

Diagnostika a liečba náhlych cievnych mozgových príhod

MUDr. Ivan Gogolák, PhD.

Katedra neurológie Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Neurologická klinika FNsP Bratislava
– Nemocnica Ružinov

Náhle cievne mozgové príhody (NCMP) sú treťou najčastejšou príčinou smrti a najčastejšou príčinou invalidity u dospelých pacientov. Na dosiahnutie zmiernenia ich následkov a zníženia úmrtnosti je potrebné, aby sa včas rozpoznali a okamžite liečili. Pacient s akútnou ischemickou NCMP sa musí byť posudzovať z hľadiska podania včasnej reperfúznej liečby. Časové okno pre intravenózne podávanie rtPA je krátke, do troch hodín od vzniku príznakov. Liečba intracerebrálneho krvácania zahrňuje spomalenie progresie krvácania včasnou redukciovou zvýšeného krvného tlaku, hemostatickú liečbu rekombinantným aktívnym faktorom VII a liečbu koagulopatií a zváženie včasnej operácie. Liečba subarachnoidálneho krvácania sa sústreďuje na zabránenie opakovaného krvácania z rupturovanej aneurizmy endovaskulárnou slučkou alebo klipovaním chirurgickou svorkou a na udržanie normálneho prietoku krvi prevenciou vazospazmov. U všetkých pacientov s NCMP je treba agresívne liečiť neurologické a somatické komplikácie.

Kľúčové slová: ischemická NCMP, intracerebrálne krvácanie (ICH), subarachnoidálne krvácanie, CT, MR, TCD, trombolýza, rekanalizačná liečba, rekombinantný faktor VIIa (rFVIIa), chirurgická liečba ICH, vazospazmy, klipovanie aneurizmy, koiling, komplexná intenzívna starostlivosť.

Diagnosics and treatment of acute stroke

Stroke is the third leading cause of death and the most common cause of permanent disability in adult patients. Timely recognition and appropriate treatment is imperative to reduce stroke-related morbidity and mortality. Patients with acute ischemic stroke should be evaluated for early reperfusion therapy. The window for administration of intravenous rtPA is narrow, within 3 hours of symptom onset. Management of intracerebral hemorrhage includes limitation of hematoma growth by means of early lowering of the increased blood pressure, ultraearly hemostatic treatment using recombinant factor VIIa, treatment of coagulopathies and consideration of early surgery. Treatment of subarachnoid hemorrhage focuses on stopping the rebleeding from ruptured aneurysm by endovascular coiling or surgical clipping and maintaining normal cerebral blood flow by preventing vasospasms. In all stroke patients, other neurologic and medical complications should be treated aggressively.

Key words: acute ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, CT, MR, TCD, thrombolysis, recanalization therapy, recombinant factor VIIa (rFVIIa), surgical hematoma treatment, vasospasms, aneurysm clipping, coiling, complex intensive care.

Vask. med., 2010, 2 (2): 56–62

Úvod

Základom akútnej starostlivosti o **náhle cievne mozgové príhody (NCMP)** je urgentná diagnostika a liečba. Je nutné stanoviť v čo najkratšom čase, či ide o TIA/mozgový infarkt, subarachnoidálne alebo intracerebrálne krvácanie, aby sa pacientom poskytla okamžitá a adekvátne liečba, ktorá je obzvlášť v prípade mozgového infarktu časovo limitovaná veľmi krátkym terapeutickým oknom.

Po urgentnom prijatí do nemocnice na iktovú jednotku (JIS) sú všetci pacienti s podozrením na NCMP hodnotení špecialistom a vykonané sú u nich **urgentné neurologické a interné (kardiologické) vyšetrenia. Zobrazovacie a ďalšie urgentné diagnostické vyšetrenia** sú zamerané na určenie typu a závažnosti NCMP a na odhalenie sprievodných ochorení, ktoré môžu komplikovať liečbu (1, 2, 3).

Urgentné laboratórne vyšetrenia zahrňujú krvný obraz (odhalí polycytémiu, trombo-

cytózu, trombocytopeniu, leukémiu), základné biochemické parametre, hladinu glykémie, ionogram (hypoglykémia a hyponatrémia môžu imitovať ložiskové príznaky iktu), acidobázickú rovnováhu, hemokoagulačné parametre (INR-R, aPTT) a kardiálne biomarkery, 12-zvodové EKG a v indikovaných prípadoch aj echokardiografiu (transtorakálnu alebo transezofageálnu) na identifikáciu kardioembolizmu.

Klasifikácia NCMP a zásady ich manažmentu

Klasifikácia NCMP je tabuľke 1. **Všetky tri hlavné typy NCMP** vyžadujú:

- okrem **špecifickej, často výrazne odlišnej liečby;**
- **spoločnú multidisciplinárnu komplexnú intenzívnu starostlivosť**, ktorá zahrňuje súbor preventívnych a terapeutických opatrení zameraných na prevenciu a liečbu somatických a neurologických komplikácií

bezprostredne ohrozujúcich život chorého a súčasne aj zhoršujúcich cievne poškodenie mozgu (tabuľka 2 a 3).

Mozgový infarkt

Mozgový infarkt je **najčastejším typom NCMP** (80 % iktov), vznikajúci pri stenóze/oklúzii mozgovej artérie v dôsledku lokálneho nedostatku krvi a metabolických substrátov. Počas prvých hodín mozgový infarkt sa neustále zväčšuje, pretože mozgové tkanivo v oblasti výrazne zníženého prietoku krvi (tzv. ischemická penumbra) podlieha postupnej ischemickej deštrukcii. Cieľom liečby je rýchla rekanalizácia okludovanej mozgovej tepny a obnova krvného prietoku umožňujúca záchranu mozgového tkaniva, ktoré ischemia nestihla ireverzibilne poškodiť. K štandardným metódam rekanalizačnej liečby patrí intravenózna (IVT) trombolýza rekombinantným tkanivovým aktívačným plazminogénom (rt-PA) (1, 4). Podanie IVT

Tabuľka 1. Klasifikácia NCMP.

