

LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO

V OLOMOUCI



**Vztah mezi ischemickými cévními mozkovými příhodami a onemocněním
srdce z pohledu diagnostiky a prevence**

Disertační práce k získání vědecké hodnosti doktora
v oboru Neurologie

MUDr. Michal KRÁL

Olomouc 2013

Téma: Léčba a prevence cévních mozkových příhod

**Název: Vztah mezi ischemickými cévními mozkovými příhodami a
onemocněním srdce z pohledu diagnostiky a prevence**

MUDr. Michal Král

Neurologická klinika FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

tel. 588 443 401

fax: 585 844 201

e-mail: michal.kral@fnol.cz

Autorské prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně s použitím uvedené literatury.

V Olomouci dne 4. 4. 2013

MUDr. Michal Král

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval všem kolegům z Neurologické kliniky, kteří mi pomohli zpracovat nashromážděná data, která jsou podkladem této práce. Jmenovitě prof. MUDR. Romanovi Herzigovi, Ph.D.; doc. MUDr. Davidovi Školoudíkovi, Ph.D., Anně Kunčarové; doc. MUDr. Danielovi Šaňákovi, Ph.D.; MUDr. Andrei Bártkové, Ph.D. a MUDr. Tomášovi Veverkovi.

Dále bych chtěl velmi poděkovat za trpělivost a trvalou podporu své rodině.

Obsah

1. Úvod	8
2. Problematika vztahu ischemických cévních mozkových příhod a onemocnění srdce..12	
2.1 Problematika kardioemboligenních ischemických cévních mozkových příhod ...	12
2.2 Problematika vztahu ischemických cévních mozkových příhod a akutního koronárního syndromu	18
3. Primární prevence ischemických cévních mozkových příhod	20
3.1. Optimální ovlivnění vaskulárních rizikových faktorů	24
3.2 Antitrombotická terapie – antiagregace, antikoagulace	27
3.3. Odstranění potencionální příčiny ischemické cévní mozkové příhody chirurgickou či endovaskulárně léčbou	29
4. Sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod	30
4.1 Optimální ovlivnění vaskulárních rizikových faktorů	30
4.2 Antitrombotická terapie – antiagregace, antikoagulace	33
4.3 Odstranění potencionální příčiny ischemické cévní mozkové příhody chirurgickou či endovaskulárně léčbou	35
5. Vztah fibrilace síní a nepříznivého výsledného klinického stavu po ischemické cévní mozkové příhodě	39
5.1 Úvod	39
5.2 Metodika	40
5.3 Výsledky	42

5.4 Diskuze	47
6. Výskyt kardioselektivního troponinu T u pacientů v akutní fázi ischemické cévní mozkové příhody	49
6.1 Úvod	49
6.2 Metodika	50
6.3 Výsledky	53
6.4 Diskuze	60
7. Vztah sérové hladiny kardioselektivního troponinu T s lokalizací a objemem mozkové ischémie v akutní fázi cévní mozkové příhody	64
7.1 Úvod	65
7.2 Metodika	65
7.3 Výsledky	69
7.4 Diskuze.....	75
8. Diskuze	78
9. Závěr	80
10. Souhrn	81
11. Summary	84
12. Literatura	87

13. Publikační činnost	108
13.1 Práce související s disertační prací	108
13.1.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF	108
13.1.2 Přehledné vědecké práce uveřejněné v časopisech s IF	110
13.1.3 Přehledné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech	110
13.1.4 Publikovaná abstrakta.....	110
13.1.5 Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech	113
13.2 Ostatní publikace.....	117
13.2.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF	117
13.3 Seznam řešených grantů	120
13.4 Seznam citací v SCI	121
14. Přílohy	125

1. Úvod

Cévní mozkové příhody (CMP) patří k nejčastějším příčinám morbidit a mortality v celosvětovém měřítku, přičemž v rozvinutých zemích představují nejvýznamnější příčinu nejen morbidit, ale i dlouhodobé invalidity (Lopez et al. 2006). Představují také druhou nejčastější příčinu demence, nejčastější příčinu epilepsie u starších osob a častou příčinou deprese (O'Brien et al. 2003; Rothwell et al. 2005). S ohledem na demografické změny v rozvinutých zemích lze navíc v blízké budoucnosti dále očekávat zvýšení jejich incidence i prevalence (O'Brien et al. 2003; Rothwell et al. 2005).

Udává se, že ve Spojených státech amerických každým rokem dojde k rozvoji cca. 795 000 ischemických cévních mozkových příhod (iCMP). V roce 2010 tyto iCMP zapříčinily jedno ze 17 úmrtí s odhadovanými přímými a nepřímými náklady dosahujícími 73,7 miliard dolarů (Lloyd-Jones et al. 2010). V západoevropských zemích je nyní odhadována incidence CMP mezi 2,0 – 2,5 na 1 000 obyvatel, z toho iCMP představují 85 %, avšak ve východoevropských zemích je odhadována incidence CMP dokonce 3,0 – 5,0 na 1 000 obyvatel, z toho 70 – 85 % představují iCMP (Brainin et al. 2000). V České republice (ČR) umírá ročně na CMP přibližně 6 500 mužů a 10 500 žen (ÚZIS ČR 2011).

Většina iCMP se vyskytne u pacientů s vysokým rizikem – pacientů s vaskulárními rizikovými faktory nebo po již prodělané akutní cévní příhodě (koronární či mozkové) (Hankey a Warlow 1999). Udává se, že okolo 25 % iCMP představují recidivy po již proběhlých ischemických ktech či tranzitorních ischemických atakách (TIA) (Johnston et al. 2007; Lanzino, Rabinstein a Brown 2009). Pro odhad rizika cévní mozkové příhody po TIA byl sestaven speciální skórovací systém ABCD² – viz **Tabulka 1** (Johnston et al. 2007).

Tabulka 1. ABCD² skórovací systém rizika ischemické cévní mozkové příhody po tranzitorní ischemické atace.

Faktor	Body	7denní riziko iCMP
Age - věk \geq 60 let	1	
Blood pressure – krevní tlak \geq 140/90 mm Hg	1	
Clinical features – klinické příznaky		
Oslabení jednostranných končetin (hemiparéza)	2	
Fatická porucha bez oslabení končetin	1	
Duration of TIA – délka trvání TIA		
\geq 60 min	2	
10 – 59 min	1	
Diabetes mellitus	1	
Vyhodnocení:	0 - 3	1,2 %
	4 - 5	5,9 %
	5 - 6	11,7 %

iCMP = ischemická cévní mozková příhoda, TIA = tranzitorní ischemická ataka

Stran etiologie iCMP se obecně udává, že aterotrombotická iCMP představuje 50 – 70 % všech iCMP, kardioemboligenní 20 – 30 % a jiné příčiny (včetně nedeterminovaných kryptogenních iCMP) přibližně kolem 10 – 30 % všech iCMP (Sacco et al. 1989; Kistler 1996; Albers et al. 2004). Avšak incidence kardioemboligenních iCMP může být ještě mnohem vyšší, neboť se obecně předpokládá, že z 20 % etiologicky nedeterminovaných iCMP mohou většinu představovat kardioemboligenní příhody (díky paroxysmální fibrilaci síní[FS], asymptomatickým nitrosrdečním trombům, aneuryzmatu levostranných oddílů, sick sinus syndromu apod.), čímž by se zastoupení kardioemboligenních příhod mohlo blížit až k 50 % (Sacco et al. 1989).

Důsledná identifikace pacientů s kardioembolizační etiologií iCMP klade na diagnostický proces zvýšené nároky (provedení jícnové echokardiografie, opakované Holterovo monitorování elektrokardiogramu [EKG], případně i koronarografické vyšetření), ale je velmi důležitá s ohledem na výrazně odlišnou strategii sekundárně preventivní léčby. Oproti aterotrombogenní etiologii byla prokázána 68 % redukce relativního rizika kardioembolismu při užití antikoagulační terapií ve srovnání s pouze 20 % redukcí rizika u pacientů léčených antiagregancii (Fuster et al. 2006). Nicméně i přes tyto všeobecně známá doporučení stran preventivní terapie, obsažená v doporučeních American Heart Association/American Stroke Association a European Stroke Organisation (Pearson et al. 2002; Fuster et al. 2006; ESO 2008) zde stále chybí jednoznačné doporučení rutinního komplexního kardiologického vyšetření u všech pacientů po iCMP (Cheitlin et al. 2003). Proto je zde nadále přítomno riziko poddiagnostikování kardioemboligenních iCMP. Obecně rezervovaný přístup lékařské obce k nasazování antikoagulační terapie toto riziko umocňuje. A toto vše ve svém důsledku vede k nedostatečné prevenci kardioemboligenních

iCMP (Lackner a Battis 1995; Albers et al. 1996; Antani et al. 1996; Lawson et al. 1996; Brass et al. 1997; Gurwitz et al. 1997; McCormick et al. 1999).

V posledních letech bylo díky novým terapeutickým možnostem (systémová a lokální trombolýza, mechanická rekanalizace mozkové tepny) dosaženo výrazného pokroku v akutní léčbě iCMP a tím i ke zlepšení prognózy pacientů s iCMP. Avšak optimální primární a sekundární prevence stále patří k základním principům péče o pacienty v riziku vzniku iCMP nebo její recidivy. Primární a sekundární prevence iCMP je založena na optimálním ovlivnění vaskulárních rizikových faktorů jednak změnou životního stylu spolu farmakoterapií v podobě antitrombotické léčby (antiagregaci či antikoagulaci) a odstraněním potenciální příčiny iCMP chirurgickou či endovaskulární léčbou (Fuster et al. 2006; Goldstein et al. 2006; ESO 2008).

2. Problematika vztahu ischemických cévních mozkových příhod a onemocnění srdce

2.1 Problematika kardioemboligenních ischemických cévních mozkových příhod

Stran etiologie iCMP se obecně udává, že aterotrombotická iCMP představuje 50 – 70 % všech iCMP, kardioemboligenní 20 – 30 % a jiné příčiny (včetně neurčených) přibližně kolem 10 – 20 % všech iCMP (Sacco et al. 1989; Kistler 1996; Albers et al. 2004). Avšak incidence kardieomboligenních iCMP může být ještě mnohem vyšší, neboť se obecně předpokládá, že z 20 % etiologicky neurčených iCMP mohou většinu představovat kardioemboligenní infarkty (díky paroxysmální FS, asymptomatickým nitrosrdečním trombům, aneuryzmatu levostranných oddílů, sick sinus syndromu apod., blíže viz **Tabulku 2**) – poté by se zastoupení kardioemboligenních příhod mohlo blížit až 50 % (Sacco et al. 1989). Tyto údaje jsou v korelaci s našimi vlastními zjištěními, kdy v retrospektivní deskriptivní studii provedené na Neurologické klinice LF UP a FN Olomouc v letech 2007 – 2008 na souboru 592 pacientů s akutní iCMP byla kardioemboligenní etiologie zastoupena celkově v 36,7 % pacientů s akutní iCMP, z nich v 75 % případů byla přítomna FS, ať už v paroxysmální či chronické formě, a pouze ve 25 % nebyl kardioembolismus ve spojitosti s FS (Kráľ 2009).

