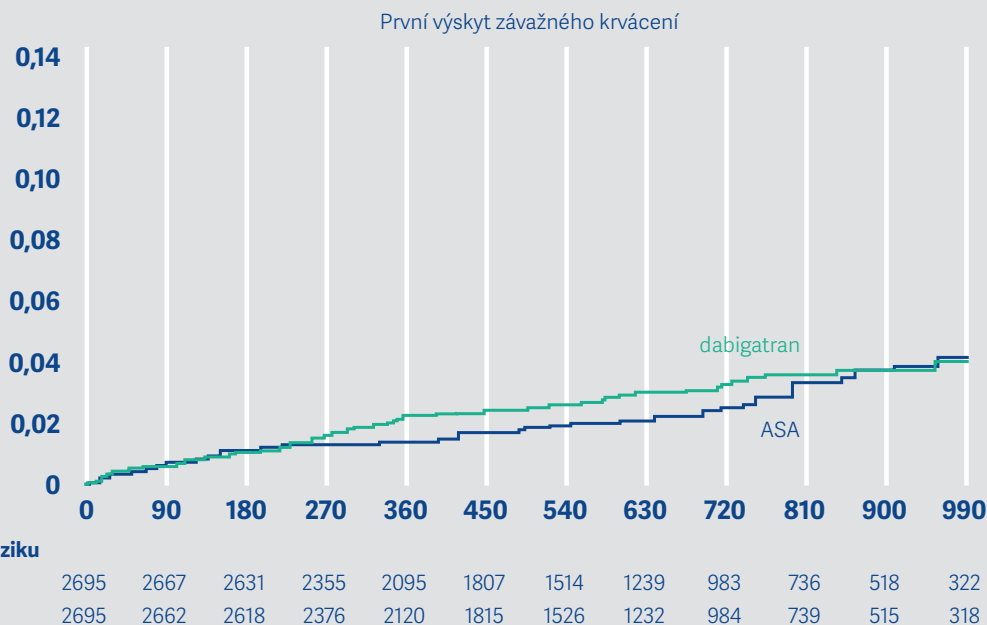
TAB. 4
 Bezpečností
 výsledky studie
 RE-SPECT
 ESUS (9)

Výsledek	Dabigatran	ASA	p
Závažné krvácení (n, %)	77 (1,7)	64 (1,4)	0,30
Intrakraniální krvácení (n, %)	32 (0,7)	32 (0,7)	0,94
Gastrointestinální krvácení (n, %)	27 (0,6)	22 (0,5)	0,49
Život ohrožující krvácení (n, %)	38 (0,8)	45 (1,0)	0,40
Fatální krvácení (n, %)	0	3 (0,1)	N/A
Závažné nebo klinicky relevantní krvácení (n, %)	145 (3,3)	101 (2,3)	< 0,01

**GRAF 4**
Kaplanova-
-Meierova křivka
pro dobu
do závažného
krvácení (9)

↑ **OSA Y**
Pravděpodobnost
příhody

→ **OSA X**
Dny od randomizace



Počet recidiv iktu se nelišil také ve skupině pacientů s diagnostikovaným PFO: 16 (5,0 %) pacientů na DB a 19 (5,3 %) na ASA (9).

Recentně publikovaná subanalýza pacientů ve věku > 75 let a pacientů s renálním selháním ve studii RE-SPECT ESUS ukázala, že ti, kteří užívali dávku DB 2× 110 mg, měli významně méně recidiv iktu ve srovnání s pacienty na ASA (7,4 vs. 13 %; $p = 0,01$) (10). Z celkem 611 pacientů randomizovaných pro dávku DB 2× 110 mg denně bylo 88,2 % starších 75 let a 34,9 % mělo CrCl < 50 ml/min. U většiny pacientů (63,5 %) byl důvodem nižší dávky jejich věk. Recidivu iktu utrpělo 10,0 % pacientů ve věku ≥ 75 let (6,4 % mladších 75 let) a 13,3 % s renálním selháním (6,6 % s normálními renálními funkcemi) (viz graf 5).

Závažné krvácení utrpělo 3,9 % pacientů užívajících DB v dávce 2× 110 mg oproti 4,8 % na ASA ($p = 0,02$) a významně méně osob ve věku ≥ 75 let na DB ve srovnání s ASA (3,6 vs. 5,2 %; $p = 0,02$) (viz graf 6).

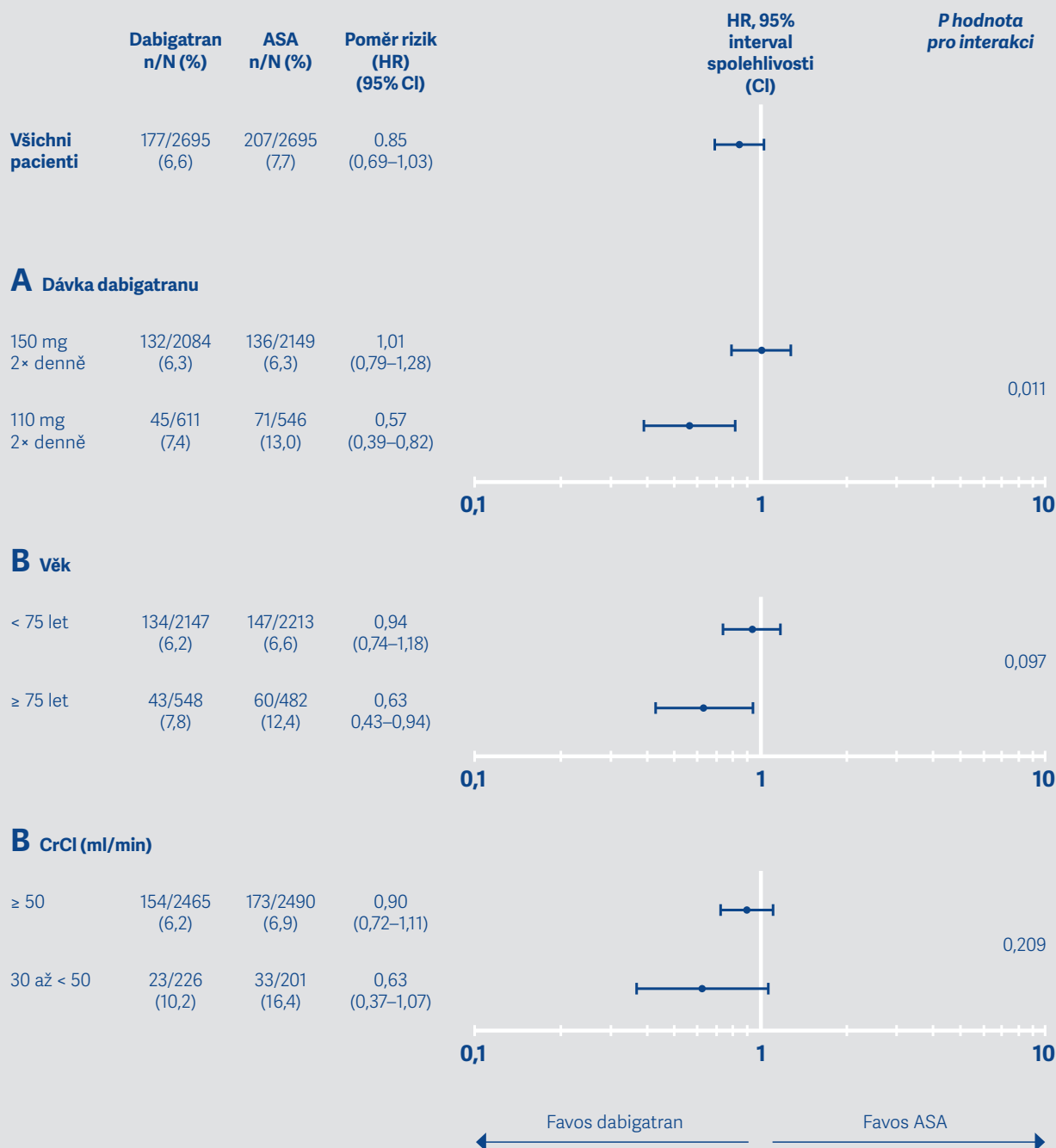
Hlavní výsledky studie RE-SPECT ESUS sice neprokázaly superioritu DB vůči ASA v sekundární prevenci iktu u pacientů s ESUS (9), nicméně vedlejší výsledky a výsledky subanalýz ukázaly signifikantní redukci počtu invalidizujících recidiv iktu u těch, kteří užívali DB, a dále signifikantní redukci počtu recidiv iktu u pacientů užívajících dávku DB 2× 110 mg denně a u nemocných na DB ve věku ≥ 75 let (9). Výsledky studie RE-SPECT současně potvrdily vysokou bezpečnost DB v sekundární prevenci ischemické CMP; počet závažných krvácení u pacientů užívajících DB se nelišil od těch, kteří užívali ASA (9). Navíc v případech dávky DB 2× 110 mg byl počet závažných krvácení významně nižší oproti ASA (10).