1. Ischemická NCMP – Mozgový infarkt
1.1. Ateroskleróza veľkých extra a intrakraniálnych tepien
1.2. Ateroskleróza malých mozgových tepien
1.3. Kardiogénny embolizmus
1.4. Iné príčiny
1.4.1. Disekcia artérie
1.4.2. Vzácné alebo hereditárne ochorenia veľkých a stredne veľkých tepien (fibromuskulárna dysplázia, moya-moya, CADASIL)
1.4.3. Vzácné alebo hereditárne ochorenia malých tepien
1.4.4. Hyperkoagulopatie
1.4.5. Metabolické ochorenia s arteriopatou (MELAS, Fabryho choroba)
1.4.6. Vaskulitídy
1.4.7. Iné vzácne príčiny
1.5. Koexistujúce príčiny
1.6. Neobjasnené
1.7. Neklasifikovateľné
2. Intracerebrálne krvácanie (ICH)
2.1. Hypertenzné (postihnutie malých tepien)
2.2. Cerebrálna amyloidová angiopatia
2.2.1. Sporadická
2.2.2. Hereditárna
2.3. Krvácivé stavy
2.3.1. Antikoagulancia a rtPA
2.3.2. Ostatné hemostatické poruchy
2.4. Cievne malformácie
2.4.1. AVM
2.4.2. Durálna fistula
2.4.3. Rupturovaná vakovitá aneuryzma
2.4.4. Kavernóm
2.5. Ostatné príčiny
2.5.1. Primárny nádor/metastáza
2.5.2. Sympatikomimetiká, kokaín
2.5.3. Arteritída, bakteriálna endokarditída (ruptúra mykotickej aneuryzmy)
2.5.4. Vzácné príčiny (napr. disekcia intrakraniálnej tepny)
2.6. Koexistujúce príčiny
2.7. Neobjasnené
2.8. Neklasifikovateľné
3. Subarachnoidálne krvácanie
3.1. Vakovitá aneuryzma
3.2. Disekcia ciev
3.3. AVM
3.4. Neoplazma (melanóm)
3.5. Neobjasnené (nezistený zdroj krvácania)

je technicky jednoduché, ale je obmedzené úzkym terapeutickým oknom. Nedodržanie

stanovených podmienok pre podanie IVT je celosvetovým problémom a počet pacientov liečených IVT je znepokojivo nízky. Hľadajú sa preto ďalšie možnosti rekanalizačnej liečby, ako sú rozšírenie terapeutického okna IVT, intraarteriálna trombolýza (IAT), endovaskulárna mechanická rekanalizácia alebo kombinácia IVT/endovaskulárna liečba (1, 4). Intraarteriálne techniky rekanalizačnej liečby nie sú v SR zatiaľ schválené regulačnými úradmi, sú dostupné len v rámci experimentálnych postupov.

Diagnostika mozgového infarktu

Diagnóza mozgového infarktu sa stanoví na základe anamnézy, klinického obrazu, zobrazovacích a laboratórnych vyšetrení. Súčasne s diagnostikou sa zvažuje možnosť IVT, overuje sa čas vzniku prvých príznakov, identifikujú sa chorobné stavy a faktory vylučujúce vykonanie trombolýzy (tabuľka 4).

Iničiálnym diagnostickým vyšetrením je natívne CT mozgu bez kontrastu, alternatívou je difúzne MRI (DWI) a T2* zobrazenie (1). V špecializovaných centrách používajú multimodálne CT (perfúzne CT, CTA) a multimodálne MRI (DWI, PWI, FLAIR, gradient echoT2* a MRA) poskytujúce detailnejšie informácie o veľkosti mozgového infarktu, stave mozgovej perfúzie (DWI/PWI *mismatch* a perfúzne CT identifikujú ischemický penumbra) a lokalizácii stenóz/oklúzií cerebrálnej vaskulatury. Karotická duplexná ultrasonografia (USG), transkraniálna doplerovská ultrasonografia (TCD) a transkraniálna farebná duplexná sonografia (TCCD) sa využívajú na lokalizáciu arteriálnej oklúzie (1, 5). Diagnostické vyšetrenia sa majú urobiť čo najskôr, ale nesmú oddialiť všeobecné a špecifické terapeutické opatrenia. Katetrizačná angiografia (AG) je úvodným krokom do IAT u pacientov, ktorí spĺňajú jej indikačné kritériá, a pri chirurgických a endovaskulárnych revaskularizačných intervenciách. Počas IVT sa odporúča monitorovať priebeh fibrinolýzy pomocou TCD alebo TCCD. Neurologické vyšetrenie zahŕňa zhodnotenie vedomia podľa Glasgowskej škály porúch vedomia (GCS) a kvantifikáciu neurologického deficitu podľa NINHSS škály. Doriešenie definitívnej etiológie sa podriaďuje neodkladnému vykonaniu včasnej trombolýzy. Doplnujúce diagnostické vyšetrenia rezervujeme pre pacientov bez cerebrovaskulárnych rizikových faktorov, u ktorých je príčina mozgového infarktu neobjasnená, alebo ak klinický obraz, respektíve abnormality základných vyšetrení svedčia pre možnosť zriedkavej etiológie (6).

Liečba mozgového infarktu

Intravenózna trombolýza

Intravenózna trombolýza (IVT) je liečbou voľby pre pacientov s akútnym mozgovým infarktom v supratentoriálnej aj infratentoriálnej vaskulárnej oblasti do 3 hodín od vzniku prvých príznakov je (1). Štyriapolhodinové terapeutického okna pri systémovej trombolýze nie v SR zatiaľ schválené (7, 8). Odporúčaná i. v. dávka rt-PA je 0,9 mg/kg (maximálna dávka 90 mg). Prvých 10 % celkovej dávky sa podáva ako bolus v priebehu 1 minúty, zvyšok v infúzii počas 60 minút. Priaznivý výsledný klinický stav sa dosiahne u 31 – 50 % pacientov liečených rtPA a iba u 20 – 38 % pacientov liečených placebom (4). Pacient liečení do 90 minút od vzniku iktu majú až štvornásobne vyššiu úplnú úpravu ako pacienti, u ktorých sa liečba začne do 3 hodín (9). Výskyt symptomatických mozgových krvácaní (sICH) sa pohybuje okolo 6 % (10). Neúspešnosť IVT rekanalizovať oklúzie veľkých tepien mozgu na báze lebky je častým argumentom pre prednostnú indikáciu IAT s/bez endovaskulárnej revaskularizácie.

Sonotrombolýza

V súčasnosti možno **sonotrombolýzu (kombináciu IVT a ultrazvuku)** použiť ako experimentálnu liečbu oklúzií ACM. V štúdií CLOTBUST zistili úplnú rekanalizáciu M1-2 úseku ACM alebo úpravu neurologického deficitu do 2 hodín od i. v. podania bolusu rt-PA u 49 % pacientov s kontinuálnym TCD monitorovaním a u 30 % pacientov trombolyzovaných bez TCD monitorovania (11). Trombolytický účinok ultrazvuku možno zvýšiť aplikáciou na submikronové mikrobublinky dodávané do miesta oklúzie i. v. infúziou (11).