Tabulka 2. Kardioemboligenní příčiny ischemické cévní mozkové příhody.

Velmi časté	Fibrilace a flutter síní , trombus v levé síní a v levé komoře
Méně časté	Chlopenní vady a náhrady, spontánní echokonstrast, aterosklerotické změny ascendentní aorty
Vzácné	Intrakardiální tumory, plicní arteriovenózní malformace, perzistující levostranná horní dutá žíla s anomálním vyústěním do levé síně
Nejisté	Abnormity síňového septa (patentní foramen ovale, defekty, aneuryzma)

Jsou známa různá srdeční onemocnění, která mohou být příčinou embolizace ze srdce do mozkového řečiště, např. aneuryzma levé síně a komory, sick sinus syndrom, mitrální stenózy, srdeční myxom, nitrosrdeční trombus nebo infarkt myokardu - tyto zdroje mají různě vysoký kardioembolizační potenciál, blíže viz **Tabulku 2**.

Nicméně suverénně nejčastější příčinu kardiembolismu představuje FS. Fibrilace síní představuje nejčastější klinicky závažnou arytmií ze všech poruch rytmu, s kterou se v denní praxi setkáváme. Jedná se o supraventrikulární tachykardii charakterizovanou nekoordinovanou rychlou síňovou aktivitou. V poslední době bývá přirovnávána k moderní epidemii. Na podkladě proběhlých studií se ukazuje, že její výskyt roste nejen s věkem, ale v průběhu druhé poloviny minulého století i absolutně v jednotlivých věkových kategoriích (Lip a Godtfredsen 2003; Pedersen et al. 2003). Odhaduje se, že v Evropské unii je paroxyzmální nebo perzistentní FS přítomna u 4,5 milionu osob. V posledních 20 letech došlo k 66% nárůstu hospitalizací pro FS. Prevalence FS v celé populaci je 0,4 – 1 %, s věkem významně narůstá. Průměrný věk pacienta s FS je 75 let. Incidence do 40 let věku je méně než 0,1 % ročně, zatímco ve věku nad 80 let činí 1,5 % za rok u žen a 2 % u mužů. Prevalence ve skupině osob ve věkovém rozmezí od 60 do 75 let je až 4 – 5 % pacientů. Ve vyšších věkových skupinách je výskyt fibrilace síní vyšší, dosahuje až 10 % (Furberg et al. 1994; Lloyd-Jones et al. 2004; Fuster et al. 2006).

Pacienty s FS ohrožuje nejvíce kardiální trombembolizmus. Z rozsáhlých kontrolovaných studií vyplynulo, že FS je v průměru komplikována embolizační příhodou jakéhokoliv druhu ve 4 – 5 % případů ročně (Furberg et al. 1994; Falk 1997). Předpokládá se, že na vzniku trombu se podílí stáza krve v levé síni či levém oušku způsobená ztrátou síňové systolické funkce a rychlou nepravidelnou komorovou frekvencí způsobující nedostatečné plnění levé komory. Tento fenomén, detekovatelný transezofageální echokardiografií (TEE) jako spontánní echokontrast, vzniká zvýšenou interakcí erytrocytů s molekulami fibrinogenu

za podmínek zpomalení toku a stázy (Lip a Godtfredsen 2003). Mezi další faktory patří „zdrsněný“ povrch endokardu (zřetelný pod elektronovým mikroskopem) vycházející z edematózních a fibrotických změn s místy obnaženým endotelem (Masawa et al. 1993).

Shirani a kol. pozorovali signifikantně vyšší výskyt endokardiální fibroelastózy v levém srdečním oušku u pacientů s FS než u sinusového rytmu. V souvislosti s ultrastrukturálními změnami endokardu byla u pacientů s FS a mitrální vadou pozorována zvýšená plazmatická koncentrace von Willebrandova faktoru (vWf) (Shirani a Alaeddini 2000). Rovněž jeho zvýšená endokardiální exprese byla zjištěna v souvislosti s objemovým přetížením levého ouška, přičemž byla popsána korelace mezi vznikem adherentního destičkového trombu a endokardiální expresí vWf (Fukuchi et al. 2001).

U pacientů s FS byl také zjištěn jakýsi prokoagulační stav. Kumagai et al. popsali zvýšené hladiny D dimerů u nemocných s chronickou FS v porovnání se zdravými jedinci se sinusovým rytmem (Fukuchi et al. 2001). Toto zjištění následně potvrdili také Lip a kol., přičemž po úspěšné elektrické kardioverzi došlo k poklesu hladiny D dimerů (Lip, Lowe, et al. 1995). Současně se podařilo prokázat, že zvýšená hladina vWf má prediktivní hodnotu pro přítomnost trombu v levém srdečním oušku zobrazitelným pomocí jícnové echokardiografie (TEE) (Lip, Rumley, et al. 1995). Ve studii SPAF III byla zjištěna souvislost mezi plazmatickou hladinou vWf a přítomností čtyř rizikových faktorů CMP (srdečního selhání, předchozí CMP, vyššího věku, diabetu mellitu [DM]) (Conway et al. 2002). Následné analýzy této studie naznačily, že zvýšená hladina vWf může mít prediktivní výpovědní hodnotu cerebrovaskulární příhody nezávisle na znalosti klinických rizikových faktorů (Conway et al. 2003). Endoteliální dysfunkce, stáza v levé síni a oušku a hyperkoagulační stav jsou jistě jedny z mnoha faktorů podílejících se na komplexním trombembolickém mechanismu u pacientů s FS.

Mortalita u nemocných s FS je asi dvakrát vyšší než u pacientů se sinusovým rytmem (Krahn et al. 1995). FS je spojena se zvýšeným dlouhodobým rizikem CMP, srdečního selhání, celkové mortality, a to zejména u ženského pohlaví (Atrial Fibrillation Investigators 1994; Stewart et al. 2002). Ve Framinghamské studii FS zvyšovala riziko iktu 5,6krát oproti srovnatelné populaci se sinusovým rytmem, což představuje riziko 5 % za rok (The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators 1998). U pacientů s revmatickou chlopenní vadou a FS je riziko iCMP dokonce 17krát vyšší (Wolf et al. 1978).

U podskupiny mladších nemocných bez přidružených onemocnění je absolutní riziko iktu ale relativně nízké, incidence činí asi 0,5 – 1 % (The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators 1998). Cabin a kol. v analýze rizika tromboembolických komplikací u nemocných s FS prokázal, že embolizace do centrálního nervového systému představují 85 % embolizačních příhod, zatímco periferní embolizace se podílí na 15 % (Cabin et al. 1990). Rozborem ischemických iktů bylo zjištěno, že u nemocných s FS jde v 80 % o kardioembolizační etiologii (Lake et al. 1989; Krahn et al. 1995).

Fibrilace síní je díky všem výše uvedeným skutečnostem výrazným, nezávislým rizikovým faktorem pro vznik iCMP a tedy zvýšené mortality i morbidity v důsledku tromboembolické nemoci u všech forem FS, ať už paroxysmální, nebo chronické. Nezávislými rizikovými faktory pro iCMP u pacientů s FS, při nepřítomnosti chlopňové vady, jsou hypertenzní nemoc, srdeční slabost, vzrůstající věk a DM. Za přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění se riziko iCMP dále výrazně zvyšuje (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators 1992).

Mnohé studie prokázaly, že léčba warfarinem poskytuje vysoce efektivní prevenci iCMP. Metaanalýza pěti randomizovaných placebem kontrolovaných studií (AFASAK,

BAATAF, SPAF I, SPINAF, CAFA) prokázala relativní snížení rizika kardioemboligenní iCMP o 68 % ve skupině pacientů léčených warfarinem (Goldstein et al. 2006). Kyselina acetylsalicylová (ASA) je zřetelně méně účinná v prevenci kardioemboligenních iCMP u pacientů s FS – metaanalýza randomizovaných studií prokázala snížení relativního rizika vzniku všech subtypů iktu při medikaci ASA pouze o 22 % (Hart et al. 1999; Goldstein et al. 2006).

Antikoagulační terapie na druhé straně zvyšuje riziko systémového i intracerebrálního krvácení. Výskyt krvácení roste s intenzitou antikoagulační terapie a s věkem léčených pacientů (Gorter 1999). Dalšími potencujícími faktory krvácení jsou zvýšená hladina kreatininu, nízký hematokrit, DM a nekompensovaná arteriální hypertenze. Avšak léčba warfarinem korigovaná dle INR (cílové hodnoty 2,0 – 3,5) snižovala podle kumulativní analýzy provedených studií riziko iktu bez významného zvýšení krvácivých příhod (Ezekowitz a Levine 1999).

V současné době se stále více do běžné praxe prosazují nová moderní perorální antikoagulantia i v rámci prevence TIA/iCMP u pacientů s FS. Jedná se především o přímý inhibitor trombinu (f. IIa) dabigatran etexylát, přímé inhibitory f. Xa (rivaroxaban a apixaban). Tyto nové perorální antikoagulační preparáty prokázaly obecně vyšší efektivitu a bezpečnost (nižší incidenci ICH) než warfarin, jsou dobře tolerovány a přinášejí výrazně lepší compliance vzhledem k výrazně jednodušší administraci medikace (Connolly et al. 2009; Granger et al. 2011; Patel et al. 2011). Tyto nové preparáty jsou v současné době v našich podmínkách vázány na četná preskripční omezení pro jejich vyšší finanční náročnost ve srovnání s warfarinem.