Shrnutí výsledků studií ESUS pro klinickou praxi

Výsledky obou studií neprokázaly prospěch antikoagulační terapie v sekundární prevenci ischemické CMP typu ESUS. Inicivace a design obou studií totiž vycházejí z teoretického předpokladu, že většina



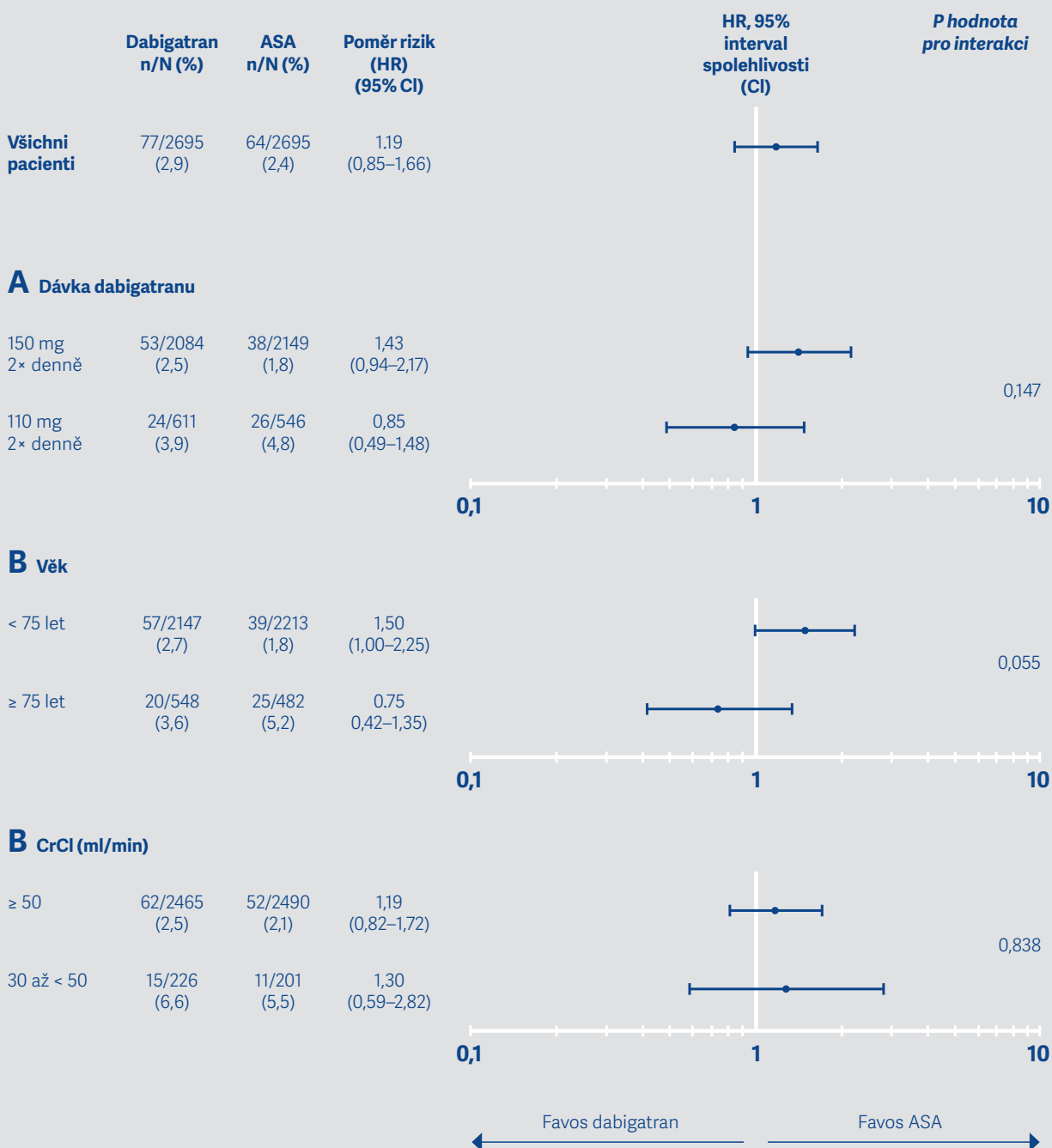
GRAF 5
Recidiva iktu ve studii RE-SPECT ESUS: srovnání podskupin pacientů podle dávky DB, věku a CrCl (10)





GRAF 6

Závažné krvácení ve studii RE-SPECT ESUS: srovnání podskupin pacientů podle dávky DB, věku a CrCl (10)





ESUS je způsobena nezjištěnou paroxysmální fibrilací síní (FS). V současné době je obecně akceptováno, že paroxysmální FS je příčinou iktu spíše u starších pacientů. U ostatních, zvláště mladších osob se jedná častěji o embolizaci z AS plátů v karotických tepnách nebo z AAA. To potvrzuje i subanalýza studie RE-SPECT ESUS, která prokázala prospěch z antikoagulační terapie u pacientů s ESUS starších 75 let (10).

Důležitou informací pro klinickou praxi představuje fakt, že DB nezvyšuje riziko závažného krvácení ve srovnání s ASA v sekundární prevenci ischemické CMP. V případě dávky DB 2× 110 mg denně se dokonce významně snižuje riziko závažného krvácení ve srovnání s ASA. Tento poznatek

má velký praktický význam při rozhodování o nasazení antikoagulační terapie v sekundární prevenci u starších pacientů s FS. U nich totiž velmi často panuje obava ze závažných krvácivých komplikací v souvislosti s antikoagulační terapií, a proto je v těchto případech poněkud alibisticky indikovaná antiagregační terapie. Výsledky subanalýzy studie RE-SPECT ESUS však ukázaly, že antikoagulační terapie DB v dávce 2× 110 mg je významně bezpečnější než podávání ASA (10).

Výsledky obou studií také nastartovaly širokou odbornou diskusi o změně konceptu ESUS. Současně započaly přípravy nových klinických studií, které se více zaměří na specifickou podskupinu pacientů s nedetekovanou FS jako příčinou ESUS.

LITERATURA:

- Hart RG, Sharma M, Mundl H et al. Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: design of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur Stroke J* 2016; 1: 146–154, doi: 10.1177/2396987316663049.
- Diener HC, Easton JD, Granger CB et al. Design of randomized, double-blind, evaluation in secondary stroke prevention comparing the efficacy and safety of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with embolic stroke of undetermined source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke* 2015; 10(8): 1309–1312, doi: 10.1111/ijs.12630.
- Hart RG, Sharma M, Mundl H et al. for the NAVIGATE ESUS investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018; 378: 2191–2201, doi: 10.1056/NEJMoa1802686.
- Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692–694, doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
- Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P et al. Rivaroxaban or Aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source. A prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol* 2018; 17(12): 1053–1060, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30319-3.
- Ntaios G, Swaminathan B, Berkowitz SD et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus aspirin in embolic stroke of undetermined source and carotid atherosclerosis. *Stroke* 2019; 50: 2477–2485, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025168.
- Ntaios G, Pearce LA, Meseguer E et al. Aortic arch atherosclerosis in patients with embolic stroke of undetermined source: an exploratory analysis of the NAVIGATE ESUS trial. *Stroke* 2019; 50: 3184–3190, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025813.
- Hart RG, Veltkamp R, Sheridan P et al. Predictors of recurrent ischemic stroke in patients with embolic strokes of undetermined source and effects of rivaroxaban versus aspirin according to risk status: the NAVIGATE ESUS trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28(8): 2273–2279, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.014.
- Diener HC, Sacco R, Easton JD et al.; the RESPECT ESUS investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019; 380: 1906–1917, doi: 10.1056/NEJMoa1813959.
- Diener HC, Sacco R, Easton JD et al. Antithrombotic treatment of embolic stroke of undetermined source RE-SPECT ESUS elderly and renally impaired subgroups. *Stroke* 2020; 51: 1758–1765, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028643.

Intrakraniální flebotrombózy – vzácná příčina CMP



doc. MUDr. Dagmar Krajičková, CSc.¹,
prof. MUDr. Antonín Krajina, CSc.²

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

²Komplexní cerebrovaskulární centrum, Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

EPIDEMIOLOGIE

Nezánětlivé trombózy mozkových žil a splavů (CVST – *cerebral venous sinus thrombosis*), které jsou ve vyspělých zemích příčinou asi 0,5 % cévních mozkových příhod (1), je nutno odlišit od zánětlivých tromboflebitid s významně horší prognózou (2), jež se vyskytují téměř výhradně v méně rozvinutých zemích světa. V Evropě a Austrálii je roční incidence CVST odhadována na 0,5–1,32/100 000 (3, 4). Ve skutečnosti je pravděpodobně vyšší, protože CVST mohou probíhat i asymptomaticky, jak potvrzují náhodná zjištění při vyšetření magnetickou rezonancí (MRI), nebo nejsou správně diagnostikovány pro velkou variabilitu klinických příznaků.

Incidence onemocnění se může geograficky značně lišit. Zatímco údaje z Evropy a jiných vyspělých států jsou známé, velké soubory nemocných s CVST publikované z Indie, Středního východu a Latinské Ameriky naznačují častější postižení; přesná data o incidenci vycházející z populačních studií v méně rozvinutých zemích však chybějí (5–7). Výskyt mohou ovlivňovat lokální rozdíly z hlediska životního prostředí (klíma, nadmořská výška, vlhkost vzduchu) i rozdíly kulturní (kvalita porodní péče, nedostatek antibiotik), studován je rovněž možný podíl genetických rozdílů (8–11).

Analýza dosud největšího souboru 624 pacientů s CVST v *International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis* (ISCVT) publikovaná v roce 2004 potvrdila, že onemocnění postihuje mnohem častěji ženy (75 %) a mladé osoby (80 % ve věku pod 50 let) (12). K podobnému zjištění dospěla i populač-

ní nizozemská studie z roku 2012, v jejímž souboru 9270 osob byla incidence CVST 1,32/100 000, zatímco u žen ve věku 31–50 let 2,78/100 000 (3).

ETIOLOGIE

Existuje mnoho příčin a predisponujících situací, které mohou k CVST vést. U mladých žen jsou to nejčastěji získané trombofilní stavy související s hormonální antikoncepcí (HAK) – 54–71 % (12–15), méně často s hormonální substitucí (HRT) v období klimakteria – asi 5 % všech CVST (16). Předpokládaným mechanismem je zvýšení rezistence na aktivovaný protein C a snížení hladiny proteinu S (17). Riziko na straně ženy zvyšuje vyšší věk, obezita, arteriální hypertenze a kouření.

Za další rizikový faktor byla dosud považována gravidita, recentní studie však tento předpoklad nepotvrdila (poměr šancí [OR] 1,2; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,6–2,3), nicméně prokázala zvýšené riziko v období puerperia, zejména v prvních 6 týdnech (OR 10,6; 95% CI 5,6–20,0) (18). Vrozené trombofilní stavy se podílejí na vzniku CVST ve vyspělých zemích maximálně 18–25 %, v našem souboru 51 pacientů s CVST jsme je identifikovali u 29,4 %, všechny v heterozygotní formě (19). Nejčastěji se jedná o leidskou mutaci faktoru V, mutaci G20210A faktoru II a mutaci V617F kinázy JAK2. Zatímco u uživatelék HAK byl poměr šancí pro riziko CVST 5,59 (95 % CI 3,95–7,91), kombinace s leidskou mutací nebo protrombinovou mutací je zvýšila na 30 a 79,3 (13).