Intraarteriálna trombolýza

V SR nie je použitie **intraarteriálnej trombolýzy (IAT)** schválené; ani jeden liek nemá registrovanú indikáciu pre IAT. Podľa súčasne platných odporúčaní ESO možno IAT vykonávať u pacientov s angiograficky dokázanou oklúziou M1 alebo M2 úseku *a. cerebri media* (ACM) a *arteria basilaris* (AB), u ktorých je IVT malo účinná, respektíve úplne neúčinná (1, 12). Pri oklúziách v karotickom povodí treba začať IAT počas 6-hodinového časového okna od vzniku príznakov. V prípadoch oklúzie AB sa akceptuje dlhšie trvanie terapeutického okna, najmenej do 8 hodín, najmä, ak ide o postupnú progresiu ischemického deficitu a ak kóma s výbavnými kmeňovými reflexami netrvá 2 hodiny. V úspešnosti rekanalizácie oklúzie je IAT takmer dvojnásobne efektívnejšia, ako je IVT (12). Vhodnými

Tabuľka 2. Komplexná intenzívna liečba u pacienta s akútnou NCMP.

1. Monitorovanie vitálnych a najmä kardiálnych funkcií
2. Časté hodnotenie aktuálneho neurologického stavu a kvantifikovanie podľa NIHSS
3. Udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest (odsávanie, v prípade potreby intubácia) Monitorovanie oxygenácie, pri $\text{SatO}_2 < 92\%$ suplementácia O_2
4. Monitorovanie TK a špecifický prístup k liečbe vysokého a nízkeho krvného tlaku <ul style="list-style-type: none"> • Akútny mozgový infarkt neliečený trombolýzou: <ul style="list-style-type: none"> – antihypertenznú liečbu indikovať len pri opakovanom zistení zvýšenia sTK > 220 mmHg, alebo dTK >120 mmHg u inak nekomplikovaného pacienta (bez známok kardiálneho zlyhávania, disekcie aorty, akútneho IM a akútneho renálneho zlyhávania) – pri hypotenzii doplnenie objemu, pri nedostatočnej účinnosti vazopresory(dopamín 2 – 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) • Akútny mozgový infarkt liečený trombolýzou: <ul style="list-style-type: none"> – cieľový TK u pacientov s predchádzajúcou hypertenziou je 180/100 – 105 mmHg, u pacientov bez predchádzajúcej hypertenzie 160 – 180/90 – 100 mmHg. Musí byť dosiahnutý postupne, pričom počas prvých 24 hodín je zníženie TK maximálne o 10 – 15%. Pred trombolýzou musí byť sTK < 180 mmHg • Intracerebrálne krvácanie <ul style="list-style-type: none"> – cieľové hodnoty TK 160/90 mmHg alebo saTK 110 mmHg
5. Monitorovanie glykémie a liečba hyperglykémie /hypoglykémie <ul style="list-style-type: none"> – hyperglykémia > 10mmol/l je indikáciou na podanie inzulínu – korekcia hypoglykémie < 2,8 mmol/l bolusom i. v. dextrózy alebo infúziou 10 – 20% glukózy
6. Monitorovanie a liečba zvýšenej telesnej teploty (> 37,5°C) paracetamolom
7. Čo najvyššie začatie pasívnej a aktívnej rehabilitácie a redukcia fatických porúch
8. Zaisťovanie optimálnej výživy a bilancie tekutín, podľa potreby zavedenie permanentného katétra
9. Normalizácie porúch elektrolytov, osmolality a hematokritu
10. Prevencia trombózy hlbokých žíl a pľúcnej embólie
11. Polohovanie ako prevencia dekubitov, kontraktúr a bolestivých kĺbných zmien
12. Prevencia aspiračnej pneumónie
13. Prevencia močovej infekcie
14. Prevencia dekubitov
15. Tlmenie bolesti – analgetiká s čo najmenším tlmivým účinkom na CNS
16. Liečba parciálnych alebo sekundárne generalizovaných epileptických záchvatov
17. Liečba stavov zmätenosti sedáciou alebo antipsychotickou liečbou. Ide najmä o komplikácie hypovolémie, febrilného stavu alebo infekcie

kandidátmi pre IAT sú pacienti so stredne ťažkými a ťažkými iktami (NIHSS ≥ 11) pri oklúziách veľkých tepien mozgu, najmä AB. Hemoragické komplikácie vznikajú v prvých 36 hodinách od jej vykonania, väčšina z nich do 24 hodín (12).

Kombinovaná intravenózna/intraarteriálna trombolýza

Kombinovaná intravenózna/intraarteriálna (IVT/IAT) trombolýza je experimentálnym postupom, ktorý spája výhody IVT (jednoduchosť a rýchlosť) s výhodami IAT (vyššia úspešnosť rekanalizácie, nižšia dávka fibrinolytika, nižší výskyt sICH). Liečba začína i. v. podaním rt-PA v dávke 0,6 mg/kg (maximálna dávka do 60 mg), pokračuje okamžitou cerebrálnou AG a podaním rt-PA i. a. (maximálna dávka do 22 mg) v prípade zistenia pretrvávania uzáveru tepny (11). Výsledky klinických štúdií potvrdili, že pri starostlivom výbere pacientov môže byť kombinovaná IV/IA trombolýza bezpečnou a úspešnou liečbou

mozgového infarktu do 6 hodín od prvých príznakov (12).

Endovaskulárna mechanická rekanalizácia

Endovaskulárna mechanická rekanalizácia predstavuje rýchle sa rozvíjajúci nefarmakologický spôsob dosiahnutia včasnej rekanalizácie a úspešnej reperfúznei liečby mozgového infarktu (12, 13). Zahrňuje široké spektrum techník – intrakraniálnu perkutánnu angioplastiku (PTA), implantáciu stentov, endovaskulárnu trombolektómiu/embolektómiu (MERCİ retriever, angio jet), mechanickú disrupciu, aspiráciu krvnej zrazeniny (Penumbra systém), endovaskulárnu rekanalizáciu laserom (EPAR, *endovascular Photo Acoustic Recanalization device*) alebo endovaskulárnym ultrazvukom (EKOS ultrasound). Úspora času, ktorú táto liečebná stratégia prináša, umožňuje predĺženie terapeutického okna pre akútny mozgový infarkt do 8 hodín od jeho vzniku.