Důsledná identifikace pacientů s kardioembolizační etiologií iCMP klade zvýšené nároky na diagnostický proces (provedení TEE, opakované Holterovo monitorování EKG, případně i koronarografické vyšetření), ale je velmi důležitá právě s ohledem na výrazně

odlišnou strategií sekundárně preventivní léčby oproti aterotrombogenní etiologii. Nicméně i přes tato všeobecně známá doporučení stran preventivní terapie, obsažená v doporučeních American Heart Association/American Stroke Association a European Stroke Organisation (Pearson et al. 2002; Fuster et al. 2006; ESO 2008), zde stále není jednoznačné doporučení rutinního komplexního kardiologického vyšetření u všech pacientů po iCMP (Cheitlin et al. 2003). Díky tomu je přítomno riziko poddiagnostikování kardioemboligenních iCMP, které je navíc umocněno rezervovaným přístupem lékařské obce k antikoagulační terapii a tudíž i k nedostatečné prevenci kardioemboligenních iCMP (Lackner a Battis 1995; Albers et al. 1996; Antani et al. 1996; Lawson et al. 1996; Brass et al. 1997; Gurwitz et al. 1997; McCormick et al. 1999).

2.2 Problematika vztahu ischemických cévních mozkových příhod a akutního koronárního syndromu

Ischemické cévní mozkové příhody ve spojení s akutním infarktem myokardu (IM) představují suverénně hlavní příčinu úmrtí a invalidity ve vyspělých zemích (Thom et al. 2006). Navíc rizikové vaskulární faktory pro rozvoj iCMP a závažných kardiovaskulárních příhod jsou velmi podobné a existuje mnoho interakcí mezi různými formami kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění (Pearson et al. 2002).

Po akutních koronárních příhodách je výskyt CMP výrazně vyšší, a to zejména v časně fázi po koronární příhodě (Fuster a Halperin 1989; Moe et al. 1999; Witt et al. 2005). Podobně u pacientů s anamnézou prodělaného cerebrovaskulárního onemocnění jsou komplikace spojené s kardiovaskulárními onemocněními, zejména ischemickou chorobou srdeční, hlavními příčinami dlouhodobé mortality (Truelsen et al. 2002; Touzé et al. 2005).

V současné době není zcela jasně objasněná souvislost mezi akutním koronárním syndromem a CMP, ačkoli byla již mnohokrát popsána (Dimant a Grob 1977; Goldstein 1979; Norris et al. 1979; Myers et al. 1982; Kolin a Norris 1984; Lindgren et al. 1994). Jistou roli zde hraje i možnost zastření klinických příznaků akutního koronárního syndromu symptomatikou CMP. Nejvíce diskutovány jsou následující dvě teorie: 1.) poškození myokardu způsobené neuromediací během poškození mozku při iCMP, a 2.) kombinace vlastní ischemické choroby srdeční a akutní CMP. Upřednostňována bývá druhá z těchto teorií.

Ischemická choroba srdeční u starších lidí může dlouho zůstat bez povšimnutí z důvodu zhoršení paměti, absence symptomů, a snížené fyzické aktivity pacienta (Sheifer et al. 2000). Navíc příznaky akutního koronárního syndromu mohou být ne zcela zřetelně vyjádřeny a projevy iCMP bývají zřetelnější a dramatičtější. Pro pacienty obtížné spolupracovat a odpovídajícím způsobem nahlásit příznaky - z důvodu kognitivní poruchy, poruchy řeči, agitace, deliria a ostatních poruch vědomí (Troøyen et al. 2001; Chalela et al. 2004; Christensen et al. 2004). Pochopitelně ze stejných důvodů je při směřování diagnostiky pro absenci anamnestických dat (upozorňujících na možnost akutního koronárního syndromu, či jiné kardiální příčiny) znevýhodněn i ošetřující personál.

Situaci komplikuje i absence jasných doporučení, jak postupovat v případě příznaků poškození myokardu u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou. Zejména při indikaci pro pacienty s akutní iCMP potenciálně rizikové koronární angiografii (CAG) je třeba individuálně vážit profit kontra riziko procedury.

3. Primární prevence ischemických cévních mozkových příhod

Cílem primární prevence je snížení rizika rozvoje iktu u asymptomatických osob, přičemž primární prevence iktu je založena na 3 principech:

- 1) optimálním ovlivněním vaskulárních rizikových faktorů změnou životního stylu anebo farmakoterapií,
- 2) antitrombotické léčbě – antiagregaci či antikoagulaci,
- 3) odstranění potenciální příčiny iCMP chirurgickou či endovaskulárně léčbou.

V roce 2008 byla vydána nejnovější doporučení pro management iCMP a TIA platná v Evropě – doporučení European Stroke Organisation (ESO) (ESO 2008). V **Tabulkách 3 a 4** jsou uvedeny třídy klasifikace důkazů pro diagnostická a léčebná opatření a definice úrovní doporučení, která jsou uvedena v následujícím textu (Brainin et al. 2004).

Tabulka 3. Klasifikace důkazů pro diagnostická a léčebná opatření.

	Klasifikační schéma pro diagnostické testy	Klasifikační schéma pro léčebné intervence
Třída I	<p>Prospektivní studie se širokým spektrem subjektů s podezřením na příslušné onemocnění a použitím „zlatého standardu“ pro vymezení onemocnění, kde je test použit zaslepeně a umožňuje stanovení diagnostické přesnosti příslušného testu</p>	<p>Prospektivní randomizované studie s kontrolními skupinami a dostatečnou statistickou silou se zaslepeným hodnocením klinického stavu v typické populaci nebo jejich systematické review s dostatečnou statistickou silou.</p> <p>Musí splňovat následující kritéria:</p> <p>a/ utajená randomizace</p> <p>b/ primární cíle jsou jasně definované</p> <p>c/ vstupní/vylučující kritéria jsou jasně definovaná</p> <p>d/ je provedena adekvátní evidence pacientů bez studijní léčby nebo její změnou s počtem dostatečně nízkým, aby možnost statistické chyby byla minimální</p> <p>e/ relevantní základní charakteristiky jsou uvedeny a jsou shodně rozloženy mezi léčenými skupinami nebo je provedena příslušná statistická korelace rozdílů</p>

Třída II	<p>Prospektivní studie s úzkým spektrem subjektů s podezřením na příslušné onemocnění nebo dobře navržená retrospektivní studie se širokým spektrem subjektů s prokázaným onemocněním (pomocí „zlatého standardu“) srovnávaná s širokým spektrem kontrol, kde byl test použit zaslepeně a umožnil stanovení diagnostické přesnosti příslušného testu</p>	<p>Prospektivní srovnávací kohortové studie v typické populaci se zaslepeným hodnocením výsledného zdravotního stavu, které splňují body a-e (viz výše) nebo randomizované studie s kontrolními skupinami v typické populaci, které nesplňují jedno z kritérií a-e</p>
Třída III	<p>Důkazy na základě retrospektivní studie, kde každý subjekt se stanoveným onemocněním nebo kontroly byly vybrány z úzkého okruhu a kde byl test použit zaslepeně</p>	<p>Všechny ostatní kontrolované studie v typické populaci, kde je hodnocení výsledného stavu nezávislé na léčbě pacientů</p>
Třída IV	<p>Důkazy na podkladě studií bez kontrolní skupiny, sérií či jednotlivých kazuistik nebo mínění odborníků</p>	<p>Důkazy na podkladě studií bez kontrolní skupiny, sérií či jednotlivých kazuistik nebo mínění odborníků</p>

Tabulka 4. Definice úrovní doporučení.

Úroveň	Charakteristika
Úroveň A	Stanoveno jako vhodný nebo nevhodný pro diagnostické měření nebo jako efektivní, neefektivní či škodlivá terapeutická intervence; vyžaduje alespoň jeden přesvědčivý výsledek studie Třídy I nebo přesvědčivé, shodné výsledky alespoň dvou studií Třídy II
Úroveň B	Stanoveno jako vhodný nebo nevhodný pro diagnostické měření nebo jako efektivní, neefektivní či škodlivá terapeutická intervence; vyžaduje alespoň jeden přesvědčivý výsledek studie Třídy II nebo drtivé důkazy Třídy III
Úroveň C	Stanoveno jako vhodný nebo nevhodný pro diagnostické měření nebo jako efektivní, neefektivní či škodlivá terapeutická intervence; vyžaduje alespoň dvě studie Třídy III
GCP úroveň	Doporučeno jako nejlepší klinická praxe na základě zkušeností týmu sestavujícího doporučení. Většinou založena na důkazech Třídy IV prokazující velkou klinickou nejistotu, přesto GCP úroveň může být užitečná pro zdravotníky

3.1. Optimální ovlivnění vaskulárních rizikových faktorů

Krevní tlak

Arteriální hypertenze patří k nejdůležitějším ovlivnitelným rizikovým faktorům iCMP (**Tabulka 5**) (ESO 2008; Adams 2009). Tlak krve (TK) má být kontrolován pravidelně, u pacientů s vysokým TK jsou doporučeny úprava životního stylu a individualizovaná farmakoterapie (Třída I, Úroveň A) s cílem dosažení normální hodnoty TK 120/80 mm Hg (Třída IV, GCP) (ESO 2008). U pacientů se zvýšeným TK (v rozmezí 120 – 139/80 – 90 mm Hg) a se srdečním selháním, infarktem myokardu (IM), diabetem mellitem (DM) nebo chronickým renálním selháním je indikována antihypertenzní medikace (Třída 1, Úroveň A) (Goldstein et al. 2006; ESO 2008).

Tabulka 5. Nasazení sekundárně preventivní terapie – snížení relativního rizika (RRR) a absolutního rizika (ARR) recidivy ischemické CMP a počet pacientů, které je nutné léčit, aby se předešlo jedné příhodě ročně (numbers needed to treat, NNT) u pacientů po prodělané iCMP nebo tranzitorní ischemické atace.

Onemocnění	Léčba	RRR (%)	ARR (%/rok)	NNT (1 příhoda/rok)
Nekardioembolická iCMP nebo TIA	ASA vs. placebo	13	1,0	100
	ASA + dipyridamol vs. placebo	28	1,9	53
	ASA + dipyridamol vs. ASA	18	1,0	104
	klopidogrel vs. placebo	23	1,6	62
	klopidogrel vs. ASA	10	0,6	166
	Fibrilace síní	warfarin vs. placebo	67	8
	ASA vs. placebo	21	2,5	40
Arteriální hypertenze	antihypertenziva	31	2,2	45
Normotenze	ACE inhibitory + diuretikum	24	0,85	118
Hypercholesterolémie i normocholesterolémie	statiny	16	0,44	230
Kuřáci	ukončení kouření	33	2,3	43

ASA – acetylsalicylová kyselina, ACE – angiotenzin konvertující enzym, iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je přítomen asi u 25 % pacientů s iCMP. Je zároveň významným rizikovým faktorem pro progresi aterosklerotického postižení arteriálního řečiště (ESO 2008; Adams 2009). Z tohoto důvodu jsou doporučeny pravidelné kontroly glykémie, u pacientů s DM jsou doporučeny úprava životního stylu a individualizovaná farmakoterapie (Třída IV, Úroveň C) (ESO 2008). TK má být u diabetiků ovlivňován intenzivněji (Třída I, Úroveň A) s cílem dosažení hodnoty TK pod 130/80 mm Hg (Třída IV, Úroveň C) (ESO 2008). Pokud možno, léčba má zahrnovat inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotenzinových receptorů (Třída I, Úroveň A) (Goldstein et al. 2006; ESO 2008).