CVST může provázet hematologická onemocnění (myeloproliferativní syndrom, anémii, lymfomy),



kranio cerebrální traumata, nádory mozku, pozorována byla u některých endokrinopatií (tyreotoxikózy, Cushingova syndromu) (20, 21). U starších osob souvisejí častěji s nádorovým onemocněním (22) nebo s dehydratací. U 12–20 % případů zůstane etiologie neobjasněna. V méně vyvinutých zemích s nižší hygienickou úrovní a s menší dostupností zdravotnické péče až 18 % tvoří infekční zánětlivé tromboflebitidy (2, 7).

KLINICKÉ A RADIOLOGICKÉ PROJEVY

Klinický obraz je extrémně variabilní s akutním, subakutním i chronickým průběhem. Různé kombinace současného postižení mozkových splavů, kortikálních i hlubokých mozkových žil jsou důvodem, proč klinický obraz CVT postrádá „topografické vzorce“, tak charakteristické pro arteriální okluze.

Nejčastější (75 %) jsou jakékoliv deficitární nebo iritační ložiskové příznaky – hemiparézy, fatické poruchy, hemianopsie, mnestické poruchy a/nebo konvulzivní projevy (až ve 40 % případů), které mohou být i tranzitorní. Jejich asociace s bolestí hlavy a zhoršenou úrovní vědomí by měla vést k podezření na CVST. Motorické příznaky mohou být i oboustranné (paraparéza), zejména při trombóze *sinus sagittalis superior* (SSS) nebo obecně u bihemisferálních žilních infarktů.

Druhou nejčastější klinickou manifestací je izolovaný syndrom nitrolební hypertenze (HN), častý (45 %) zejména u izolované trombózy laterálního splavu (LS = *sinus transversus* [ST] + *sinus sigmoides* [SS]), s malou pravděpodobností vývoje žilního infarktu (23) a epileptických projevů (3 %) (24). Typická je pro něj progredující cefalea, edém optického nervu a léze III. či VI. mozkového nervu. Obecně epileptické projevy v akutní fázi postihují až 40 % nemocných, reziduálním epileptickým syndromem trpí 10–30 % z nich (12).

S největším rizikem pozdní či špatné diagnózy jsou spojeny projevy subakutní difúzní encefalopatie, bez jasného fokálního nálezu či syndromu HN. Existuje však i zcela asymptomatická alternativa. U starších osob jsou projevy izolované intrakraniální hypertenze vzácné (8 % vs. 24 % u mladších), ale běžně můžeme pozorovat různé změny mentálního stavu a poruchy vigility (43 % vs. 20 % u mladších) (22). Průměrná doba od vzniku potíží k přijetí do nemocnice činí 4 dny a asi 14 % nemocných při přijetí má různě hlubokou poruchu vědomí (12).

Nejčastěji jsou postiženy SSS u 62–80 % a LS u 38–86 % případů. 16 % pacientů má trombózu hlubokého žilního systému (v. *cerebri interna*, v. *magna*, *sinus rectus*), která vede k závažným thalamickým (často oboustranným) nebo v bazálních gangliích lokalizovaným infarktům. V 75 % případů trombóza

postihuje více splavů současně, nejčastěji se jedná o kombinaci postižení SSS a LS (12). Izolované postižení SSS se vyskytuje v méně než 30 % a LS v 10–32 % případů (15, 24).

Zprávy referující o vztahu mezi rozsahem CVST a vývojem tkáňové léze jsou rozporné (25, 26). Výsledkem kongesce v žilním systému je žilní infarkt, někdy hemoragický – u 34–46 %

nemocných (12, 19, 26). Bývá provázen ložiskovými příznaky a vzniká častěji při větším rozsahu trombózy, současném postižení hlubokého žilního systému („konečné“ žíly) a/nebo rychlém vývoji CVST, protože se nestačí otevřít kolaterály, které mozek do jisté míry chrání před kongescí v žilním systému. Kromě hlubokých žil nese vyšší riziko tkáňové léze také postižení pravého LS, zřejmě pro zvýšení žilní kongesce při časté hypoplazii druhostranného splavu (12). Intrakraniálním krvácením (ICH), které je obvykle provázeno závažnějším klinickým projevem na počátku, bývá postižena asi 1/3 nemocných s CVST (19, 27). Většinou se jedná o malá parenchymová krvácení obklopená normální tkání nebo hypodenzní

Vrozené trombofilní stavy se podílejí na vzniku CVST ve vyspělých zemích maximálně 18–25 %.



zónou různého rozsahu. Subdurální hematom nebo subarachnoidální krvácení jsou vzácná.

DIAGNOSTIKA

Za spolehlivou diagnostickou metodu při podezření na CVST je považována venografie metodou magnetické rezonance (MRV) i výpočetní tomografie (CTV) (28). Předností MRV je lepší zobrazení kortikálních a hlubokých žil a časná detekce tkáňových změn (edém, žilní infarkt, krvácení) (29). Někdy je problémem spolehlivé odlišení hypoplastického sinu a diagnostika izolované trombózy kortikální žíly (30). V dnešní době je katetrizační, respektive digitální subtrakční angiografie (DSA) z diagnostických důvodů indikována pouze ve sporných případech.

Vyšetření trombofilních stavů je indikované k rozhodnutí o délce antikoagulační léčby v prevenci recidivy CVST.

U starších nemocných s absencí anamnézy a rizikových faktorů žilního tromboembolismu (VTE) a bez hormonální terapie je vhodný onkologický screening.

TERAPIE

Terapie akutní fáze

Antikoagulační, endovaskulární a chirurgická léčba

V současné době se léčba CVST opírá o všeobecný konsensus, protože definitivní důkaz nejlepší léčby, který by vycházel z výsledků randomizovaných studií, chybí.

Standardní léčbou zůstávají antikoagulantia, která mají zabránit další progresi trombu, a tím i zhoršení klinického stavu, nedokážou však rozpustit již existující trombotickou okluzi (15, 31, 32).

Poslední evropská doporučení preferují v akutní fázi nízkomolekulární heparin (LMWH) před nefrakcionovaným heparinem (11, 28).

Stran endovaskulární léčby neformulují jasné stanovisko, pouze doporučují neaplikovat ji u pacientů s malou pravděpodobností špatného výsledku (28). Endovaskulární léčba by měla být zvažována u nemocných, kteří jsou od počátku v těžkém stavu nebo jejichž klinický stav se navzdory antikoagulační léčbě progresivně zhoršuje, kontraindikací není (stejně jako u antikoagulační léčby) ani přítomnost hemoragických žilních infarktů (28, 33, 34).

Historicky starší endovaskulární léčbou je lokální farmakologická trombolýza (IST – *intrasinus thrombolysis*) (35). Ta je realizována prostřednictvím katétru zavedeného cestou *v. femoralis* (eventuálně *v. jugularis interna*) přímo do místa trombózy s lokálním podáním tkáňového aktivátoru plazminogenu (rt-PA) při současné snaze mechanicky narušit povrch trombu ke zvýšení efektu rt-PA (36, 37). Trvání infuze a dávka rt-PA (nejčastěji 0,5–1 mg/hodinu) závisí na stáří trombu, jeho rozsahu, rychlosti poklesu fibrinogenu, efektu mechanického rozrušení nebo odstranění

trombu a vývoji klinického stavu. Obvyklé trvání infuze je do 48 hodin, zároveň je nutná celková heparinizace s 2× delším aktivovaným parciálním tromboplastinovým časem (APTT) (34). Větší krvácení včetně ICH jako komplikace IST jsou referovány u 9,8–10,7 % léčených pacientů, 3,0–7,6 % bylo symptomatických (38, 39).

V 90. letech 20. století začala být k léčbě CVST používána mechanická trombektomie (MT) (40, 41). MT poskytuje ve srovnání s IST větší šanci na rekanalizaci, a pokud je použita bez IST, je zde předpoklad nižšího rizika krvácivé komplikace. Používáno bylo nejrůznější instrumentarium, přičemž každé má své specifické limity; v současné době jsou nejčastěji užívány stent-retrievery (42, 43). Skutečnost, že MT zvyšuje

Endovaskulární léčba by měla být zvažována u nemocných, kteří jsou od počátku v těžkém stavu nebo jejichž klinický stav se navzdory antikoagulační léčbě progresivně zhoršuje.



šanci na dobrý výsledek, byla potvrzena analýzou dosud největšího publikovaného souboru 235 nemocných pocházejících ze 17 observačních studií, u nichž byla MT indikovaná pro nepříznivý vývoj CVST. Současnou IST mělo 87,6 % pacientů, 40,2 % mělo při zahájení léčby projevy významné encefalopatie nebo byli komatózní. Navzdory tomu 76 % pacientů dosáhlo dobrého výsledku (mRS 0–2), 14,3 % zemřelo (44). V roce 2019 byla publikována studie zahrnující 82 pacientů z 28 observačních studií, která srovnávala efekt a bezpečnost MT s intraoperační IST oproti MT s kontinuální IST. Rekanalizace byla dokumentována u 100 % pacientů (ve 41 % případů byla kompletní), pouze 4 % měla postoperačně ICH, 82 % dosáhlo dobrého klinického výsledku. Signifikantní rozdíl mezi oběma endovaskulárními metodami nebyl zjištěn (45).

U nejtěžších případů CVST s rozsáhlými edematózními změnami nebo velkou ICH může být život zachraňujícím výkonem dekompresivní kraniektomie (DC). V dosud největším publikovaném souboru 58 nemocných léčených DC byl průměrný objem tkáňového poškození $114,7 \pm 17,7$ ml, přesto při hodnocení za 6 měsíců 56,9 % pacientů dosáhlo dobrého výsledku, 14 % zemřelo. Prediktory špatného výsledku byly ICH ($p = 0,026$) a trombóza hlubokého žilního systému ($p = 0,026$) (46).

Prevence a léčba časných komplikací

Epileptické projevy

Profylaktické podávání antikonvulziv během akutní fáze CVST se nejeví jako prospěšné (47). Racionální je zahájit antikonvulzivní terapii ihned – již po prvním epileptickém projevu – z obavy z anoxického poškození (48). Pravděpodobnost vývoje sekundárního epileptického syndromu je vyšší u pacientů se supratentoriální lézí (24).