Ďalšou výhodou je nízke riziko hemoragických komplikácií a vyššia efektívnosť rekanalizácie oklúzií proximálnych úsekov veľkých tepien. Terapeutické použitie Merci katétra a Penumbra systému v USA schválila FDA, ostatné endovaskulárne zariadenia na mechanickú rekanalizáciu oklúzie sú testované v predklinických a klinických štúdiách (13). Indikačné kritériá vymedzujú experimentálnu mechanickú rekanalizačnú liečbu pacientom, ktorí nie sú vhodní pre IVT, alebo u ktorých IVT nebola úspešná.

Intrakraniálna angioplastika a stentovanie

Intrakraniálna angioplastika (PTA) a/alebo implantácia stentu rozruší embolus, okludovanú artériu revaskularizuje a súčasne ošetrí prípadnú ateromatóznú stenózu, na podklade ktorej by mohla vzniknúť včasná reoklúzia. Pre experimentálnu liečbu intrakraniálnych stenóz a oklúzií je k dispozícii samoexpandibilný stent Wingspan, schválený FDA (14).

Kombinovaná mechanická a farmakologická rekanalizačná liečba

U pacientov s jednoznačne dokázanou oklúziou ACI a ACM možno v rámci experimentálneho postupu kombinovať **urgentnú intrakraniálnu PTA s/bez stentovania s následnou aplikáciou fibrinolytika** (PTA+IAT alebo IVT+PTA), ktoré rozpustí malé fragmenty krvnej zrazeniny, ktoré by mohli embolizovať do distálnych cerebrálnych ciev (12, 13).

Urgentná karotická endarterektómia

Podľa odporúčaní ESO sú pre **urgentnú karotickú endarterektómiu (CEA)** vhodní pacienti s ľahkým (NIHSS < 5) a stredne ťažkým iktom (4 > NIHSS < 11) s jednoznačne dokázanou vysokostupňovou stenózou alebo oklúziou ipsilaterálnej cervikálnej ACI a nesignifikantnými ischemickými zmenami v CT alebo MRI obraze (1). Pacienti s CT/MRI nálezmi veľkého ipsilaterálneho hemisferálneho infarktu nie sú vhodní na urgentnú chirurgickú rekanalizáciu.

Záver

Éra rekanalizačnej liečby mozgového infarktu vychádzajúcej z poznatkov medicíny postavenej na dôkazoch IVT rekombinantným rt-PA začala pred 15 rokmi. Pokračujúci vývoj efektívnych a bezpečných metód endovaskulárnej rekanalizácie oklúzií mozgových artérií otvára cestu novej, tzv. multimodálnej rekanalizačnej liečbe, v ktorej sa spájajú výhody farmakologickej a mechanickej trombolýzy s ďalšími liečebnými

Tabuľka 3. Liečebné opatrenia edému mozgu a pri intrakraniálnej hypertenzii.

Elevácia hlavy a trupu o 30° (zlepšenie intrakraniálnej venózneho drenáže)
Eliminácia faktorov zvyšujúcich intrakraniálny tlak
<ul style="list-style-type: none"> • uvoľnenie kompresie v. jugularis • korekcia hypoxémie • korekcia hyperkapnie • korekcia hypertermie • tlmenie bolesti a psychomotorického nepokoja
Reštrikcia príjmu tekutín (1,5 – 2 l/24 hod.)
<ul style="list-style-type: none"> • nepodávanie infúzií glukózy a hypoosmolárnych roztokov
Osmoterapia
<ul style="list-style-type: none"> • 20 % manitol i.v. v iniciálnej dávke 0,5 – 1,0 g/kg počas 20 minút, následne každých 6 hodín dávka 0,25 – 0,5 g/kg (maximálna denná dávka 2 g/kg, cieľová osmolalita séra 310 – 320) • hypertonický roztok NaCl (bolusovo 40 – 60 ml 3% NaCl) • furosemid 20 – 40 mg i.v.
Riadená hyperventilácia (znižit' pCO₂ o 1,33 kPa)
Ide o krátkodobé opatrenie (4 – 6 hodín)
Neurochirurgická intervencia
<ul style="list-style-type: none"> • dekompresívna kraniotómia • maligne infarkty v povodí ACM (vek < 60 rokov, do 48 hodín od vzniku iktu) • expanzívne sa chovajúce infarkty mozočka • SAH (nezávisle od príčiny zvýšenia ICP)

postupmi. Prinášajú možnosť ďalšieho rozšírenia terapeutického okna, čo môže významne zvýšiť podiel takto liečených pacientov s akútnym mozgovým infarktom.

Intracerebrálne hemoragie

Intracerebrálne hemoragie (ICH) tvoria 15 % všetkých iktov. Sú najzávažnejším typom devastujúcej mozgovej cievnej príhody, po ktorom do roka zomrie viac než 50 % postihnutých a polovica z tých, čo prežijú, má závažné reziduálne postihnutie a iba 20 % zostane sebestačných (2). ICH nie je jednorazovým krátkodobým procesom ukončeným rýchlou tvorbou koagula a tamponádou zdroja krvácania. U 38 % typických hypertenzných ICH vyšetrovaných do 3 hodín od vzniku CT vyšetrenie ukázalo významnú progresiu krvácania a zväčšenie objemu hematómu o viac ako 33 % alebo o viac ako 12,5 ml (2), pričom u dvoch tretín pacientov došlo k progresii krvácania v priebehu jednej hodiny. Závažnosť ICH koreluje s veľkosťou hematómu a jeho lokalizáciou. Progresia krvácania je spojená s vysokou mortalitou a nepriaznivou funkčnou úpravou. V etiológii ICH sa uplatňuje (1) hypertenzia, (2) získané/vrodené postihnutia arteriálnej stenzy (lipohyalinóza a mikroaneuryzmy penetrujúcich artérií, amyloidná angiopatia, cievne anomálie, disekcia, iné) a (3) poruchy zrážania krvi (častejšie iatrogénneho pôvodu než pri hematologických ochoreniach).