Hyperlipidémie

Ačkoli výsledky studií prokázaly jen inkonzistentní nebo velmi slabý vztah mezi hladinou celkového cholesterolu i LDL-cholesterolu a rizikem iCMP, snížení hladiny cholesterolu pomocí statinů snížilo signifikantně riziko iCMP nejen v primární, ale také v sekundární prevenci (Adams 2009; Amarencu a Labreuche 2009). Předpokládá se, že kromě snížení hladin lipidů vedou statiny ke stabilizaci aterosklerotických plátů a zpomalují progresi aterosklerózy (Adams 2009).

Z těchto důvodů jsou v rámci primární prevence doporučovány pravidelné kontroly hladiny cholesterolu v krvi. Je doporučeno, aby hypercholesterolémie (s hladinou LDL - cholesterolu >3,9 mmol/L; 150 mg/dl) byla ovlivněna úpravou životního (Třída IV, Úroveň C) a statinem (Třída I, Úroveň A) (Goldstein et al. 2006; ESO 2008).

Životní styl

Kouření je významným rizikovým faktorem pro vznik iCMP a z metaanalýzy 22 studií vyplývá, že kouření riziko vzniku iCMP zdvojnásobuje. Dokonce i pasivní kouření může zvýšit riziko iCMP (Adams 2009). Ukončení kouření vede k rychlému poklesu tohoto rizika, přičemž k vyrovnání rizika s nekuřáky dochází do 5 let - viz **Tabulku 5**. (ESO 2008; Adams 2009). Z těchto důvodů je ukončení kouření cigaret doporučeno jak v primární, tak v sekundární prevenci iCMP (Třída III, Úroveň C) (ESO 2008).

Jelikož nadměrná konzumace alkoholu (>60 g etanolu za den) také zvyšuje riziko iCMP (relativní riziko RR = 1,69), je doporučeno omezení této nadměrné konzumace (Třída IV, GCP) (ESO 2008). Naopak menší denní dávka alkoholu má protektivní účinek (ESO 2008; Adams 2009). Dále jsou doporučeny pravidelná fyzická aktivita (Třída IV, GCP), dieta s omezením soli a nasycených tuků, bohatá na ovoce, zeleninu a vlákninu (Třída IV, GCP) a redukční dieta u jedinců s vyšší hodnotou body-mass indexu (BMI) (Třída IV, Úroveň C). Přínos vitamínů – antioxidantů v sekundární prevenci iCMP prokázán nebyl (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008).

Recentní studie neprokázaly, že hormonální substituční terapie snižuje riziko vzniku cévních příhod, proto v primární prevenci iktu není doporučena hormonální substituční terapie (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008).

Zdravý životní styl, zahrnující nekouření, nižší nebo normální hodnotu BMI, mírnou konzumaci alkoholu, pravidelné cvičení a zdravou dietu, je spojen se snížením rizika ischemického iktu (RR 0,29; 95% CI 0,14 – 0,63) (ESO 2008).

3.2 Antitrombotická terapie – antiagregace, antikoagulace

V rámci primární prevence u žen ve věku 45 a více let, u kterých není zvýšené riziko intracerebrální hemoragie (ICH) a které mají dobrou gastrointestinální toleranci, je

doporučena nízká dávka acetylsalicylové kyseliny (ASA); její účinnost je ale nízká (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008).

U mužů je doporučeno zvážení podávání nízké dávky ASA v rámci primární prevence IM; nesnižuje však riziko ischemického iktu (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008).

Kyselina acetylsalicylová může být doporučena pacientům s nevalvulární FS mladším 65 let, u kterých nejsou přítomny vaskulární rizikové faktory (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008).

Jiné antiagregační látky než ASA nejsou v primární prevenci iktu doporučeny (Třída IV, GCP) (ESO 2008).

Pokud nejsou kontraindikace, je doporučena u pacientů s nevalvulární FS ve věku 65 – 75 let, u kterých nejsou přítomny vaskulární rizikové faktory, buď ASA nebo perorální antikoagulační terapie (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008).

Pokud nejsou kontraindikace, je doporučena u pacientů s nevalvulární FS ve věku nad 75 let nebo u mladších pacientů, u kterých jsou ale přítomny rizikové faktory jako arteriální hypertenze, dysfunkce levé komory nebo DM, antikoagulace (INR 2,0 – 3,0) (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008).

Pokud pacienti s FS nemohou v rámci primární prevence užívat antikoagulaci, je doporučeno podávání ASA (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008).

Je doporučeno, aby pacienti s FS, kteří mají umělou srdeční chlopeň, užívali dlouhodobě antikoagulační terapii (Třída II, Úroveň B) (ESO 2008).

U pacientů s asymptomatickou stenózou arteria carotis interna (ACI) > 50 % je doporučena nízká dávka ASA s cílem snížení rizika jejich cévních příhod (Třída II, Úroveň B) (ESO 2008).

3.3. Odstranění potenciální příčiny ischemické cévní mozkové příhody chirurgickou či endovaskulárně léčbou

Stenóza ACI představuje významnou etiopatogenetickou příčinu TIA a iCMP. Riziko iCMP roste s procentem stenózy a je výrazně vyšší u symptomatických stenóz než u stenóz asymptomatických (Lanzino, Rabinstein a Brown 2009). Z těchto důvodů není karotická endarterektomie (CEA) doporučena u asymptomatických osob s významnou karotickou stenózou (dle North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial [NASCET] 60 – 99 %) s výjimkou těch, u kterých je vysoké riziko iktu (Třída I, Úroveň C). Všichni pacienti indikovaní k CEA by měli užívat antiagregancia, a to jak před, tak i po CEA (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008). U všech pacientů s významnou asymptomatickou karotickou stenózou jsou indikovány důsledná sanace vaskulárních rizikových faktorů a okamžité nasazení antiagregační terapie dle platných doporučení (viz 2.1 a 2.2).

V současné době karotická perkutánní transluminální angioplastika (PTA), se stentem nebo bez stentu, není u osob s asymptomatickou karotickou stenózou doporučena (Třída IV, GCP).

4. Sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod

Sekundární prevence iCMP je, stejně jako primární prevence, založena na 3 principech:

- 1) optimálním ovlivněním vaskulárních rizikových faktorů změnou životního stylu anebo farmakoterapií,
- 2) antitrombotické léčbě – antiagregaci či antikoagulaci,
- 3) odstranění potencionální příčiny iCMP chirurgickou či endovaskulárně léčbou.

4.1 Optimální ovlivnění vaskulárních rizikových faktorů

Krevní tlak

Jak diastolický, tak systolický TK jsou významnými prediktory recidivy iCMP a arteriální hypertenze je jedním z nejdůležitějším ovlivnitelných rizikových faktorů iCMP (**Tabulka 5**). Z metaanalýzy randomizovaných studií s antihypertenzivy se jasně ukázalo, že snížení TK vede k poklesu rizika recidivy iCMP a TIA. Proto je doporučeno, aby byl u pacientů po TIA a iCMP pravidelně kontrolován TK (Třída I, Úroveň A), avšak rychlost snižování, cílová hodnota TK ani výběr optimálního antihypertenziva nelze z výsledků dostupných studií určit (ESO 2008). V jednotlivých studiích byla prokázána účinnost ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotenzin II, betablokátorů, blokátorů kalciových kanálů i diuretik a jejich výběr je v současnosti dán především přidruženými onemocněními (Adams 2009).

Ve studii PROGRESS bylo navíc prokázáno snížení rizika recidivy iCMP také u normotoniků léčených perindoprilem samotným, event. v kombinaci s indapamidem (PROGRESS Collaborative Group 2001). Obecně je snižování krevního tlaku doporučeno

mimo akutní fázi iktu, a to i u pacientů s normálními hodnotami TK (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008).

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je přítomen asi u 25 % pacientů s iCMP. Je zároveň významným rizikovým faktorem vzniku recidivy iCMP (ESO 2008; Adams 2009). Proto je u těchto pacientů doporučeno pravidelné kontrolování glykémie a ovlivnění diabetu úpravou životního stylu a individualizovanou farmakoterapií (Třída IV, GCP) (ESO 2008). Zatím však jediná studie PROactive prokázala účinnost perorálního antidiabetika - pioglitazonu - v sekundární prevenci iCMP u pacientů s DM 2. typu, kteří nevyžadují léčbu inzulinem (Třída III, Úroveň B) (ESO 2008).

Hyperlipidémie

Doporučení léčby hyperlipidémie v rámci sekundární prevence iCMP vychází stejně jako u primární prevence ze studií, které prokázaly signifikantní snížení rizika iCMP díky snížení hladiny cholesterolu pomocí statinů (Adams 2009; Amarencu a Labreuche 2009). Navíc největší sekundárně preventivní studie SPARCL s atorvastatinem prokázala signifikantní snížení rizika recidivy iCMP i u pacientů s normální hladinou celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu (Amarencu et al. 2006).

Z těchto důvodů je u všech pacientů s nekardioembolickým iktem doporučena léčba statinem (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008). Ačkoli recentní studie prokázaly zvýšení rizika hemoragické CMP u pacientů léčených statinem, toto riziko se zdá být velmi malé a nepřevyšuje benefit této léčby (Adams 2009).

Životní styl

Doporučení v rámci změn životního stylu jsou identická s doporučeními v rámci primární prevence iCMP (ESO 2008) a jsou podrobněji probrána v kapitole 2.1, proto se na tomto místě se omezují pouze na výčet ve stručných bodech :

- Je doporučen zákaz kouření cigaret (Třída III, Úroveň B).
- Je doporučen zákaz nadměrné konzumace alkoholu (Třída III, Úroveň B).
- Je doporučena pravidelná fyzická aktivita (Třída III, Úroveň B).
- Je doporučena dieta s omezením soli a nasycených tuků, bohatá na ovoce, zeleninu a vlákninu (Třída III, Úroveň B).
- Jedincům s vyšší hodnotou body mass indexu (BMI) je doporučena redukční dieta (Třída III, Úroveň B).
- Nejsou doporučeny doplňky vitamínů – antioxidantů (Třída I, Úroveň A).
- V primární prevenci iktu není doporučena hormonální substituční terapie (Třída I, Úroveň A).