Hydrocefalus

Trombóza SSS a LS svým významným podílem na absorpci likvoru může vést k vývoji komunikujícího hydrocefalu (u 6,6 %) (49). Méně častou komplikací je obstrukční hydrocefalus, pro který je riziková

trombóza hlubokého žilního systému. K jeho ovlivnění je možné provést ventrikulostomii, při jeho perzistenci ventrikuloperitoneální zkrat.

Izolovaná intrakraniální hypertenze

Zkoušeny jsou opakované lumbální punkce, v rezistentních případech zavedení lumboperitoneálního zkratu, někdy je podáván acetazolamid jako slabé diuretikum, které by mělo snížit produkci likvoru. Ve snaze zachránit funkci optického nervu při progredujícím edému papily a zhoršující se zrakové ostrosti se zkouší fenestrace optického nervu.

Dlouhodobá léčba a pozdní komplikace

Dle posledních evropských doporučení pro léčbu CVST by měla následná léčba warfarinem u pacientů, kteří nemají zvýšené riziko žilního tromboembolismu, trvat 3–12 měsíců (28). V praxi se postupuje analogicky jako u extrakraniální VTE: warfarinizace 3–6 měsíců u provokované CVST (např. u uživatelky HAK, HRT), 6–12 měsíců u neprovokované CVST a v případě identifikace vrozeného trombofilního stavu či recidivy CVST doživotně. Nová perorální antikoagulantia (NOACs) nejsou t. č. pro léčbu CVST doporučena (28). V dalším životě pro všechny nemocné platí nutnost zajištění rizikových situací LMWH a pro ženy doživotní zákaz HAK a HRT.

Durální arteriovenózní fistuly

Pokud se u pacienta s anamnézou prodělané intrakraniální flebotrombózy nově objeví ušní šelest, může značit vývoj durální arteriovenózní fistuly (DAVF). Ty se mohou manifestovat měsíce i roky po CVST nejčastěji LS, SSS nebo kavernózního splavu. Přesnou incidenci této vzácné komplikace neznáme, protože chybí soubor pacientů, kteří by byli dlouhodobě angiograficky sledováni.

Léčebným výkonem je endovaskulární – transvenózní a transarteriální – embolizace DAVF. Jejím cílem je zmenšit přítoky, navodit trombózu žíly v místě zkratu nebo „odpojit“ piální žilní drenáž. Jinou možností je pokus o rekanalizaci nejbližšího splavu pomocí angioplastiky a stentu (50–52).



PROGNÓZA

K parciální či kompletní rekanalizaci dochází u většiny nemocných (až 85 %) v průběhu prvních 3–6 měsíců (25, 53–56), v dalším období již podíl rekanalizací významně nenarůstá (13). Vzhledem k tomu, že jednoznačná závislost výsledku na rekanalizaci nebyla prokázána (19, 54–56) a stupeň rekanalizace neurčuje trvání antikoagulační léčby, opakovaná zobrazení ke kontrole průchodnosti žilního systému v dlouhodobém horizontu se při klinické stabilizaci nejeví jako racionální.

Prognóza CVST je ve srovnání s arteriálním infarktem zřetelně lepší. Ve studii ISCVT byl ve 30 dnech špatný výsledek (mRS > 3) u 13 % pacientů, mortalita 3,4 % a prediktorem špatného výsledku byly mužské pohlaví, zhoršená úroveň vědomí na počátku, trombóza hlubokého žilního systému a ICH. Na konci sledování (průměr 16 měsíců) bylo plně uzdraveno 79 %, zemřelo 8,3 % a závislých (mRS ≥ 3) bylo 5,1 % pacientů (12, 57). Negativními prediktory byly věk > 65 let (mortalita 27 vs. 7 %, mRS 0–1 49 vs. 82 %, závislost 22 vs. 2 %), kóma, infekční etiologie, postižení hlubokých a mozečkových žil a velký žilní infarkt (22).

V databázi *National Inpatient Sample* (NIS) z let 2000–2007 (mortalita 4,4 %) byly negativními prediktory vyšší věk, krvácení do mozkové tkáně a souběžná onemocnění, zejména hematologické, systémová malignita a infekce centrálního nervového systému (58). Ještě nižší nemocniční mortalitu (0–2 %) referují observační studie (59, 60).

Nejlepší prognózu mají mladé ženy s pohlavně specifickými rizikovými faktory (GSRF). V roce 2009 byla publikována dodatečná analýza ISCVT věnovaná rozdílu CVST mezi ženami a muži (61). Ženy tvořily 75 % souboru, byly významně mladší a ty, které měly některý z GSRF (65 %), měly lepší prognózu.

V našem souboru 51 pacientů s CVST byly výsledky obdobné. Ačkoliv ženy s GSRF měly ve srovnání s muži v akutní fázi onemocnění těžší klinický obraz (porucha vědomí 15 vs. 7 %, fokální deficit

39 vs. 28 %), častěji edém (52 vs. 21 %) a ICH (33 vs. 14 %), dosahovaly významně lepšího dlouhodobého výsledku. Plné funkční úpravy (mRS 0–1) dosáhlo 97 % žen s GSRF, ale jen 79 % mužů. Muži měli ve srovnání se ženami častěji vrozený trombofilní stav (43 vs. 24 %) a významně větší rozsah trombózy (skóre 4,6 vs. 2,8) (19).

Lepší výsledek u žen s GSRF by mohl být vysvětlován tím, že jsou mladší. Multifaktorová analýza žen v ISCVT však ukázala, že věk nebyl významným prediktorem výsledku, ale silným a nezávislým prediktorem špatného výsledku u žen byla právě absence GSRF. Jiným vysvětlením by mohlo být, že ženy užívající HAK jsou celkově v lepší zdravotní kondici, protože jsou lékařsky kontrolovány, a ženám s rizikovými faktory pro VTE nejsou HAK předepisovány (61).

Prognóza CVST v těhotenství a šestinedělí je příznivá, častá je spontánní regrese, vysoké procento rekanalizací a velmi malá pravděpodobnost rekurence – do 1 % (13, 62). Není proto nutné nedoporučovat další těhotenství (63). Během něj a puerperia by měly být ženy zajištěny LMWH.

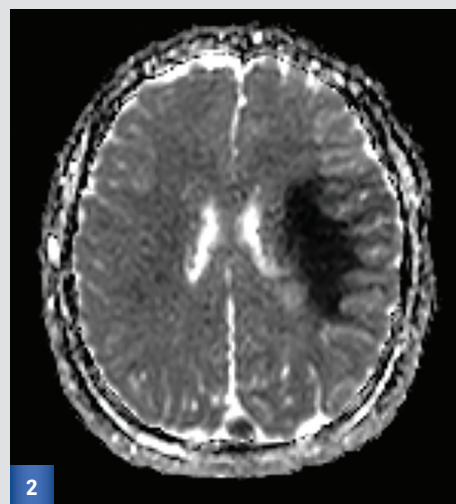
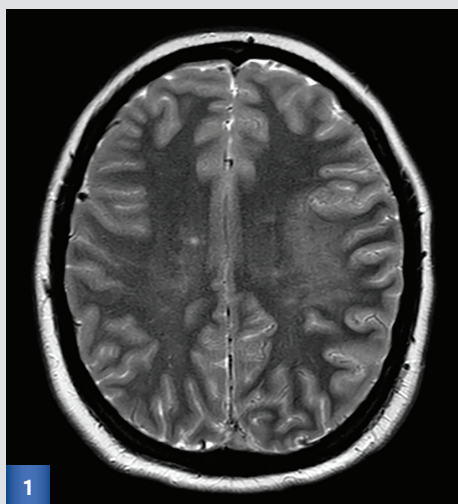
Rekurence CVST je obecně velmi vzácná (rizikovými faktory jsou předchozí VTE, nádorové bujení a neprovokovaná CVST), ale 3,7 % pacientů prodělá v dalším období jinou – extracerebrální – tromboembolickou komplikaci (13, 26, 60, 64).

KAZUISTIKA

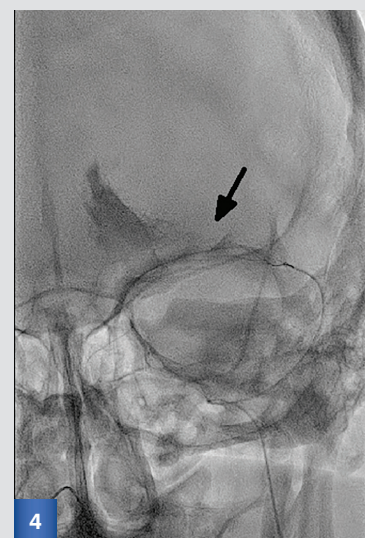
Dne 8. října 2019 v 15.15 byla na oddělení urgentní medicíny Fakultní nemocnice Hradec Králové letecky transportována z jiné FN pro nepříznivý vývoj CVST 19letá vysokoškolská studentka, uživatelka HAK s nadváhou. Onemocnění začalo 1. října progresujícími bolestmi hlavy, 6. října byla nalezena ležící, bez možnosti verbálního kontaktu, ještě schopná chůze s dopomocí. Ve spádové nemocnici byl diagnostikován edém mozku při intrakraniální flebotrombóze, pro kterou byla zahájena anti-edematózní a antikoagulační léčba plnou dávkou LMWH. Pro progresi edému na kontrolním CT byla



OBR. 1 A 2
MRI vyšetření
(T2 a DWI)
prokazuje edém
bílé hmoty
levé hemisféry
a restrikcí difuze
ve stejném
rozsahu.



OBR. 3
Angiografický
nástřík přes
mikrokátétr
zavedený v *sinus*
sagittalis superior
v boční projekci.
Je patrný obtékaný
trombus (příznak
kolejnice) a velmi
zpomalený tok.



OBR. 4
Ve splavu rozeprtý
stent-retriever
(šípka) (Trevo
6 × 25 mm), který byl
pomalu opakovaně
vytahován směrem
do jugulární žíly.

7. října přeložena do blízké FN. Na základě výsledku MRI vyšetření realizovaného v ranních hodinách 8. října, které potvrdilo trombózu SSS, SS a ST vlevo a *sinus rectus* (SR) a rozsáhlý edém bílé hmoty levé hemisféry (viz obr. 1) a dále rozsáhlou restrikcí difuze ve stejné oblasti (viz obr. 2), byla k endovaskulární léčbě transportována k nám. Pacientka byla při příletu při vědomí, globálně afatická a pravostran-

ně hemiplegická, následně byla bezprostředně transportována na angiointervenční sál.