Diagnostika intracerebrálnych hemoragií

ICH nie je možné spoľahlivo rozlíšiť od mozgového infarktu len na základe anamnézy a klinického obrazu. Definitívnu diagnózu stanovujú zobrazovacie metódy – CT alebo MRI mozgu. Natívne CT spoľahlivo stanoví prítomnosť čerstvého krvácania, veľkosť, charakter a lokalizáciu a jeho komplikácie, ale často nediodagnostikuje drobné a staršie krvácania (5). Problematické býva odlišenie primárnej hemorágie od čerstvej červenej malárie. Nevýhody CT kompenzuje moderné MR s použitím gradientných echo sekvencií T2*, ktoré zobrazí aj mikrokrvácania a staršie hematómy (5).

Pri podozrení na sekundárnu etiológiu krvácania je indikovaná cerebrálna CTA. Urgentná CTA je indikovaná na vylúčenie rupturovaných aneuryziem na ACM a ACCA u pacientov s hematómom v perisylvickej oblasti a frontobazálne preseptálne. Na akútnu CTA sú indikovaní pacienti s atypickými lobárnymi hematómami s možným vývojom expanzívnych prejavov a konusových komplikácií, ktorí jednoznačne profitujú z toho, že pri pozitívnom náleze možno nielen evakuovať hematóm, ale súčasne aj chirurgicky ošetriť zdroj krvácania. U malých atypických hematómov je lepšie s AG počkať až do úplného vstrebania hematómu, pretože zdrojom krvácania môže byť drobná AVM, ktorá sa akútne v hematóme nezobrazí. V uvedených prípadoch je AG indikovaná so 4 až 12-mesačným odstupom podľa vývoja CT

obrazu. U primárnych hypertenzných krvácaní v bazálnych gangliách, v talame a v zadnej jame sa v súčasnosti začala vykonávať ultravčasná CTA, pretože zobrazuje extravazácie kontrastnej látky (tzv. *spot sign*) do oblasti hematómu (15). Nález „*spot sign*“ býva len u pacientov s primárnym krvácaním a vždy je asociovaný s jeho progresiou. Mohol by sa využiť na selekciu pacientov vhodných pre včasnú liečbu limitujúcu progresiu krvácania.

Liečba intracerebrálnych hemoragií

Cieľom urgentnej liečby ICH je zabránenie progresie a rastu krvácania a rozvoja sekundárnych komplikácií, a to za pomoci redukcie vysokého krvného tlaku, hemostatickej liečby, úpravy hemokoagulácie a chirurgickej liečby (16). Je dôležitá úzka návaznosť intervenčnú neurorádiológiu a na neurochirurgiu. Individuálna liečba závisí od veľkosti a lokalizácii krvácania a na klinickom stave pacienta (2).

Liečba limitujúca progresiu krvácania

Liečba limitujúca progresiu krvácania

pozostáva z viacerých krokov:

- **včasná redukcia zvýšeného krvného tlaku.** Vplyv razantnej redukcie zvýšeného krvného tlaku na priebeh akútnej fázy intracerebrálnej hemorágie hodnotili randomizované štúdie ATACH a INTERACT (2). Ich výsledky nasvedčujú, že včasná razantná redukcia TK v prvých hodinách od iktu znižuje rast hematómov a nezhoršuje perifokálny edém. Možno ju zahrnúť do rutínnej liečby ICH bez obáv zo zhoršenia stavu pacienta (16). U hypertonikov by saTK nemal presahovať 130 mmHg a sTK by mal byť v rozmedzí 140 – 170 mmHg;
- **včasná hemostatická liečba rekombinantným aktivovaným faktorom VII (RFVIIa).** V klinickej štúdií fázy 2b sa pozorovalo, že liečba s RFVIIa (80 µg/kg) do 4 hodín od vzniku iktu významne limituje progresiu intracerebrálneho krvácania, je však spojená s výskytom závažných tromboembolických komplikácií, najmä z kardiovaskulárnej oblasti. Veľká randomizovaná štúdia FAST nezistila významné zlepšenie klinického stavu pacientov (18). Reanalýza jej výsledkov objavila terapeuticky prínos tejto liečby u mladých pacientov s objemom krvácania < 60 ml liečených do 2,5 hodín od vzniku príznakov (19). Rutinná hemostatická liečba RFVIIa sa neodporúča;
- **urgentná úprava poruchy hemokoagulácie pri krvácaní v dôsledku antikoagu-**

Tabuľka 4. Kontraindikácie trombolytickej liečby mozgového infarktu.

• Vek pod 18 rokov a nad 80 rokov
• Antikoagulačná liečba (INR > 1,7)
• Liečba i. v. heparínom v posledných 48 hodinách
• Trombocyty < 100 000/mm ³
• Nedostatočne kontrolovaná hypertenzia: TK > 185/110 mmHg po dvoch terapeutických pokusoch
• Izolovaný ľahký (NIHSS < 5) alebo rýchlo ustupujúci neurologický deficit
• Podozrenie na SAH i pri negatívnom CT mozgu
• Závažný ischemický iktus (NIHSS > 25) alebo nález rozsiahlejších včasných ischemických alebo zmien na CT mozgu
• Kóma alebo sopor (GCS < 9)
• Závažný mozgový infarkt v posledných 3 mesiacoch
• Prekonané intrakraniálne krvácanie v posledných 6 mesiacoch
• Závažné mozgové poranenie alebo operácia hlavy v posledných 3 mesiacoch
• Známy mozgový nádor, AVM alebo intrakraniálna aneuryzma
• Závažná operácia alebo kardiopulmonálna resuscitácia v posledných 10 dňoch
• Krvácanie do GIT alebo urogenitálne krvácanie v posledných 21 dňoch
• Známa hemoragická diatéza, anamnéza intrakraniálnej hemorágie
• Nedávna (menej ako 10 dní) arteriálna punkcia alebo nekomprimovateľná venózna punkcia (napr. v. subclavia)
• Aneuryzma aorty, kolitída, ezofageálne varixy, akútna pankreatitída
• Bakteriálna endokarditída, perikarditída
• Epileptický záchvat na začiatku iktu
• Generalizované malígne ochorenie
• Gravidita a laktácia, pôrod v posledných 10 dňoch, menštruácia
• Čerstvý infarkt myokardu
• Glykémia pod 2,7 mmol/l a nad 22,2 mmol/l
• Vysoké febrility, septický stav
• Očná hemorágia alebo operácia oka v posledných 3 mesiacoch
• Peritoneálna dialýza a hemodialýza
• Hepatálne a renálne zlyhanie

lačnej a trombolytickej liečby a koagulopatiach. Základom tejto liečby je včasná podanie čerstvej mrazenej plazmy alebo koncentráty koagulačných (FII, VII, IXa X) faktorov (16). Súčasne sa podáva vitamín K pri krvácaní v dôsledku liečby warfarínom, protamínsulfát pri krvácaní v dôsledku liečby heparínom, respektíve kompetitívny inhibítor aktivátora plazminogénu – kyselina tranexamová alebo polyvalentný inhibítor proteáz – aprotinín pri krvácaní po trombolytickej liečbe s rtPA. Riešenie symptomatických krvácaní po trombolýze s rtPA a warfarinizácii zahŕňa v prípade potreby aj urgentnú neurochirurgickú evakuáciu hematómu (1, 10).