Další rizikové faktory

Dalším rizikovým faktorem recidivy iCMP, který zvyšuje jak morbiditu, tak mortalitu iktu, jsou poruchy dýchání ve spánku. Proto je doporučeno, aby poruchy dýchání ve spánku, jako např. obstrukční spánková apnoea, byly léčeny s využitím dýchání s kontinuálním pozitivním tlakem v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure breathing) (Třída III, Úroveň GCP) (ESO 2008).

Ačkoli vztah mezi foramen ovale patens (PFO) a iCMP nebyl jasně prokázán, menší studie ukázaly na možný vztah mezi PFO a kryptogenní iCMP (ESO 2008; Adams 2009). Vyšší riziko recidivy iCMP je udáváno především u pacientů s PFO a zároveň aneurysmatem septa síní, Eustachovou chlopní, Chiariho sítíčkou či u pacientů s opakovanými iCMP. Proto je

u těchto pacientů doporučeno zvažování endovaskulárního uzavěru PFO (Třída IV, GCP) (ESO 2008).

4.2 Antitrombotická terapie – antiagregace, antikoagulace

Antiagregační léčba v současné době hraje nezastupitelnou roli v sekundární prevenci iCMP, zejména iCMP aterotrombotické etiologie. V tomto ohledu je její účinnost minimálně srovnatelná s perorální antikoagulační terapií a má výrazně méně nežádoucích účinků (The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group 1997; Mohr et al. 2001; ESO 2008; Adams 2009).

Dle současných doporučení musí tedy být všem pacientům po iCMP podávána antitrombotická terapie, přičemž u pacientů nevyžadujícím antikoagulaci je indikována antiagregační terapie (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008). Ačkoli v současnosti nejčastěji používaným antiagregans, a to především pro svou nízkou cenu, je ASA, kombinace ASA a dipyridamolu (Aggrenox[®]) nebo klopidoogrel jsou dle recentních studií (ESPS 2, ESPRIT, CAPRIE) účinnější (Adams 2009; Leys, Balucani a Cordonnier 2009; Kral et al. 2010) a podle platných doporučení ESO (ESO 2008) by měly být léky první volby - viz **Tabulku 5**. Dle těchto doporučení je možno alternativně použít samostatně ASA nebo triflusal (Třída I, Úroveň A), který však není v České republice registrován (ESO 2008).

Studie MATCH a CHARISMA neprokázaly vyšší účinnost kombinace ASA a klopidoogrelu u pacientů s nedávno prodělaným ischemickým iktem oproti monoterapii. Tato kombinace zůstává vymezena jen pro pacienty se specifickými indikacemi, jaké představují např. nestabilní angina pectoris, prodělaný non-Q infarkt myokardu nebo nedávný stenting, přičemž léčba má být podávána po dobu až 9 měsíců po příhodě (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008).

Indobufen, samostatně podávaný dipyridamol, či nově testovaný lék cilostazol jsou určeny jen pro pacienty, kteří nemůžou užívat ASA či klopidogrel. U těchto preparátů nebyla prokázána větší účinnost než u ASA. Výhodou indobufenu však je reverzibilní inhibice agregace trombocytů, čehož by se dalo využít u pacientů před plánovaným velkým chirurgickým výkonem. Další v minulosti používané antiagregans tiklopidin již není pro své vážné nežádoucí účinky (zásah do hematopoezy) v současnosti doporučen jako lék volby u pacientů po iCMP a terapie tímto preparátem by již neměla být nově zahajována (ESO 2008; Adams 2009; Leys, Balucani a Cordonnier 2009; Kral et al. 2010).

Perorální antikoagulace s cílovou hodnotou INR 2,0 – 3,0 je doporučena u pacientů s iCMP a diagnostikovanou FS (Třída I, Úroveň A), přičemž však není vhodná u pacientů s FS s komorbiditami jako jsou pády, špatná spolupráce (compliance), nekontrolovaná epilepsie nebo gastrointestinální krvácení (Třída III, Úroveň C) - viz **Tabulku 5**. U těchto pacientů je indikováno podání kombinace nízké dávky ASA a dipyridamolu (Třída IV, GCP). Vyšší věk samotný není dle výsledků studie BAFTA kontraindikací nasazení perorální antikoagulace (Třída I, Úroveň A) (Mant et al. 2007; ESO 2008).

U ostatních pacientů s kardioembolickým iktem bez spojitosti s FS je doporučeno podávat antikoagulancia (cílová hodnota INR 2,0 – 3,0), jen pokud je vysoké riziko jeho recidivy (Třída III, Úroveň C). U pacientů s nekardioembolickou iCMP není antikoagulační terapie indikovaná s výjimkou specifických situací, jako jsou ateromy aorty, fuziformní aneuryzma bazilární tepny, disekce krční tepny, PFO v kombinaci s potvrzenou hlubokou žilní trombózou nebo aneuryzmatem septa síní (Třída IV, GCP) (ESO 2008).

4.3 Odstranění potencionální příčiny ischemické cévní mozkové příhody chirurgickou či endovaskulární léčbou

Stenóza vnitřní karotidy (karotická endarterektomie a angioplastika)

Časná detekce symptomatické stenózy ACI a zahájení léčby jsou zcela nezbytné pro snížení rizika recidivy iCMP. Udává se, že okamžité zahájení léčby může snížit toto riziko až o 80 % (Lanzino, Rabinstein a Brown 2009). K medikamentózní léčbě patří nasazení statinu, postupná kompenzace krevního tlaku u hypertoniků a u pacientů, u kterých není indikovaná antikoagulační léčba z jiné indikace, je doporučeno okamžité nasazení antiagregační terapie (Lanzino, Rabinstein a Brown 2009).

Již od 80. let minulého století několik velkých randomizovaných studií prokázalo efektivitu CEA u pacientů se stenózou ACI. Dle posledních doporučení je CEA indikována u pacientů se stenózou ACI 70 – 99 %, přičemž výkon má být proveden v centru s frekvencí peroperačních komplikací (všechny ikty a úmrtí) méně než 6 % (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008). Jelikož riziko recidivy iCMP u těchto pacientů je nejvyšší v prvních týdnech po příhodě (Lanzino, Rabinstein a Brown 2009), je doporučeno provedení CEA co nejdříve po poslední ischemické příhodě, ideálně během 2 týdnů, po stabilizaci klinického stavu pacienta (Třída II, Úroveň B). U pacientů se symptomatickou stenózou ACI 50 – 69 % je benefit CEA pravděpodobný, nejpřínosnější je pro muže s nedávným výskytem hemisferálních symptomů (Třída III, Úroveň C). Karotická endarterektomie má být prováděna u těchto pacientů pouze v centrech s frekvencí peroperačních komplikací (všechny ikty a úmrtí) méně než 3 % (Třída I, Úroveň A). Všichni pacienti indikovaní k CEA by měli užívat antiagregancia, a to jak před, tak i po CEA (Třída I, Úroveň A). Symptomatické stenózy do 50 % není doporučeno operovat (Třída I, Úroveň A) (ESO 2008).

Druhou možností ošetření stenózy ACI je PTA anebo karotický stenting (CAS) (Lanzino, Rabinstein a Brown 2009). Jelikož recentní studie zatím neprokázaly větší benefit PTA či CAS oproti CEA (**Tabulka 6**), jsou karotická PTA anebo CAS doporučeny jen u vybraných pacientů (Třída I, Úroveň A). Jejich použití má být omezeno jen na pacienty s významnou symptomatickou stenózou ACI, u kterých je kontraindikace CEA, stenóza je lokalizovaná v chirurgicky nepřístupné oblasti nebo se jedná o restenózu po předchozí CEA či poradiační stenózu (Třída IV, GCP). Pacientům má být podávána kombinace klopidogrelu a ASA minimálně 5 dní před a nejméně měsíc po stentingu (Třída IV, GCP) (ESO 2008).

Tabulka 6. Riziko ischemické cévní mozkové příhody nebo úmrtí z velkých randomizovaných studií porovnávajících endovaskulární (CAS) a chirurgickou (CEA) terapii u pacientů s významnou stenózou karotidy (intention to treat data).

Výsledný klinický stav	Iktus nebo úmrtí během 30 dní		Iktus s těžkou invalidizací nebo úmrtím během 30 dní		Ipsilaterální iktus během 30 dní	
	CAS	CEA	CAS	CEA	CAS	CEA
Studie	CAS	CEA	CAS	CEA	CAS	CEA
CAVATAS	25 (10,0 %)	25 (9,9 %)	16 (6,4 %)	15 (5,9 %)	6	10
SAPPHIRE	8 (4,8 %)	9 (5,4 %)	N/A	N/A	N/A	N/A
SPACE	46 (7,7 %)	38 (6,5 %)	29 (4,8 %)	23 (3,9 %)	4 (0,7 %)	1 (0,2 %)
EVA3S	25 (9,6 %)	10 (3,9 %)	9 (3,4 %)	4 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)

CAS – karotický stenting, CEA – karotická endarterektomie

Stenóza intrakraniální tepny

Stenóza intrakraniální tepny je jedním z etiopatogenetických faktorů iCMP. Roční riziko recidivy iCMP se odhaduje na 3,6 – 13,0 % (Školoudík et al. 2006). Optimální primární a sekundární prevencí u pacientů se stenózou intrakraniální tepny se zabývalo několik studií. EC/IC Bypass Study již v roce 1985 neprokázala žádný benefit extrakraniální-intrakraniální anastomózy u pacientů se stenózou arteria cerebri media stejně jako u pacientů s hemodynamicky významnou stenózou nebo okluzí ACI (The EC/IC Bypass Study Group 1985).

Retrospektivní studie WASID, publikovaná v roce 1995, ukázala na možný benefit antikoagulační terapie u pacientů se symptomatickou intrakraniální stenózou nad 50 % (Chimowitz et al. 1995). Avšak následná prospektivní studie WASID II neprokázala snížení rizika iCMP při léčbě warfarinem (roční riziko 11 %) oproti ASA (roční riziko 12 %) a pro výrazně vyšší procento závažných nežádoucích účinků ve větvi warfarinu (8,3 % vs. 3,2 % mozkových krvácení a 9,7 % vs. 4,3 % úmrtí) musela být předčasně ukončena (Chimowitz et al. 2005).