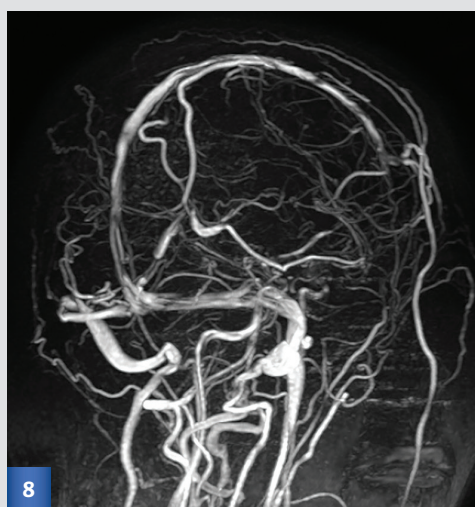
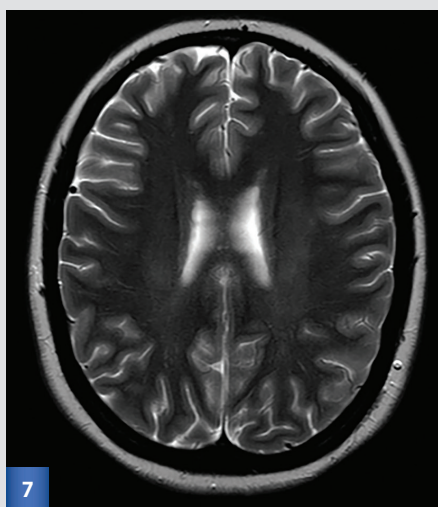
Z přístupu z femorální žíly byla provedena katetrizace levé jugulární žíly. Pak koaxiálním systémem katétrů byly nasondovány levý ST a SSS (viz obr. 3), který byl odlitkově vyplněn trombem. Po několika pasážích stent-retrieverem (Trevo XP ProVue 6 × 25 mm, Stryker Neurovascular, USA) (viz obr. 4)

**OBR. 5 A 6**

Angiografie prokazující obnovený tok ve splavech po několika pasážích stent-retrieveru a aspiracích rozmělněných trombů aspiračním katétre v předozadní a boční projekci. V *sinus transversus* je patrný přetrvávající defekt, který může být podmíněn Pacchioniho granulací.

**OBR. 7 A 8**

Kontrolní MRI po 12 dnech zobrazuje ústup edému bílé hmoty v levé hemisféře a MRI flebografie ukazuje průchodné splavy včetně hlubokého žilního systému mozku.





a aspiracích trombů aspiračním katétrem byl obnoven krevní tok přes SSS, ST a SS vlevo, jak je patrné v předozadní a boční projekci (viz obr. 5 a 6).

Nemocná byla plně heparinizována tak, aby byl APTT 2× prodloužen. Kontrolní DSA druhý den prokázala obnovení průchodnosti splavů, přetrvávající defekt v ST byl pravděpodobně podmíněn Pacchioniho granulací. Ve dnech 10.–11. října se začaly objevovat první známky klinického zlepšování, došlo k mírné regresi fatické poruchy, nemocná začala tvořit ojedinělá slova, postižení pravostranných končetin regredovalo na úroveň lehké hemiparézy.

V dalších dnech pak rychle pokračovala již výrazná regrese neurodeficitu, takže 17. října, kdy jsme pacientku vraceli na spádové neurologické oddělení, byla přítomná již jen lehká smíšená fatická porucha (komunikovala v jednodušších větách, vyskytovaly se občasné fonemické parafráze a přetrvávaly obtíže v porozumění syntakticky

náročnějším instrukcím) a slabší stisk pravé ruky, chůze byla samostatná. Na MRI vyšetření s odstupem 12 dnů je patrný ústup edému (viz obr. 7) a na MRI venografii je patrná plná rekanalizace splavů včetně průchodného hlubokého žilního systému mozku (viz obr. 8).

Tuto nemocnou s klinickými i radiologickými projevy závažného poškození mozkové tkáně jsme úspěšně léčili samotnou mechanickou trombektomií bez IST, kterou jsme nepoužili kvůli obavě z prokrvácení mozku.

ZÁVĚR

CVST je vzácné onemocnění, převážně s dobrou prognózou, které však může vést i k významnému poškození mozkové tkáně. Intervenční léčba v této situaci může zvrátit nepříznivý vývoj onemocnění a zajistit dobrý výsledek.

LITERATURA:

1. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007; 6: 162–170.
2. Khealani BA, Wasay M, Saadah M et al. Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East. *Stroke* 2008; 39: 2707–2711.
3. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke* 2012; 43: 3375–3377.
4. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral venous sinus thrombosis incidence is higher than previously thought: a retrospective population-based study. *Stroke* 2016; 47: 2180–2182.
5. Haghghi BA, Ashjzadeh N, Safari A, Cruz-Flores S. Cerebral venous sinus thrombosis in Iran: cumulative data, shortcomings and future directions. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14: 805–810.
6. Dash D, Prasad K, Joseph L. Cerebral venous thrombosis: an Indian perspective. *Neurol India* 2015; 63: 318–328.
7. Kalita J, Mistra UK, Singh RK. Do the risk factors determine the severity and outcome of cerebral venous sinus thrombosis? *Transl Stroke Res* 2018; 9: 575–581.
8. Salehi G, Sarraf P, Fatehi F. Cerebral venous sinus thrombosis may follow a seasonal pattern. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 2838–2843.
9. Zavanone C, Panebianco M, Yger M et al. Cerebral venous thrombosis at high altitude: a systematic review. *Rev Neurol (Paris)* 2017; 173: 189–193.
10. Cotlarciuc I, Marjot T, Khan MS et al.; ISGC (International Stroke Genetics Consortium) and BEAST Investigators. Towards the genetic basis of cerebral venous thrombosis – the BEAST Consortium: a study protocol. *BMJ Open* 2016; 6: e012351.
11. Field TS, Hill MD. Cerebral venous thrombosis. We should ask the right questions to get better answers. *Stroke* 2019; 50: 1598–1604.
12. Ferro JM, Canhã P, Stam J et al.; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664–670.
13. Dentali F, Crowther MA, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006; 107: 2766–2773.
14. Silvis SM, Middeldorp S, Zuurbier SM et al. Risk factors for cerebral venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 622–631.
15. Bousser M-G, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis: a review of 38 cases. *Stroke* 1985; 16: 199–213.



16. Masuhr F, Mehraein S, Einhäupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol* 2004; 251: 11–23.
17. Rosendaal FR, Helmehorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 112–123.
18. Silvis SM, Lindgren E, Hiltunen S et al. Postpartum period is a risk factor for cerebral venous thrombosis. A case-control study. *Stroke* 2019; 50: 501–503.
19. Krajíčková D, Klzo L, Krajina A et al. Cerebral venous sinus thrombosis: clinical characteristics and factors influencing clinical outcome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 22: 665–672.
20. Strada L, Gandolfo C, Del Sette M. Cerebral sinus and venous thrombosis in a subject with thyrotoxicosis and MTHFR gene polymorphism. *Neurol Sci* 2008; 29: 343–345.
21. Yoshimura S, Ago T, Kitazono T et al. Cerebral sinus thrombosis in a patient with Cushing's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 76: 1182–1183.
22. Ferro JM, Canhão P, Bousser M-G et al.; ISCVT investigators. Cerebral vein and sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke* 2005; 36: 1927–1932.
23. Damak M, Crassard I, Wolff W, Bousser M-G. Isolated lateral sinus thrombosis: a series of 62 patients. *Stroke* 2009; 40: 476–481.
24. Ferro JM, Canhão P, Bousser M-G et al.; ISCVT investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke* 2008; 39: 1152–1158.
25. Bergui M, Bradac GB, Daniele D. Brain lesions due to cerebral venous thrombosis do not correlate with sinus involvement. *Neuroradiology*. 1999; 41: 419–424.
26. Zubkov AY, McBane RD, Brown RD, Rabinstein AA. Brain lesions in cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke* 2009; 40: 1509–1511.
27. Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O et al. Cerebral venous thrombosis: 3-year outcome in 95 consecutive patients. *J Neurol* 2003; 250: 29–35.
28. Ferro JM, Bousser M-G, Canhão P et al.; for the European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2017; 24: 1203–1213.
29. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 1158–1192.
30. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shiple MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 2006; 26 (Suppl. 1): S19–S43.
31. Barnwell SL, Higashida RT, Halbach VV et al. Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis. *Neurosurgery* 1991; 28: 135–142.
32. Chow K, Gobin PP, Saver J et al. Endovascular treatment of dural sinus thrombosis with rheolytic thrombectomy and intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2000; 31: 1420–1425.
33. Ciccone A, Canhão P, Falcão F et al. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD003693.
34. Krajina A, Krajíčková D, Náhlovský J. Endovaskulární rekanalizace akutní trombozy mozkových splavů. In: Krajina A, Peregrin JH a kol. (eds.). *Intervenční radiologie – Miniinvazivní terapie. Aurius, Hradec Králové, 2005: 397–404.*
35. Scott JA, Pascuzzi RM, Hall PV, Becker GJ. Treatment of dural sinus thrombosis with local urokinase infusion. Case report. *J Neurosurg* 1988; 68: 284–287.
36. Renowden S. Cerebral venous thrombosis: local thrombolysis. *J R Soc Med* 2000; 93: 241–243.
37. Siddiqui FM, Banerjee Ch, Zuurbier SM et al. Mechanical thrombectomy versus intrasinus thrombolysis for cerebral venous sinus thrombosis: a non-randomized comparison. *Intervent Neuroradiol* 2014; 20: 336–344.
38. Canhão P, Falcão F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 159–166.
39. Dentali F, Squizzato A, Gianni M et al. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1055–1062.
40. Opatowsky MJ, Morris PP, Regan JD et al. Rapid thrombectomy of superior sagittal sinus and transverse sinus thrombosis with a rheolytic catheter device. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 414–417.
41. Dowd CF, Malek AM, Phatouros CC, Hemphill JC III. Application of a rheolytic thrombectomy device in the treatment of dural sinus thrombosis: a new technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 568–570.
42. Medel R, Monteith SJ, Crowley RW, Dumont AS. A review of therapeutic strategies for the management of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosurg Focus* 2009; 27: 1–9.
43. Mammen S, Keshava SN, Moses V et al. Role of penumbra mechanical thrombectomy device in acute dural sinus thrombosis. *Indian J Radiol Imaging* 2017; 27: 82–87.
44. Ilyas A, Chen CJ, Raper DM et al. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 1086–1092.
45. Chen C, Li X, Huang L et al. Mechanical thrombectomy with intraoperative local thrombolysis versus mechanical thrombectomy with continuous thrombolysis for treatment of cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review of 82 cases. *World Neurosurg* 2019; 125: 4894–4897.
46. Zhang S, Zhao H, Li H et al. Decompressive craniectomy in hemorrhagic cerebral venous thrombosis: clinicoradiological features and risk factors. *J Neurosurg* 2017; 127: 709–715.
47. Messés R, Sansing LH, Cucchiara BL et al.; CHANT Investigators. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care* 2009; 11: 38–44.
48. Masuhr F, Busch M, Amberger N et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral



- venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006; 13: 852–856.
49. Wassay M, Bakshi R, Bobustuc G et al. Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicenter cohort from the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 49–54.
 50. Krajina A, Náhlovský J. Endovaskulární léčba durálních arteriovenózních zkratů. In: Krajina A, Peregrin JH a kol. (eds.). *Intervenční radiologie – Miniinvasivní terapie. Auris, Hradec Králové*, 2005: 452–461.
 51. Yang S, Aou R, Wu W et al. Dural arteriovenous fistula complicated cerebral venous sinus thrombosis. *World Neurosurg* 2020; 134: 348–352.
 52. Zhang K, Gao BL, Zhu LF et al. Endovascular recanalization of occluded dural sinus in patient with dural arteriovenous fistulas: case report and literature review. *World Neurosurg* 2018; 114: 269–273.
 53. Favrole P, Guichard JP, Crassard I. Diffusion-weighted imaging of intravascular clots in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004; 35: 99–103.
 54. Strupp M, Covi M, Seelos K et al. Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalization and clinical outcome: a long-term follow-up of 40 patients. *J Neurol* 2002; 249: 1123–1124.
 55. Stolz E, Trittmacher S, Rahimi A et al. Influence of recanalization on outcome in dural sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke* 2004; 35: 544–547.
 56. De Sousa DA, Neto LL, Canhão P, Ferro JM. Recanalization in cerebral venous thrombosis. A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2018; 49: 1828–1835.
 57. Giroit M, Ferro JM, Canhão P et al.; for the ISCVT Investigators. Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 337–342.
 58. Haghighi AB, Edgell RC, Cruz-Flores S et al. Mortality of cerebral venous sinus thrombosis in a large national sample. *Stroke* 2012; 43: 262–264.
 59. Krajíčková D, Košťál M, Krajina A a kol. Mozková flebotrombóza – analýza série 33 nemocných. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2010; 73: 402–408.
 60. Palazzo P, Agius P, Ingrand P et al. Venous thrombotic recurrence after cerebral venous thrombosis. A long-term follow-up study. *Stroke* 2017; 48: 321–326.
 61. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke* 2009; 40: 2356–2361.
 62. Cantú C, Barinagarrementaria C. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium: review of 67 cases. *Stroke* 1993; 24: 1880–1884.
 63. Mehraein S, Ortwein H, Busch M et al. Risk of recurrence of cerebral venous and sinus thrombosis during subsequent pregnancy and puerperium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 814–816.
 64. Martinelli I, Bucciarelli P, Passamonti SM et al. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. *Circulation* 2010; 121: 2740–2746.

Ikty v těhotenství



PhDr. Petr Jaško, MBA

Zdravotnická záchranná služba Moravskoslezského kraje, p. o.

MUDr. Linda Kašíčková

Neurologická klinika LF OU a FN Ostrava

TEORETICKÁ ČÁST

Cévní mozková příhoda v těhotenství má zvláštní význam nejen proto, že postihuje ženy v reprodukčním věku, ale také proto, že je často výsledkem specifických stavů souvisejících s těhotenstvím a je možné jí předcházet. Rozsah terapie je navíc zejména u nezkušených lékařů a zdravotníků ovlivněn předsudky, které se k léčbě těhotných vztahují (1, 2).

Rizikové faktory jsou všeobecně popisovány bez diskrepancí a patří mezi ně vyšší věk pacientky, černá rasa, hypertenze, diabetes mellitus, preeklampsie a eklampsie, hematologická onemocnění, migréna a samozřejmě abúzus návykových látek (alkohol, nikotin, drogy) (3, 4).

Incidence CMP u těhotných se v posledních 20 letech zvyšuje. V letech 2003–2007 bylo na území Kanady zaznamenáno pouze 4,8 případu na 100 000 těhotných (5). Evropské studie z let okolo roku 2005, byť byly spíše populační, rovněž udávaly incidenci iktů v těhotenství okolo 5–8 případů na 100 000 těhotných (4). Spojené státy prezentovaly mezi lety 1995–2007 incidenci 12–27 případů na 100 000 těhotných s postupným nárůstem. *Japan Stroke Society* publikovala v období 2012–2013 studii 736 nemocnic, kde incidence CMP v těhotenství byla poměrně konstantní: 10,2 na 100 000 těhotných. Jednou z příčin rozdílu mezi asijskými a americkými studiemi je demografická (ne)přítomnost vysoce rizikového faktoru vzniku iktu v těhotenství, a to černé rasy pacientů. Vliv mají rovněž obecně

odlišné životní a stravovací návyky obyvatel obou kontinentů. Metaanalýzy všech existujících studií posledních let se ustalují na míře výskytu přibližně 20–30 případů na 100 000 těhotných. Shodný je důležitý údaj, který vyšel již ze statistik například systému UKOSS (*United Kingdom Obstetric Surveillance System*) z let 2007–2010. Stejně jako jiné národní registry schopné dané analýzy UKOSS ukazuje, že cévní mozkové příhody během období před porodem jsou vzácné, s odvoláním na výskyt 1,5 případu na 100 000 porodů (6). Co však rovněž ovlivňuje zvyšující se množství iktů v těhotenství, je zvyšující se věk rodiček (5).

Etiologie vzniku CMP u těhotných se liší od standardu, což prezentují Khalid et al. v letošním článku s výsledky metaanalýzy 11 studií z období 1990–2017. Většina cévních mozkových příhod v obecné populaci je ischemická (80–85 %), ale v těhotenství má ischemie, krvácení a žilní trombóza podobný příspěvek k etiologii. Souhrnná hrubá míra výskytu CMP na 100 000 těhotných činila 19,9 (95% interval spolehlivosti [CI] 10,7–36,9) u nehemoragické cévní mozkové příhody (arteriální i venózní trombózy) a 12,2 (95% CI 6,4–23,2) u hemoragické cévní mozkové příhody. Ve studiích uvádějících mozkovou žilní trombózu jako samostatnou entitu byla míra 12,2 (95% CI 6,7–22,2) u ischemické cévní mozkové příhody, 9,1 (95% CI 4,3–18,9) u mozkové žilní trombózy a 12,2 (95% CI 6,4–23,2) u hemoragické cévní mozkové příhody na 100 000 těhotných. Tento rozdíl lze přičíst mladšímu věkovému profilu nemocných s vyšším výskytem mozkové



žilní trombózy a intracerebrálního krvácení a relativně menším výskytem ischemických cévních mozkových příhod ve srovnání s běžnou populací. Vaskulární disekce, aneuryzma, arteriovenózní malformace a vrozené srdeční stavy jsou také častější etiologií v mladší populaci (7). Rozdílné výsledky pak ukazují Liu et al. (5): prezentují výsledky s významným souborem starších matek, ve věku přes 40 let, kdy bylo identifikováno 524 případů iktu mezi 3 907 262 porody (13,4 na 100 000). Většinu případů tvořily hemoragické cévní mozkové příhody (307 případů, 58,6 %) a nejvíce se vyskytly v období po porodu (270 případů, 51,5 %). Míra úmrtnosti byla 74 %.

Cílem tohoto článku je však prezentace dvou dosud stále diskutovaných klíčových bodů. Prvním je okamžitý přístup k terapii – „čas je mozek“ – a při vzniku příznaků provedení radiodiagnostiky. Otázka ne-/provádění rentgenového zobrazování často významně zatěžuje mysl lékaře kvůli obavám z vystavení vyvíjejícího se plodu záření nebo magnetickým polím. Při CT zobrazování matčiny hlavy je však expozice plodu radiaci obzvláště nízká (9). Počáteční CT vyšetření hlavy, aby se vyloučila možnost hemoragického infarktu, by tak mělo být u těhotných žen provedeno ve většině případů. MRI mozku se provádí bez kontrastu, protože je známo, že kontrastní látky procházejí placentou, i když samotné účinky na placentu nejsou známy (10). Toto vše je v současné době již možno provádět ve všech centrech iktové péče bez konzultace s gynekologem, obzvláště tam, kde by tato konzultace vedla k oddálení možného podání intravenózní trombolýzy.

Právě trombolýza je druhým klíčovým bodem tohoto článku. Přestože bylo těhotenství historicky široce považováno za relativní kontraindikaci trombolytické léčby, existuje řada článků a prací,

kteří ukazují, že léčba je účinná a vede ke snížení následků cévní mozkové příhody bez poškození plodu. Již v roce 1995 Ahearn et al. prezentovali, že bylo hlášeno >200 těhotných pacientek, které dostaly tuto léčbu, s celkově nízkou úmrtností matek (1 %), nízkou ztrátou plodu (6 %) a nízkou incidencí předčasného porodu (6 %) (11). Dále u 172 těhotných pacientek, které dostávaly trombolytika, bylo u kojenců při počátečních vyšetřeních uvedeno, že jsou normální (12).