Chirurgická liečba

Za indikáciu **operácie** v infratentoriálnej oblasti je považovaný mozočkový hematóm, ak je jeho priemer väčší ako 3 cm alebo ak komprimuje mozgový kmeň. V prípade mozočkového

hematómu menšej veľkosti, bez kompresie mozgového kmeňa sa pri rozvíjajúcom obštrukčnom hydrocefale odporúča komorová drenáž. Krvácania do mozgového kmeňa nie sú indikáciou chirurgickej liečby. Názory na operačnú liečbu supratentoriálnych krvácaní sú rozporuplné. Výsledky doterajších štúdií, vrátane štúdie STICH, nepreukázali významný prínos operačnej liečby v porovnaní s konzervatívnou (2). Relatívny prínos operačnej liečby sa zistil len v skupine mladších pacientov s povrchovou lokalizáciou lobárnych krvácaní. Akceptuje sa možný terapeutický prínos chirurgickej liečby u pacientov so zhoršovaním stavu vedomia a ložiskových príznakov pri stredne veľkých (20 – 50 ml) a väčších (51 – 80 ml) povrchovo uložených hemisferálnych krvácaní, najmä pri lokalizácii v temporálnom laloku, majúcej veľkú tendenciu k rýchlemu vývinu temporálneho konusu. Prínos operácií krvácania v bazálnych gangliách a v talame je sporný.

Záver

V liečbe ICH má primárne postavenie včasná liečba zameraná na limitáciu intracerebrálneho krvácania. Význam chirurgickej liečby je malý, obmedzený na niekoľko indikácií. Stúpa význam konzervatívnych postupov, ako je včasná redukcia TK a normalizácia koagulačných pomerov.

Subarachnoidálne krvácanie

Subarachnoidálne krvácanie (SAH) tvorí 5 % všetkých CMP (3). Incidencia SAH dosahuje 5 – 20/100 000 obyvateľov a na rozdiel od ostatných typov NCMP nemá klesajúcu tendenciu (3). Príčinou spontánneho SAH je v 85 % prípadov ruptúra intrakraniálnej aneurizmy. Aneurizmálne SAH sa vyznačuje výskytom rekurentných krvácaní a vysokou včasnou úmrtnosťou. V 15 % ide o neaneurizmatické SAH z rupturovanej cievy pri inom postihnutí (arterioskleróza malej tepny, AVM, amyloidová angiopatia, mykotické aneurizmy, moyamoya, iné). SAH sa manifestuje apoplekticky, u 30 – 40 % pacientov v pokoji, u ostatných pri fyzickej námahe, rozčúlení, stolici, kašli alebo koite. Typickým príznakom je náhla prudká, tzv. explozívna bolesť hlavy, vznik ktorej často sprevádza nauzea, vracanie, zmätenosť alebo krátkodobé bezvedomie a meningeálny syndróm. Ložiskové neurologické príznaky vznikajú, ak krvácanie roztriedi mozgové tkanivo alebo ako prejav ischemického poškodenia. Hlavnou príčinou ireverzibilného poškodenia mozgu sú komplikácie SAH, ku ktorým patria intrakraniálna hypertenzia, krvácanie do mozgového tkaniva, hemocefalus, obštrukčný hydrocefalus, edém mozgu a ischémia mozgu (*delayed cerebral ischemia*) pri cerebrálnych vazospazmoch v dôsledku výraznej poruchy cerebrálnej mikrocirkulácie.

Diagnostika SAH

Náhla neznesiteľná bolesť hlavy nie je pre SAH špecifickým príznakom, rozhodujúcim diagnostickým vyšetrením je urgentné natívne CT vyšetrenie. CT je pozitívne v 98 % v prvých 12 hodinách od vzniku, potom pozitívita CT nálezov klesá, v prvom dni na 93 %, v treťom dni na 80 % a po týždni na 50 % (3). Pri negatívnom CT je nutná diagnostická lumbálna punkcia, diagnózu potvrdí nález krvavého, resp. xantochromného likvoru. Zdroj krvácania diagnostikuje pomocou 3D CTA. V prípade nedostupnosti 3D CTA alebo negatívneho, respektíve nejasného nálezu, je potrebné urobiť DSA. Vyšetrenie sa musí vykonať najneskôr do 12 hodín od stanovenia diagnózy SAH. CTA možno vykonávať aj u nestabilných pacientov. 3D CTA je výhodná najmä u kandidátov

urgentnej endovaskulárnej liečby aneuryzmy, pretože lepšie indentifikuje krčiek aneuryzmy a ozrejmuje vzťah aneuryzmy ku kostným štruktúram na báze lebky. Alternatívou CTA/DSA je MRA, ktorej nevýhodou je nižšia schopnosť zobrazit' malé (< 5 mm) aneuryzmy. Asi u 20 – 30 % SAH prvá angiografia nezistí zdroj krvácania a je nutné vyšetrenie opakovať s odstupom 10 – 21 dní. Opakovaná angiografia zobrazí aneuryzmu len u 1 – 2 % pacientov (3). Po negatívnej druhej DSA niektorí odborníci odporúčajú neinvazívnu MRA, ktorá môže lokalizovať zdroj krvácania na základe zobrazenia depozitu hemosiderínu v okolí krvácajúcej aneuryzmy. Diagnostikovanie a monitorovanie cerebrálnych vazospazmov pomocou TCD umožňuje včasnú prevenciu a liečbu ischemických komplikácií, ako aj správne časovanie operačnej liečby. Monitorovanie EKG umožňuje diagnostikovať a liečiť srdcové arytmie a prípadné ischemické poškodenia myokardu. Klinický stav pacientov kvantifikujeme pomocou Hunt-Hessovej (HH) škály (tabuľka 5).