Další terapeutickou možností je PTA a eventuální zavedení stentu do oblasti intrakraniální stenózy. Od poloviny 80. let 20. století se objevují první zprávy o PTA intrakraniální stenózy u pacientů po iCMP. S rozvojem balónkových mikrokateetrů a malých stentů, užívaných především pro koronární řečiště, se zvýšila technická úspěšnost PTA nad 90 % s klinickými komplikacemi 0 – 20 % (Higashida et al. 2005). S dalším rozvojem této metodiky spolu s vývojem nových, potažených stentů lze očekávat další zlepšení výsledků při intervenční léčbě pacientů s intrakraniální stenózou.

Dle posledních doporučení je u pacientů se symptomatickou intrakraniální stenózou indikována antiagregační terapie. Až při selhání této terapie lze zvážit indikaci PTA s eventuálním zavedením stentu (Třída IV, GPC) (Higashida et al. 2005; ESO 2008).

5. Vztah fibrilace síní a výsledného klinického stavu po ischemické cévní mozkové příhodě

Šaňák D, Herzig R, Král M, Bártková A, Zapletalová J, Hutýra M, Školoudík D, Vlachová I, Veverka T, Horák D, Kaňovský P. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? J Neurol 2010; 257(6): 999-1003. *IF 3,853*

5.1 Úvod

Jak jsem již uvedl, fibrilace síní (FS) je suverénně nejčastější arytmiie, která může způsobit ischemickou cévní mozkovou příhodu (iCMP). Incidence v dospělé populaci je asi 1 % (Feinberg et al. 1995). FS také představuje silný rizikový faktor pro rozvoj iCMP, který zvyšuje její riziko téměř pětkrát (Wolf, Abbott a Kannel 1987). Asi 20 % pacientů s iCMP má FS na přijímacím elektrokardiogramu (EKG) (Kimura et al. 2004; Liao et al. 2007). U dalších až 7 – 8 % pacientů je zjištěna paroxysmální nebo perzistující FS později během pobytu v nemocnici po iCMP (Liao et al. 2007; Haft a Teichholz 2008). Přítomnost FS byla identifikována jako negativní prediktor tíže iCMP a špatné prognózy (Kimura, Minematsu a Yamaguchi 2005).

Intravenózní trombolýza (IVT) může zlepšit klinické výsledky u pacientů s akutní iCMP (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group 1995; Hacke et al. 2008) a za významný marker tohoto zlepšení je považována časná rekanalizace tepny (Christou et al. 2000; Felberg et al. 2002). Přítomnost FS byla spojena jak s nižším počtem časných rekanalizací dosažených po léčbě rekombinantním tkáňovým aktivátorem plazminogenu (rtPA) (Kimura et al. 2008), tak s nižším procentem časného

klinicky významného zlepšení neurologického deficitu (Brown et al. 2004) a se špatnou prognózou po IVT (Frankel et al. 2000).

Cílem naší studie bylo porovnat klinické charakteristiky a výsledky u pacientů s akutní iCMP s a bez FS léčených pomocí IVT a posoudit, zda přítomnost FS může být prediktorem špatné klinické prognózy po IVT.

5.2 Metodika

Byla použita retrospektivní jednocentrická studie, soubor tvořilo 157 konsekutivních pacientů s iCMP (98 mužů, věk 25 až 85 let, průměrný věk $67,3 \pm 10,2$ let), kteří byli hospitalizováni a léčeni IVT v Iktovém centru Neurologické kliniky FN Olomouc v období od září 2004 do prosince 2008.

Při přijetí byl všem pacientům změřen krevní tlak, zaznamenáno EKG a byly odebrány vzorky krve. Klinický stav byl hodnocen certifikovaným neurologem pomocí National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) následovalo u všech pacientů bezprostředně po příjezdu. Pacienti s kontraindikací k MRI a nemocní vyšetření pomocí počítačové tomografie (CT) nebyli do studie zařazeni. MRI bylo provedeno na Magnetom Symphony 1.5T Maestro Class (Siemens, Erlangen, Německo) s Quantum gradienty (syngo2004A) a standardní hlavovou cívkou (CP head array coil). Zobrazovací protokol obsahoval následující sekvence: (1) lokalizér, (2) T2 weighted turbo spin echo (TSE), (3) fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), (4) diffusion-weighted imaging (DWI), (5) 3D time-of-flight magnetic resonance angiography (TOF MRA). Celková doba vyšetření MRI byla 11 min 28 s (Sanák et al. 2006a).

Všichni pacienti podstoupili standardní terapii IVT v 3hodinovém časovém okně od počátku iCMP podle doporučení platných v letech 2004 – 2008 (Olsen et al. 2003; ESO 2008).

Neurologický deficit byl hodnocen pomocí NIHSS po 24 a 72 hodinách. Ke zhodnocení klinického stavu po 90 dnech po iCMP byla použita modifikovaná škála dle Rankinové (mRS). Za dobrý klinický výsledek bylo považováno mRS skóre 0 – 2. Navazující kontrolní vyšetření MRI včetně MRA bylo provedeno 24 hodin po vstupním MRI vyšetření za účelem vyhodnocení změny rozsahu mozkového infarktu, perzistence dosažené arteriální rekanalizace a výskytu intracerebrální hemorhagie (ICH). Symptomatická ICH byla definována jako hemoragie (typ PH1 nebo PH2), spojená s nárůstem ≥ 4 body v NIHSS skóre (Hacke et al. 1998).

Pacienti byli následně rozděleni do 2 skupin podle přítomnosti či nepřítomnosti FS na přijímacím EKG či její detekce během celé hospitalizace, včetně paroxysmálních forem FS. Všechna zaznamenaná EKG byla vyhodnocena certifikovaným kardiologem.

Pro statistickou analýzu byl použit SPSS software verze 10.1 (SPSS Inc, Chicago, USA). Dvouskupinové porovnání demografických údajů bylo provedeno pomocí chí-kvadrát a nezávislého vzorkového t-testu. Vstupní klinické údaje, porovnání 24hodinových, 7denních neurologických výsledků a 90denních klinických výsledků bylo provedeno pomocí MannWhitneyho testu pro neparametrické hodnoty. Četnost rekanalizace po trombolýze byla porovnána pomocí chí-kvadrát testu. Počáteční rozsah mozkového infarktu a jeho změny po 24 hodinách byly porovnány pomocí Mann-Whitneyho testu. Klinické 90denní výsledky byly dichotomizovány (mRS 0 – 2 proti 3 – 6) a porovnány použitím chí-kvadrát testu. Fisherův exaktní test byl použit pro srovnání výskytu ICH a chí-kvadrát test pro 7denní úmrtnost. Ve všech testech byl použita hladina významnosti na úrovni 0,05.

Pro testování FS, věku, pohlaví, počátečního NIHSS a DWI rozsahu infarktu jako nezávislých prediktorů dobrého klinického výsledku byla použita multivariantní logistická regresní analýza.

5.3 Výsledky

Ze souboru 157 pacientů s akutní iCMP, u 66 (42 %) byla přítomna FS. Demografické a vstupní údaje o analyzovaných pacientech jsou uvedeny v **Tabulce 7**. Věk a pohlaví se mezi skupinami významně nelišily, zatímco vstupní NIHSS skóre, počáteční rozsah infarktu i počet tepenných uzávěrů přítomných na MRA byly signifikantně vyšší ve skupině pacientů s FS (**Tabulka 7**).

Mezi oběma skupinami nebyly zjištěny žádné rozdíly v časovém intervalu od počátku iCMP do vyšetření MRI a do podávání IVT (**Tabulka 7**).

Tabulka 7. Demografické a vstupní údaje pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou.

	FS	FS nepřítomna	p
N	66	91	
Muži	38 (57,6 %)	60 (65,9 %)	0,286
Věk (roky, průměr ± SD)	68,1 ± 8,2	66,5 ± 13,6	0,357
Vstupní NIHSS medián	13,0	10,0	0,006
Časový interval od vzniku iCMP do vyšetření MRI (min)	128,5 ± 24,5	122,4 ± 24,7	0,273
Přítomnost tepenného uzávěru na vstupní MRA	36 (54,5 %)	23 (25,3 %)	0,0002
Objem infarktového ložiska na vstupním DWI zobrazení (ml)	28,6 ± 30,3	12,1 ± 19,8	0,001
Časový interval od vzniku iCMP do zahájení IVT (min)	146,3 ± 23,1	145,5 ± 24,6	0,908

DWI = diffusion-weighted imaging, FS = pacienti s fibrilací síní, FS nepřítomna = pacienti bez fibrilace síní, ICH = intracerebrální hemorhagie, IVT = intravenózní trombolýza, MRA = magneticko rezonanční angiografie, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

Mezi skupinami nebyly prokázány žádné významné rozdíly v regresi neurologického deficitu po 24 hodinách a 7 dnech (**Tabulka 8**). Také míra rekanalizace tepenných uzávěrů zobrazených na MRA po 24 hodinách byla podobná v obou skupinách (**Tabulka 8**).

Pacienti s FS měli významně vyšší progresi rozsahu infarktu na DWI po 24 hodinách a vyšší výskyt ICH po IVT, zatímco výskyt symptomatické ICH se významně nelišil (**Tabulka 8**). 7denní mortalita byla významně vyšší ve skupině s FS ve srovnání s pacienty bez FS. Hlavní příčinou úmrtí u pacientů s FS byl edém mozku. Pacienti bez FS měli výrazně lepší 90denní klinické výsledky včetně procenta pacientů s velmi dobrým klinickým výsledkem (**Tabulka 8**).

Tabulka 8. Výsledné klinické stavy, četnosti rekanalizací, velikosti infarktů a incidence intracerebrální hemorhagie.