Konkrétní kazuistiky podobně jako ta naše ukazují situace, kdy se neurolog rozhodl k podání trombolytik, a výsledky vycházejí vždy pozitivně. Od zmíněných prací v roce 1995 to bylo jedno z pře-

lomových podání ve 37. týdnu těhotenství pacientky v roce 2006, jak uvádějí Weise et al. Jeden z prvních zdokumentovaných úspěšných výsledků trombolýzy pro tento stav ve Velké Británii a informace cenné pro budoucí management těchto žen přinesli v Evropě také Ritchie et al. v roce 2016: Jejich případ popisuje 28letou ženu s předchozím normálním vaginálním porodem ve III. trimestru s náhlým nástupem husté levé hemiparézy. Úspěšně

byla léčena alteplázou, intravenózním aktivátorem plazminogenu rekombinantního tkáňového typu, a po normálním porodu zdravého dítěte došlo k úplnému zotavení.

Podání trombolýzy v iktovém centru, které nemá bezprostředně dostupné komplexní cerebrovaskulární centrum, je tedy dle stávajících poznatků bezpečné a mělo by být zváženo, obzvláště pohybuje-li se v časovém oknu léčitelné cévní mozkové příhody. V podobném oknu, jaké nabízí případ kolegyně Kašíčkové, která naštěstí nemusela podstoupit trombolýzu. Po 4 dnech hospitalizace bylo těhotenství ukončeno císařským řezem a klasický porod byl z důvodu rizika vzniku CMP zamítnut.

**Metaanalýzy
všech existujících
studií posledních
let se ustalují
na míře výskytu
přibližně
20–30 případů
na 100 000
těhotenství.**



KAZUISTICKÁ ČÁST

Kazuistické pojednání se týká 28leté ženy ve 39. týdnu gravidity, která se po návratu z procházky se psem začala cítit divně, pocítila neobratnost PHK, následně rozvoj parestezií a hypestezie pravé poloviny tváře a pravé horní končetiny. V časovém odstupu následovaly potíže s vyjadřováním, nemohla také najít slova ani při psaní SMS. Svůj stav ihned, vzhledem ke svému povolání lékařky neurologické kliniky a doktorandskému studiu se zaměřením na léčbu CMP, konzultovala se svým kolegou, sloužícím neurologem komplexního cerebrovaskulárního centra. Také při tomto telefonickém rozhovoru byla patrná lehká fatická porucha a hledání slov. Pacientka byla rodinou dovezena do nemocnice, tam po příjezdu na urgentní příjem byl nález již bez lateralizace na končetinách a hlavových nervech, byl viděn značný stres pacientky, řeč již byla bez větších potíží.

OA: Leidenská mutace – heterozygot. FA: sine. RA: bezvýznamná. GA: gravidita bez obtíží. Obj. neurotopicky negativní nález, lab. bez hrubé patologie.

MRI mozku: Provedeny T2, FLAIR transverzální, T1 sagitální a T2 koronární sekvence, DWI transverzálně a sagitálně, MRA metodou TOF pro rychlé toky.

Závěr: Okrsek lehce vyššího T2, FLAIR signálu v centrální části pontu, na DWI zde mírná restrikce difuze, jinak bez ložiskových změn. Splavy v necíleném obraze bez patrné trombózy. Intrakraniální tepny rovněž s patrným tokem, hypoplazie V4 AV l. dx a P1 ACP l. dx.

Suspektně drobná ischemie v centrální části pontu (**viz obr. 1, 2 a 3**).

UZ žil a tepen DKK: sonograficky bez známek DVT DKK.

Neurosonologie: Normální nález na karotických tepnách, normální nález na AV vlevo, pravá AV hypoplastická, končí jako PICA, normální nález na intrakraniálních tepnách, proveden test na P-L zkrat dle Spencerova protokolu – negativní, při

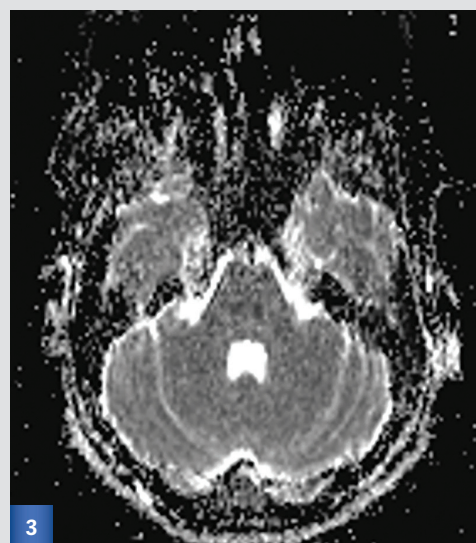
OBR. 1
Vstupní MRI:
T2-vážený obraz



OBR. 2
Vstupní MRI:
FLAIR



OBR. 3
Vstupní MRI:
ADC mapa





obou měření bez průchodu HITS do ACM. TTE: normální nález.

Vyšetření trombofilních stavů (krom Leiden V mutace): negativní.

Dg.: Přechodná porucha řeči charakteru expresivní afázie a dysartrie, neobratnost pravé horní končetiny, hypestezie pravé poloviny tváře a pravé horní končetiny na podkladě tranzitorní ischemické ataky, vstupní NIHSS 0b, dle MRI mozku drobná ischemická léze v centrální části pontu, mRS 0. Doporučena kontrola neurologa při porodu očekávaném v řádu dnů, i v případě komplikací.

Terapie: LMWH 0,4 ml s.c.

MRI mozku (kontrolní s odstupem 3 měsíců): Nativně, pacientka kojící; provedeny T2, FLAIR transverzální, T1 sagitální a T2 koronární sekvence, DWI a SWI transverzálně a sagitálně.

Závěr: Trvá okresek lehce vyššího T2, FLAIR signálu v centrální části pontu velikosti do 3×4 mm, není již jednoznačná restrikce v difuzi, ostatní část kmene bez ložiskových změn (**viz obr. 4 a 5**).

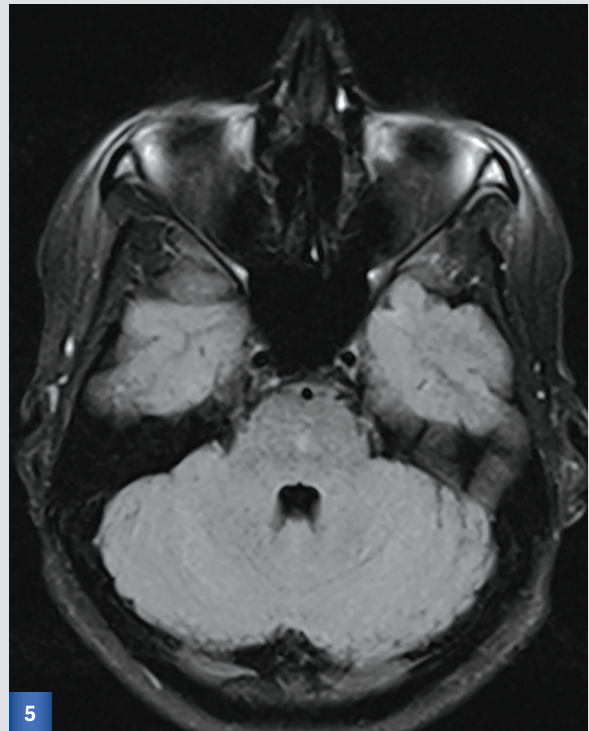
OBR. 4

**Kontrolní MRI po 3 měsících:
T2-vážený obraz**



OBR. 5

**Kontrolní MRI po 3 měsících:
FLAIR**





LITERATURA:

1. Cuero MR, Varelas PN. Neurologic complications in pregnancy. *Crit Care Clin* 2016; 32: 43–59, doi: 10.1016/j.ccc.2015.08.002.
2. O'Neal MA, Feske SK. Stroke in pregnancy: a case-oriented review. *Pract Neurol* 2016; 16: 23–34, doi: 10.1136/practneurol-2015-001217.
3. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in puerperium. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 509–516, doi: 10.1097/01.AOG.0000172428.78411.b0.
4. Kalita Z. Epidemiologie cévních mozkových příhod. In: Kalita Z a kol. Akutní cévní mozkové příhody. Diagnostika, patofyziologie, management. *Maxdorf*, Praha, 2006: 6–19.
5. Liu S, Chan WS, Ray JG et al. Stroke and cerebrovascular disease in pregnancy. *Stroke* 2019; 50: 13–20.
6. Scott CA, Bewley S, Rudd A et al. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 318–324, doi: 10.1097/AOG.0b013e31825f287c.
7. Khalid A, Hadbavna A, Williams D, Byrne B. A review of stroke in pregnancy: incidence, investigations and management. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2020; 22: 21–33, doi: 10.1111/tog.12624.
8. National Radiological Protection Board (NRPB). Diagnostic medical exposures: exposure to ionizing radiation of pregnant women. *NRPB*, 1993; 4: 5–14.
9. Cauldwell M, Rudd A, Nelson-Piercy C. Management of stroke and pregnancy. *Eur Stroke J* 2018; 3(3): 227–236, doi: 10.1177/2396987318769547.
10. Sadro CT, Dubinsky TJ. CT in pregnancy: risks and benefits. *Applied Radiology*, 2013 Sep 30. Dostupné na: <https://appliedradiology.com/communities/Pediatric-Imaging/ct-in-pregnancy-risks-and-benefits>
11. Ahearn GS, Hadjiliadis D, Govert JA, Tapson VF. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1221–1227, doi: 10.1001/archinte.162.11.1221.
12. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 534–541, doi: 10.1097/00006254-199507000-00020.
13. Wiese K, Talkad A, Mathews M, Wang D. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in a pregnant woman with cardioembolic stroke. *Stroke* 2006; 37: 2168–2169, doi: 10.1161/01.STR.0000230286.95513.c2.
14. Ritchie J, Lokman M, Panikkar J. Thrombolysis for stroke in pregnancy at 39 weeks gestation with a subsequent normal delivery. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: bcr2015209563, doi: 10.1136/bcr-2015-209563.
15. Grear KE, Bushnell CD. Stroke and pregnancy: clinical presentation, evaluation, treatment, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol* 2013; 56(2): 350–359, doi: 10.1097/GRF.0b013e31828f25fa.
16. DeKeyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M et al. Intravenous alteplase for stroke. Beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke* 2007; 38: 2612–2618, doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480566.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKÁCH

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Zkrácená informace o přípravku PRADAXA®:

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 75/110/150mg dabigatranum etexilatium. **Indikace:** Primární prevence žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (pVTEp). Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory jako je cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) v anamnéze; věk ≥ 75 let; srdeční selhání (NYHA třída \geq II); diabetes mellitus; hypertenze (SPAF). **Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivy DVT a PE u dospělých pacientů.** *Léčba žilních tromboembolických příhod (VTE) a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů od narození do 18 let věku. **Dávkování a způsob podání:** pVTEp: Doporučená dávka je 220 mg 1x denně. Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním 1 tob. po 110 mg, poté je nutno pokračovat 2 tob. 1x denně po celkovou dobu 10 dní po elektivní náhradě kolenního kloubu a 28 - 35 dní po náhradě kyčelního kloubu. Pro následující pacienty je doporučená denní dávka 150 mg, užívána jednou denně ve formě 2 tob. po 75 mg; se sř. těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu, CrCL 30 - 50 ml/min); současně užívají verapamil, amiodaron, chinidin; věk 75 let nebo starší. U pacientů se sř. těžkou poruchou funkce ledvin a současně léčených verapamilem zvážit snížení dávky na 75 mg denně. SPAF: Doporučená denní dávka je 300 mg (1 tob. po 150 mg 2 x denně). Léčba musí být dlouhodobá. DVT/PE: Doporučená denní dávka je 300 mg (1 tob. po 150 mg 2 x denně) po léčbě parenterálními antikoagulanty ≥ 5 dní. Délka léčby je individuální po posouzení přínosu vs. rizika léčby. *Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů: Doporučená dávka tobolek dabigatran-etexilátu vychází z věku a tělesné hmotnosti pacienta. Tobolku polykat celou, neotvírat, protože tím může být zvýšeno riziko krvácení. Dávka 220 mg (1 tob. po 110 mg 2x denně) - věk 80 let a vyšší, současně užívání verapamilu. Pro následující pacienty by měla být zvolena denní dávka přípravku 300 mg nebo 220 mg dle individuálního posouzení rizika tromboembolie nebo rizika krvácení: věk 75 - 80 let; sř. těžká porucha funkce ledvin; gastritida, ezofagitida nebo gastroezofageální reflux; ostatní se zvýšeným rizikem krvácení. Funkce ledvin by měla být zhodnocena výpočtem CrCL před zahájením léčby, aby byli vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL $<$ 30 ml/min). *U pediatrických pacientů s eGFR $<$ 50 ml/min/1,73 m² je léčba dabigatran-etexilátem kontraindikována. U pacientů léčených přípravkem Pradaxa by měla být funkce ledvin posouzena nejméně 1x ročně nebo častěji podle potřeby. ***Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku přípravku; těžká porucha funkce ledvin (CrCL $<$ 30 ml/min); *eGFR $<$ 50 ml/min/1,73 m² u pediatrických pacientů; klinicky významné aktivní krvácení; organické léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory závažného krvácení. Mohou to být nedávne gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávne poranění mozku nebo páteře, nedávny chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávne intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneuryzmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie; souběžná léčba jinými antikoagulanty např. nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny, deriváty heparinu, perorální antikoagulanty kromě zvláštních situací, kdy dochází ke změně antikoagulační léčby nebo je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálních žilních nebo arteriálních katetrů; porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění ovlivňující přežití; souběžná léčba systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru, umělá náhrada srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu. **Zvláštní upozornění:** Nedoporučuje se podávat pacientům s dvojnásobným zvýšením hodnot jaterních testů nad horní hranici normy. Dabigatran 150 mg 2x denně byl spojen s vyšším výskytem závažných gastrointestinálních krvácení. Pozorováno u pacientů 75 let a starších. K prevenci možno podat PPI. Opatrně podávat u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Faktory zvyšující riziko krvácení: věk ≥ 75 l., CrCL 30 - 50ml/min., současně podávání inhibitorů glykoproteinu P (např. amiodaronu, chinidinu, verapamilu) *u pediatrických pacientů nebylo zkoumáno, ale může zvýšit riziko krvácení, hmotnost $<$ 50 kg, ASA, klopidogrel, tikagrelor, NSAID, SSRI, SNRI, jiné léky ovlivňující hemostázu, poruchy koagulace, trombocytopenie, poruchy funkce trombocytů, nedávna biopsie, závažné zranění, bakteriální endokarditida. Akutní chirurgický a jiný výkon: léčbu dočasně přerušit; pokud je to možné, výkon odložit nejméně o 12 hod. Nedoporučuje se podávat u pacientů podstupujících anestezii s pooperačním ponecháním epidurálně zavedeného katetru. **Interakce:** Nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin a deriváty heparinu, (fondaparinux, desirudin), trombololytika, antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulanty, látky ovlivňující agregaci krevních destiček (GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfinyprazon) – žádné nebo omezené zkušenosti a může být zvýšené riziko krvácení. Současně podávání ASA, klopidogrelu, NSAID zvyšuje riziko krvácení. Dabigatran-etexilát a dabigatran nejsou metabolizovány v systému cytochromu P450, proto nejsou předpokládány související lékové interakce. Inhibitory glykoproteinu P: amiodaron, verapamil, chinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin, tikagrelor, *posakonazol – pečlivé sledování, k identifikaci zvýšeného rizika krvácení možno použít aPTT a dTT testy. Vyhnout se současnému podávání se silnými induktory glykoproteinu P (řezalka tečkovaná, karbamazepin, rifampicin, *fentyoin). **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášeným je krvácení. Hlášeny jako časté: hemoglobin snížený, abnormální jaterní funkce/funkční jaterní testy (pVTEp); anémie, bolest břicha, průjem, nauzea (SPAF); epistaxe, dyspepsie, gastrointestinální krvácení, kožní krvácení, urogenitální krvácení (SPAF, DVT/PE); rektální krvácení (DVT/PE); *anémie, trombocytopenie, vyrážka, kopřivka, hematom, epistaxe, průjem, dyspepsie, nauzea, refluxní choroba jícnu, zvracení, jaterní enzymy zvýšené, alopecie (VTE a prevence recidivujících VTE u ped. p). **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 11. 1. 2021 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Pradaxa 75 mg EU/1/08/442/001-002; Pradaxa 110 mg EU/1/08/442/005-007; Pradaxa 150 mg EU/1/08/442/011. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. SPC přípravku.

Zkrácená informace o přípravku Praxbind 2,5 g/50 ml injekční/infuzní roztok

Složení: 1 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje idarucizumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje idarucizumabum 2,5 g v 50 ml. **Léková forma:** Injekční/infuzní roztok **Indikace:** Specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu. Je indikován u dospělých pacientů léčených přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky: při naléhavých chirurgických/urgentních výkonech, při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení. **Dávkování a způsob podání:** Omezeno pouze pro použití v nemocnici. Doporučená dávka je 5 g (2 x 2,5 g/50 ml). Podání druhé 5 g dávky lze zvážit v situacích: recidive krvácení významného krvácení spolu s prodloužením doby srážení krve; pokud by potenciální obnovení krvácení bylo život ohrožující a zjistí se prodloužená doba srážení krve; pokud pacienti vyžadují další naléhavý chirurgický/urgentní výkon a vykazují prodlouženou dobu srážení krve. Relevantními koagulačními parametry jsou aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), dilutovaný trombinový čas (dTT) nebo ekarínový koagulační čas (ECT). Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) se podává intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každá v délce 5 až 10 minut, nebo jako bolusová injekce. Pacienti s poruchou funkce ledvin, jater nebo ve věku ≥ 65 let nevyžadují žádnou úpravu dávky. Léčbu přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) lze znovu zahájit 24 hod. po podání přípravku Praxbind, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy. Po podání přípravku lze kdykoli zahájit jinou antitrombotickou terapii (např. nízkomolekulární heparin), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy. **Kontraindikace:** Žádné **Zvláštní upozornění:** Idarucizumab nezruší účinky jiných antikoagulantů, lze kombinovat se standardními podpůrnými opatřeními. Obsahuje 4 g sorbitolu, riziko léčby přípravkem Praxbind se u pacientů s hereditární intolerancí fruktózy musí zvážit oproti potenciálnímu přínosu léčby. Způsobuje přechodnou proteinurii jako fyziologickou reakci na nadbytek bílkovin procházejících ledvinami. Proteinurie nesvědčí o poškození ledvin. **Interakce:** Klinicky relevantní interakce s jinými léčivými přípravky se považují za nepravděpodobné. **Nežádoucí účinky:** Žádné nebyly zjištěny. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** V chladničce (2 °C – 8 °C); v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem, po otevření injekční lahvičky stabilita prokázána na dobu 6 hodin při pokojové teplotě. Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu až 48 hodin, v původním obalu, chráněnou před světlem. Roztok nemá být vystaven světlu po dobu delší než 6 hodin. **Datum poslední revize textu:** 17. 9. 2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo **Registrační č.:** EU/1/15/1056/001 **Výdej pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek Praxbind je hrazen z veřejného zdravotního pojištění jako nemocniční léčivý přípravek na základě zařazení do seznamů NLéky (VZP) a NHVLP (SZP). Před podáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.**

PRVNÍ PERORÁLNÍ
ANTIKOAGULANS SE
SPECIFICKÝM ANTIDOTEM¹

VAŠE PŘEDVÍDAVOST, JEHO BUDOUCNOST.

PRADAXA[®]



Bezpečnostní profil
ověřený reálnou praxí²⁻¹³



Bezpečnost ještě umocněna
možností okamžitého zvrácení
účinku¹

Pradaxa[®]
dabigatran-etexilát

Praxbind[®]
idarucizumab

Closing the Circle

1. Praxbind[®] Souhrn údajů o přípravku. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010;363(19):1875-1876. 4. Connolly SJ et al. Circulation. 2013;128(3):237-243. 5. Deitelzweig S et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(3):573-582. 6. Graham DJ et al. Circulation. 2015;131(2):157-164. 7. Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(7):650-656. 8. Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(4):329-336. 9. Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc. 2015;4(4):e001798. 10. Poster prezentovaný na kongresu ESC 29. 8.-2. 9. 2015 v Londýně. 11. Seeger JD et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-13. (Epub před tiskem). 12. Tepper P et al. Prezentováno na kongresu ESC 30. 8. 2015 v Londýně. 13. Villines TC et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-9. (Epub před tiskem).