Liečba SAH

Pri zistení rupturovanej aneuryzmy je indikovaná chirurgická liečba, ktorá vyradí aneuryzmu z intrakraniálnej cirkulácie. Jej druh určí neurochirurg (**klipovanie krčka aneuryzmy neurochirurgickou svorkou, respektíve alternatívne endovaskulárne ošetrenie aneuryzmy pomocou katetrizačne zavedenej intraluminálnej slučky**, ktorou sa vyplní vak aneuryzmy – **koiling s/bez zavedenia stentu**).

Každý postup má svoje špecifické indikácie (3). V súčasnosti je snaha operovať aneuryzmu v prvých dňoch (< 48 hod.) po SAH, kedy u chorých nie sú cerebrálne vazospazmy a je nižší výskyt operačných komplikácií. Cieľom včasnej operácie je ochrániť čo najväčší počet pacientov pred vznikom opakovaného krvácania a pred rizikom ireverzibilného ischemického poškodenia mozgu z vazospazmov. Pri indikácii chirurgickej liečby je rozhodujúci klinický stav pacienta. Ak je pacient v dobrom stave (HH1-3) je vždy indikovaná urgentná operácia. Ťažké ložiskové príznaky, bezvedomie (HH4-5) a závažné symptomatické cerebrálne vazospazmy zistené pomocou TCD zvyšujú riziko operácie aneuryzmy, eventuálne operáciu kontraindikujú. Viaceré centrá preferujú endovaskulárny koiling. Veľká randomizovaná štúdia ISAT ukázala, že táto liečba má signifikantne nižšiu morbiditu a mortalitu pacientov ako liečba klipovaním (3). Endovaskulárna liečba sa jednoznačne preferuje u pacientov s aneuryzmami v zadnej mozgovej cirkulácii, pri ťažšom klinickom stave a u pacientov s inými pridruženými

chorobami. Stratégia včasného vyradenia rupturovanej aneuryzmy endovaskulárnym ošetrením s prípadným neskorším zaklipovaním dáva chorým šancu prežiť krvácanie aj pri ťažkom klinickom stave a pri ruptúre aneuryzmami v ťažko prístupných lokalizáciách. Význam včasnej operácie aneuryzmy sa umocňuje tým, že po operácii je možno agresívne liečiť cerebrálne vazospazmy a ischemické komplikácie. Odložená operácia/koiling (po 14 dňoch) sa odporúča u pacientov v ťažkom klinickom stave (HH 3 – 4), u pacientov s komorbitami, gigantickými alebo chirurgicky komplikovanými aneuryzmami. Urgentná chirurgická liečba komplikácií SAH je indikovaná u pacientov s expanzívne sa chovajúcim intracerebrálnym a subdurálnym hematómom a pri akútnom obštrukčnom hydrocefale (ventrikulostomia), a to aj v prípade, že postihnúť sú v ťažkom stave.

Medikamentózna liečba a celková starostlivosť pred operáciou je zameraná na zníženie rizika opakovaného krvácania, minimalizáciu následkov vazospazmov, udržanie homeostázy vnútorného prostredia a prevenciu sekundárnych komplikácií (tabuľka 6). Špecifickým problémom je arteriálna hypertenzia. V prvých dňoch po SAH je vhodné razantné zníženie TK (sTK 130 – 140 mmHg), neskôr je rozumné liečiť hypertenziu rovnako ako pri akútnom mozgovom infarkte,

Tabuľka 6. Všeobecné opatrenia u pacientov s aneuryzmatickým SAH.

Absolútny pokoj na lôžku	
Kontinuálne monitorovanie vitálnych funkcií – EKG, TK a dýchania	
Kontinuálne monitorovanie neurologického stavu – Glasgow Coma scale (GCS), Hunt-Hessova (HH) škála	
Šetrné ošetrovanie	
Výživa – diéta s hrubou vlákninou	
<ul style="list-style-type: none"> • pri poruche prehĺtania nazogastrická sonda (rtg kontrola jej umiestnenia) 	
Adekvátne dýchanie	
<ul style="list-style-type: none"> • antitusiká a mukolytiká • endotracheálna kanyla a riadené dýchanie 	
Zmäkčovanie stolice (prípadne laxatíva)	
Bilancia tekutín	
<ul style="list-style-type: none"> • u všetkých zabezpečiť i. v. cesty podávania tekutín • u pacientov s poruchou vedomia a pri inkontinencii zaviesť močový katéter • podávať minimálne 3 l tekutín /24 hod. (normálny fyziologický roztok) • kompenzovať nadmerné straty tekutín • vyšetriť elektrolyty minimálne každý druhý deň 	
Tlmenie bolesti	
<ul style="list-style-type: none"> • paracetamol/tramadol, opiáty (nepodávať ASA) 	
Tlmenie úzkosti	
<ul style="list-style-type: none"> • midazolam (5 mg i. m.) 	
Prevenčia hlbokjej flebotrombózy DK a pľúcnej embólie	
<ul style="list-style-type: none"> • pred klipovaním aneuryzmy – kompresívne ponožky • po operácii aneuryzmy – frakcionovaný heparín 	
Prevenčia ischemického poškodenia mozgu	
<ul style="list-style-type: none"> • pri vazospazmoch nimodipín 60 mg/denne a 4 hod. p. o. (tri týždne) 	
Optimalizácia krvného tlaku	

Tabuľka 5. Klasifikácia klinického stavu u pacientov po SAH: Hunt-Hessová (HH) škála.

Stupeň	Klinický opis
1	Asymptomatické SAH
2	Bolesť hlavy, meningizmus
3	Somnolencia, zmätenosť, mierny ložiskový nález
4	Sopor, stredne ťažká až ťažká hemiparéza, možná včasná decerebračná rigidita a autonómne poruchy
5	Kóma, decerebračná rigidita, moribundný stav

pretože nadmerné zníženie TK môže potencovať ischemické mozgové poškodenie. Rutinné podávanie antifibrinolytik na prevenciu rekurentného krvácania sa neodporúča, pretože výrazne zvyšujú výskyt ischemických komplikácií. Diskutuje sa však o možnom prínose veľmi včasnej krátkodobej antifibrinolytickej liečby, najmä pri súčasnej profylaxii hypovolémie a vazospazmov a o prínose podávania antifibrinolytik v určitých klinických situáciách, napríklad u pacientov s nízkym rizikom vazospazmov alebo pred odloženou operáciou. Neexistuje nijaká špecifická prevencia a liečba vazospazmov. Prevencia sekundárnej ischémie spočíva v udržiavaní normovolémie pomocou zvýšeného prívodu tekutín a efektívneho cerebrálneho perfúzného tlaku. V klinických štúdiách sa zistilo zmiernenie