	FS	FS nepřítomna	p
24hodinové NIHSS			
medián	7,0	3,0	
medián změny NIHSS	4,0	5,0	0,344
7denní NIHSS			
medián	4,0	4,0	
medián změny NIHSS	6,0	6,0	0,567
Rekanalizace po 24 h dle MRA	19 (52,8 %)	12 (52,2 %)	0,964
Průměrný objem infarktu po 24 h dle DWI (ml)	54,8 ± 66,1	24,8 ± 50,1	0,0001
Průměrná progrese objemu infarktu (ml)	26,2 ± 46,0	12,7 ± 35,8	0,004
90denní mRS			
medián	2,5	1,0	0,001
mRS 0-2	33 (50 %)	66 (72,6 %)	0,004
Výskyt ICH	18 (27,3 %)	5 (5,5 %)	0,0001
Symptomatické ICH	3 (4,5 %)	0	0,072
7denní mortalita	12 (18,2 %)	3 (3,3 %)	0,002

DWI = diffusion-weighted imaging, FS = pacienti s fibrilací síní, FS nepřítomna = pacienti bez fibrilace síní, ICH = intracerebrální hemorhagie, MRA = magneticko rezonanční angiografie, mRS – modifikovaná škála dle Rankinové, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

Analýzou výskytu FS, věku, pohlaví, vstupního NIHSS a velikosti infarktu na DWI nebyl žádný z těchto parametrů multivariantní logistickou regresí identifikován jako nezávislý prediktor špatného klinického výsledku (**Tabulka č. 9**).

Tabulka 9. Multivariantní regresní analýza přítomnosti FS, pohlaví, vstupního NIHSS a objemu infarktu jako nezávislých prediktorů špatného klinického výsledku (mRS 3 – 6).

	p	OR	95% CI pro OR
FS	0,118	2,626	0,784 – 8,798
Pohlaví	0,305	1,938	0,548 – 6,859
Věk	0,256	1,035	0,975 – 1,099
Vstupní NIHSS	0,149	0,862	0,705 – 1,054
Vstupní objem infarktu (ml)	0,180	1,035	0,984 – 1,089

FS = fibrilace síní, mRS – modifikovaná škála dle Rankinové, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, OR = odds ratio, CI = confidence interval

5.4 Diskuse

Prezentované výsledky ukazují, že pacienti s iCMP a FS měli po IVT významně horší klinické výsledky. Kimura a kol. nedávno uvedli podobné výsledky (Kimura et al. 2009). Nicméně v naší prezentované studii nebyl nalezen žádný rozdíl mezi skupinami v míře časného neurologického zlepšení po podání rt-PA do 24 hodin a také v NIHSS 7. den od vzniku iCMP (**Tabulka 8**).

Vysvětlení horších klinických výsledků u pacientů s FS je stále diskutováno. Časná arteriální rekanalizace je považována za silný ukazatel dobrého výsledku po IVT (Christou et al. 2000; Felberg et al. 2002).

Jak již bylo uvedeno dříve, byla FS spojena s nižší četností rekanalizací po IVT (Kimura et al. 2008). Nicméně Molina a kol. zjistili, že časná rekanalizace byla častější u pacientů s kardioembolickou mozkovou příhodou než u jiných typů mrtvice, ale neanalyzovali vztah mezi FS a četností brzké rekanalizace (Molina et al. 2004). V předloženém souboru byla četnost rekanalizace velmi podobná v obou skupinách. Autoři se domnívají, že konečný klinický výsledek po trombolýze (90. den podle hodnocení mRS) může být poněkud ovlivněn faktem, že pacienti s FS mají závažnější iCMP s výrazně vyšším vstupním NIHSS [viz předložené výsledky a také dříve publikovanou práci Kimury a kol. (Kimura, Minematsu a Yamaguchi 2005)], vyšší počáteční rozsah infarktu a větší počet tepenných okluzí na vstupním MRA ve srovnání s pacienty bez FS. Lze také spekulovat, že pacienti s FS a embolickou arteriální okluzí mohou mít pravděpodobně horší kolaterální zásobení v okamžiku vzniku okluze ve srovnání s pacienty s aterotrombotickým typem okluze, vyznačujícím se progresí těžké stenózy na okluzi a stimulací rozvoje kolaterálního řečiště. Tyto spekulace mohou být podpořeny také zjištěním autorů, že pacienti s FS měli významně větší objemy infarktu na DWI po IVT. Stav kolaterálního zásobení před léčbou je

považován za prediktor rozsahu infarktu po trombolýze (Kim et al. 2004; Christoforidis et al. 2005) a může chránit mozkovou tkáň, což snižuje objem postižené oblasti a intenzitu hypoperfuze v ní (Bang et al. 2008).

Poslední skutečnost, která může změnit konečný klinický výsledek po IVT je to, že FS je považována za silný nezávislý rizikový faktor morbidity a mortality (Krahn et al. 1995; Dries et al. 1998; Køber et al. 2006; Neuberger et al. 2007). Navíc je FS často spojena s městnavým srdečním selháním, které rovněž zvyšuje mortalitu u pacientů s FS (Wang et al. 2003; Wahlgren et al. 2008).

Počet symptomatických ICH (2,3 %) po IVT byl v uvedeném souboru pacientů s FS podobný nedávno oznámeným výsledkům ze SITS-MOST registru (2,6 %) (Wahlgren et al. 2008).

Je třeba zmínit několik limitací této studie. Za prvé, byl použit retrospektivní jednocentrický design. Za druhé, pacienti bez FS nebyli již dále rozděleni do podskupin podle podtypu iCMP (okluze velké tepny a lakunární iCMP) z důvodu přítomnosti stejných podskupin také ve skupině pacientů s FS. Za třetí, pacienti léčení intraarteriální trombolýzou, byli z analýzy vyloučeni, s cílem zabránit možnému zkreslení výsledků při použití dvou metod s různou mírou rekanalizace a rozdílným terapeutickým časovým oknem.

6. Výskyt kardioselektivního troponinu T u pacientů v akutní fázi ischemické cévní mozkové příhody

Kral M, Sanak D, Veverka T, Hutýra M, Vindis D, Bartková A, Dornak T, Svabová M, Kubicková V, Zapletalová J, Herzig R, Skoloudík D. Troponin T in Acute Ischemic Stroke. Am J Cardiol. 2013 July. [Ahead of print] *IF₂₀₁₂ 3,368*

6.1 Úvod

Vzhledem k existenci společných rizikových faktorů dochází mezi různými formami kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění k mnoha interakcím (Pearson et al. 2002). Nicméně, koincidence akutní ischemické cévní mozkové příhody (AiCMP) a akutního koronárního syndromu (AKS) stále ještě není dostatečně zdokumentovaná. Podle Third Universal Definition of Myocardial Infarction, je jedním z kritérií diagnózy infarktu myokardu (IM) detekce zvýšení a/nebo snížení hodnot srdečních biomarkerů [nejlépe troponinu T (cTnT)] spolu s alespoň jedním z následujících: klinické známky ischemie myokardu, rozvoj patologických Q vln na elektrokardiogramu (EKG), nové nebo předpokládané nové významné změny ST-segmentu / T vln (ST-T) nebo nový blok levého raménka (LBBB), identifikace intrakoronární trombu, zobrazení nového nálezu ztráty viability části myokardu nebo nové poruchy regionální kinetiky myokardu (Thygesen et al. 2012). Nicméně, zvýšení hladiny cTnT nebo nové významné změny ST-T jsou často zjištěny také u pacientů s AiCMP. Zvýšení hladiny cTnT bylo popsáno u 5 – 34 % a změny ST-T u 16 – 67 % pacientů s AiCMP (Lindgren et al. 1994; James et al. 2000; Ay, Arsava, and Saribaş 2002; Chalela et al. 2004; Di Angelantonio et al. 2005; Etgen et al. 2005; Fure, Bruun Wyller

a Thommessen 2006; Iltumur et al. 2006; Jensen et al. 2007; Jensen, Atar a Mickley 2007; Jain, Bhagat a.Rao 2010).

Cílem této studie bylo stanovit profil hladiny sérových hodnot cTnT u pacientů s AiCMP za účelem identifikace pacientů s podezřením na aktuální poškození myokardu a vyhodnocení faktorů spojených se zvýšenou sérovou hladinou cTnT.

6.2 Metodika

Byla užita prospektivní observační studie, do které byli zařazeni všichni pacienti přijatí do 12 hodin od vzniku iCMP v roce 2011 do Komplexního cerebrovaskulárního centra Fakultní nemocnice Olomouc. Soubor je tvořen celkem 107 konsekutivními pacienty (65 mužů, průměrný věk $67,2 \pm 14,2$ let). Tato klinická studie je registrovaná v databázi ClinicalTrials.gov, registrační informace lze nalézt na <http://www.clinicaltrials.gov> pod unikátním identifikátorem NCT01541163.

U pacientů byla provedena následující vyšetření: (1) neurologické a fyzikální vyšetření, včetně hodnocení neurologického deficitu pomocí National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), při přijetí a 30. den; (2) při přijetí počítačová tomografie (CT) nebo magnetická rezonance (MRI) mozku; (3) vstupní laboratorní testy; (4) EKG při přijetí a o 4 hodiny později; (5) transezofageální nebo transthorakální echokardiografie a 24hodinový Holterův monitoring EKG do 15 dnů od vzniku iCMP; a (6) neurosonologické vyšetření do 60 hodin od vzniku iCMP (Kral et al. 2012). Od všech pacientů byly získány epidemiologické údaje (výskyt arteriální hypertenze, diabetu mellitu, hyperlipidémie [dříve zjištěná porucha metabolismu lipidů vedoucí k abnormálně vysoké hladině cholesterolu, triglyceridů a lipoproteinů v plazmě], ischemické choroby srdeční [ICHS], IM v anamnéze, městnavé srdeční selhání, selhání ledvin, cévní mozková příhoda v anamnéze, FS, renální insuficience, nadužívání alkoholu [pozitivní karbohydrát-deficientní transferinový test] (Herzig et al.

2003), kouření [> 5 cigaret denně], trombofilie, užívání hormonální antikoncepce, antikoagulační terapie a antiagregační terapie v anamnéze). Etiologie iCMP byla klasifikována podle TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) klasifikace (Adams et al. 1993).

Diagnóza IM byla hodnocena podle Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Podle této definice byla stanovena diagnóza IM, pokud pacient splnil následující kritéria: zjištění nárůstu a/nebo snížení cTnT s alespoň jednou hodnotou horního referenčního limitu nad 99 percentil a s alespoň jedním z následujících: (1) klinické příznaky ischemie myokardu; (2) vznik patologických Q vln na EKG; (3) nové nebo předpokládané nové významné ST-T změny nebo nový LBBB; (4) identifikace intrakoronárního trombu angiografickým vyšetřením nebo pitvou; a (5), zobrazení prokazující nový úbytek viabilního myokardu nebo nové abnormality v regionální kinetice myokardu.