rozsahu sekundárnej ischémie pri p. o. liečbe nimodipínom (4 – 6-krát 60 mg denne), odporúča sa jeho užívanie 14 – 21 dní (3). Prínos statínov metaanalýza nepotvrdila. V randomizovanej štúdii sa overuje účinnosť magnéziu sulfátu, predbežné výsledky ukazujú signifikantné zníženie morbidity a mortality (3). Pri liečbe hyponatrémie je dôležitejšie korigovať hypovolemiu než samotnú hyponatrémiu. Po chirurgickej liečbe aneurizmy možno predchádzať ischemickému poškodeniu mozgu kombináciou indukovanej hypertenzie s hypervolemiou a hemodilúciou (tzv. 3H liečba). Ak nie sú vazospazmy takýmto spôsobom zvládnuteľné, možno postupovať agresívnejšie a vykonať intracisternálnu fibrinolyzu krvných zrazenín (intratekálne rtPA), endovaskulárnu dilatáciu s PTA alebo selektívnu intrakraniálnu arteriálnu aplikáciu papaverínu, ale tieto agresívne stratégie sú akceptované len v rámci experimentálnych postupov a sú pri nich závažné komplikácie (3). Názory na profylaktickú antikonvulzívnu liečbu sú kontraverzné, na Slovensku ju odporúčame u pacientov s iniciálnym výskytom záchvatov. Urgentnú liečbu môžu vyžadovať srdcové arytmie a veľmi raritný infarkt myokardu.

Záver

Včasná diagnostika SAH je nedostatočná aj pri dostupnosti moderných zobrazovacích neurodiagnostických vyšetrovacích metód. SAH sa diagnostikuje neskoro u jednej štvrtiny až jednej polovice pacientov, často až po opakovanom krvácaní (21). Kľúčovým problémom sú diagnostické omyly v dôsledku nedostatočného poznania atypických klinických manifestácií SAH a preceňovanie významu negatívneho nálezu CT vyšetrenia. Neskoro sa diagnostikujú práve pacienti, u ktorých by včasná operácia mala najväčší terapeutický prínos. Pacienti s nepoznaným SAH majú výrazne horšiu prognózu vzhľadom na častý výskyt závažných včasných komplikácií (20, 21). Keďže nie je možné zabrániť

vzniku rekurentných krvácaní, hlavným cieľom liečby aneurizmalného SAH je včasné vyradenie aneurizmy z mozgovej cirkulácie. Preferuje sa endovaskulárny koiling, ktorý možno vykonať už pri angiografii, a to aj u pacientov v ťažkom klinickom stave a v prípadoch ťažko prístupnej aneurizmy, najmä vo vertebrobazilárnom povodí. Mimoriadny význam majú včasné opatrenia zamerané na prevenciu ischemického poškodenia mozgu pri vazospazmoch, ktoré sú hlavnou príčinou vysokej morbidity a mortality pacientov po SAH.

Literatúra

1. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
2. Broderick J, Connolly S, Feldmann E et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 391–413.
3. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 2009; 40: 994–1025.
4. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guidelines from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007; 38: 1655–1711.
5. Latchaw RE, Alberts M J, Lev MH et al. Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke. A Scientific Statement From the American Heart Association Stroke. *Stroke* 2009; 40: 3646–3678.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR et al. Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 493–501.
7. del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC et al. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009; 40: 2945–2948.
8. Mishra NK, Albers GW, Davis S M et al. Mismatch-Based Delayed Thrombolysis. A Meta-Analysis. *Stroke* 2010; 41: e25–e33.
9. Marler JR, Tilley BC, Brott TG et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000; 55: 1649–1655.
10. Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1093–1099.
11. Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: A comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke* 2010; 41: 280–287.
12. Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular Approaches to Acute Stroke, Part 1: Drugs, Devices, and Data. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 649–661.
13. Nogueira RG, Yoo AJ, Buonanno FS et al. Endovascular Approaches to Acute Stroke, Part 2: A Comprehensive Review of Studies and Trials. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 859–875.
14. Suh SH, Kim BM, Roh HG et al. Self-Expanding Stent for Recanalization of Acute Embolic or Dissecting Intracranial Artery Occlusion. *Am J Neuroradiol* 2010; 31: 459–463.
15. Almandoz JED, Yoo AJ, Stone, MJ et al. The Spot Sign Score in Primary Intracerebral Hemorrhage Identifies Patients at Highest Risk of In-Hospital Mortality and Poor Outcome Among Survivors. *Stroke* 2010; 41: 54–60.
16. Steiner T, Bösel J. Options to Restrict Hematoma Expansion After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 402–409.
17. Craig S, Anderson CS, Huang Y, MD, Arima H et al. Effects of Early Intensive Blood Pressure-Lowering Treatment on the Growth of Hematoma and Perihematomal Edema in Acute Intracerebral Hemorrhage. The Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke* 2010; 41: 307–312.
18. Diringer MN, Skolnick BE, Mayer SA et al. Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke* 2010; 41: 48–53.
19. Mayer SA, Davis SM, Skolnick BE et al. Can be a subset of intracerebral hemorrhage patients therapy with with recombinant activated factor VII? *Stroke* 2009; 40: 833–840.
20. Suarez JJ, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2006; 354: 387–396.
21. Mayer PL, Awad IA, Todor R et al. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm: prevalence and correlation with outcome at four institutions. *Stroke* 1996; 27: 1558–1563.

MUDr. Ivan Gogolák, PhD.

FNsP Bratislava Nemocnica Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
gogolak2@gmail.com

Jiří Vlček, Daniela Fialová a kolektiv: Klinická farmacie I.

První učebnice klinické farmacie u nás je primárně určena pro pregraduální vzdělávání v oboru klinická farmacie, nezbytná je ale i pro předatestační a postgraduální přípravu. Je účelně zpracovaná, prakticky orientovaná, tvoří základní zdroj informací pro práci klinických farmaceutů na lůžkových odděleních, ambulancích i při poskytování klinicky-orientované farmaceutické péče v lékárnách. Díky své přehlednosti může být využita i dalšími zdravotnickými pracovníky v racionální farmakoterapii.

ISBN: 978-80-247-3169-8, kat. číslo 1652, 376 s.

Distribúcia v SR: Grada Slovakia, s.r.o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, tel.: 02/5564 5189



www.grada.sk