EKG bylo provedeno vstupně při přijetí a o 4 hodiny později použitím přístroje Philips HP M 1770A (Philips/Hewlett-Packard, Shanghai, Čína). Všechny EKG byly hodnoceny jedním kardiologem (MH), který byl zaslepený k pacientově diagnóze. EKG nálezy byly hodnoceny jako (Thygesen et al. 2012): Vzorec 1 = EKG změny svědčící pro pravděpodobnou ischemii myokardu [EKG projevy akutní ischemie myokardu v nepřítomnosti hypertrofie levé komory (LVH) a LBBB]; Vzorec 2 = EKG změny svědčící pro možnou ischemii myokardu (EKG projevy akutní ischemie myokardu v přítomnosti hypertrofie levé komory a LBBB); Vzorec 3 = EKG změny související s předchozím IM; Vzorec 4 = normální EKG nebo jiné patologické nálezy.

Všechny laboratorní analýzy byly provedeny v certifikovaných laboratořích Oddělení hemato-onkologie a Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc. U pacientů splňujících vstupní kritéria byly provedeny následující testy: (1) standardní biochemický laboratorní panel; (2) základní koagulační parametry; (3) sérové markery do 12 hodin od

vzniku iCMP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), pro-atrial natriuretic peptide (pro ANP), creatine kinase – myocardial band mass (CK-MB mass), cTnT, interleukin 6, procalcitonin, high sensitive C-reaktivní protein a D-dimery; (4) opakované stanovení hladiny cTnT v séru 4 hodiny po odebrání prvního vzorku; a (5) sérové markery do 60 hodin od vzniku iCMP: glykovaný hemoglobin a sérové lipidy. Podrobnosti a normální hodnoty specifických metod byly zveřejněny dříve (Kral et al. 2012).

Normalita rozdělení byla kontrolována Shapiro-Wilkovým testem. Všechny parametry s nenormální distribucí jsou uvedeny jako průměr, medián a interkvartilní rozsah (interquartile range - IQR). Spearmanova korelační analýza byla provedena pro posouzení vztahu mezi cTnT a věkem, pohlavím a hodnotami laboratorních testů. Rozdíly v nalezených zvýšených nebo normálních hodnotách cTnT u pacientů s poškozením různých mozkových cévních povodí, anamnézou, EKG a tíží neurologických deficitů stanovených pomocí NIHSS, byly statisticky vyhodnoceny pomocí Studentova t-testu, Mann-Whitneove U-testu a Fisherova exaktního test. K určení faktorů spojených se zvýšením sérové hladiny cTnT u pacientů s AiCMP byla použita multivariantní logistická regresní analýza. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$. Data byla analyzována pomocí statistického softwaru SPSS verze 15 (SPSS Inc, Chicago, USA).

Celá studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarácí z r. 1975 (ve znění novelizace z let 2004 a 2008). Studie byla schválena etickou komisí FN Olomouc. Před svým zařazením do studie podepsali všichni pacienti informovaný souhlas.

6.3 Výsledky

Celkem bylo do této prospektivní studie zařazeno 107 konsektivních pacientů s AiCMP (65 mužů, medián věku 68 let, průměrný věk $67,2 \pm 14,2$ roků). Demografické a vstupní charakteristiky pacientů jsou uvedeny v **Tabulce 10**. Zvýšená hladina cTnT v séru ($> 0,014$ mg/L) byla přítomna u 39 (36 %) pacientů s AiCMP. Zvýšení sérové hladiny cTnT významně korelovalo s výskytem ischemické choroby srdeční (ICHS): 56 % (18 z 32) pacientů se známou ICHS a 47 % (9 z 19) pacientů s nově zjištěnou ICHS, ale pouze 21 % (12 z 56) pacientů bez ICHS mělo zvýšenou hladinu cTnT ($p = 0,01$). Do 30 dnů od vzniku iCMP zemřeli 3 (8 %) z 39 pacientů se zvýšením cTnT a 2 (3 %) z 67 pacientů s normálními hodnotami cTnT ($p = 0,35$). Jeden pacient se zvýšením cTnT podstoupil akutní operaci koronárního bypassu 13 hodin po vzniku iCMP. Operace byla komplikována srdeční zástavou na konci procedury. Po technicky úspěšné resuscitaci dosáhl pacient po 30 dnech 5-ti bodů při hodnocení klinického stavu dle mRS (stálá závislost).

Tabulka 10. Demografické a vstupní charakteristiky pacientů (n = 107).

Proměnné	
Věk (roky, průměr ± SD)	67,2 ± 14,2
Muži, n (%)	65 (61 %)
Troponin > 0.014 µg/L	39 (36 %)
NIHSS, průměr; medián (IQR)	8,6; 6 (4 – 12)
Pravděpodobný EKG nález ischemie myokardu (Vzorec 1)	32 (30 %)
Možný EKG nález ischemie myokardu (Vzorec 2)	12 (11 %)
EKG nález staršího infarktu myokardu (Vzorec 3)	21 (20 %)
EKG ischemické změny nepřítomny (Vzorec 4)	63 (59 %)
Arteriální hypertenze, n (%)	83 (78 %)
Diabetes mellitus, n (%)	31 (29 %)
Hyperlipidémie, n (%)	53 (50 %)
Ischemická choroba srdeční, n (%)	22 (21 %)
Infarkt myokardu v minulosti (anamnesticky), n (%)	13 (12 %)
Srdeční selhání, n (%)	0 (0 %)
Renální selhání, n (%)	0 (0 %)
Ischemická cévní mozková příhoda v minulosti, n (%)	21 (20 %)
Fibrilace síní, n (%)	28 (26 %)
Nadužívání alkoholu, n (%)	8 (8 %)
Kouření (každodenní), n (%)	18 (17 %)
Trombofilní stav, n (%)	0 (0 %)
Renální insuficience, n (%)	3 (3 %)
Užívání hormonální antikoncepce, n (%)	2 (2 %)
Antiagregační léčba, n (%)	38 (36 %)
Antikoagulační léčba, n (%)	5 (5 %)

EKG – elektrokardiogram; IQR – interquartile range; NIHSS – National Institute of Health Stroke Stroke Scale; SD – standard deviation

Dvacet čtyři (22 %) pacientů se zvýšením cTnT společně s EKG nálezem nových, nebo předpokládaných nových změn ST-T úseku a/nebo novým LBBB splnilo kritéria Third Universal Definition of Myocardial Infarction (**Tabulka 11**). Z těchto pacientů byly pouze u jednoho přítomny kromě zvýšení cTnT a pravděpodobných EKG změn svědčících pro ischemii myokardu (Vzorec 1) přítomny i typické bolesti na hrudi. Pravděpodobné EKG známky ischemie myokardu (Vzorec 1) bez zvýšení cTnT byly zjištěny u 27 (25 %) pacientů, zatímco možné EKG známky ischemie myokardu (Vzorec 2) byly pozorovány u 11 (10 %) pacientů.

Tabulka 11. Charakteristika pacientů se zvýšenou hladinou troponinu T s ohledem na jejich EKG nálezy.

	EKG ischemické změny nepřítomny	EKG ischemické změny přítomny		
		Pravděpodobný EKG nále z ischemie myokardu (Vzorec 1)	Možný EKG nále z ischemie myokardu (Vzorec 2)	celkem
Počet pacientů (%)	15 (39 %)	17 (45 %)	7 (18 %)	24 (62 %)
Věk, průměr ± SD, (medián), roky	71,3 ± 12,2 (72,0)	72,8 ± 15,1 (79,0)	77,3 ± 5,8 (77,0)	74,1 ± 13,1 (78,0)
Muži	10 (67 %)	10 (59 %)	5 (71 %)	15 (63 %)
NIHSS, průměr ± SD (medián)	9,3 ± 6,6 (6,0)	10,0 ± 6,7 (8,0)	12,1 ± 8,6 (9,0)	10,6 ± 7,2 (8,5)
Hladina cTnT, průměr ± SD, (medián), µg/L	0,0696 ± 0,0794 (0,0370)	0,0639 ± 0,079 (0,0240)	0,0549 ± 0,0515 (0,0350)	0,0613 ± 0,0713 (0,0290)

cTnT – troponin T; EKG – elektrokardiogram; IQR – interquartile range; NIHSS – National Institute of Health Stroke Stroke Scale; SD – standard deviation

Hladina cTnT pozitivně korelovala s věkem ($r = 0,448$), hladinou NT-proBNP ($r = 0,528$), cystatinu C ($r = 0,457$), CK-MB mass ($r = 0,253$), močoviny ($r = 0,281$), a kreatininu ($r = 0,161$); a negativně s hladinou albuminu ($r = -0,219$). Při porovnání podskupin pacientů se zvýšenými a normálními hodnotami cTnT, cystatin C nad 1,44 mg/L (11 % vs 0 %; $p = 0,012$), NT-proBNP nad 125 $\mu\text{g/L}$ (85 % vs. 59 %; $p = 0,010$), kreatinin nad 90 $\mu\text{mol/L}$ (44 % vs. 19 %; $p = 0,002$), fibrilace síní (28 % vs. 6 %; $p = 0,003$), známá ICHS (41 % vs. 18 %; $p = 0,012$), nově diagnostikovaná ICHS (8 % vs. 0 %; $p = 0,046$) a změny EKG spojené s předchozím IM (Vzorec 3) (36 % vs. 10 %; $p = 0,002$) byly zjištěny častěji v první podskupině (t.j. u pacientů se zvýšenou hladinou cTnT), výsledky binární logistické regrese jsou uvedeny v **Tabulce 12**.

Tabulka 12. Výsledky binární logistické regresní analýzy pro kvalitativní a kvantitativní parametry a závislou proměnnou zvýšené hladiny troponinu T > 0,014 µg/L.

	OR	95% CI	p
Věk	1,058	1,020 – 1,097	0,003
Pohlaví	1,25	0,554 – 2,819	0,591
Arteriální hypertenze	1,308	0,565 – 3,030	0,531
Diabetes mellitus	2,333	0,937 – 5,809	0,069
Hyperlipidémie	1,146	0,484 – 2,714	0,756
Ischemická choroba srdeční	3,246	1,330 – 7,922	0,010
Infarkt myokardu v anamnéze	3,500	0,954 – 12,839	0,059
Ischemická cévní mozková příhoda v anamnéze	2,279	0,866 – 5,998	0,095
Fibrilace síní	6,286	1,842 – 21,452	0,003
Nadužívání alkoholu	1,171	0,187 – 7,331	0,866
Kouření (každodenní)	0,848	0,291 – 2,474	0,763
Antiagregační léčba	2,057	0,908 – 4,659	0,084
Antikoagulační léčba	2,750	0,439 – 17,224	0,280
EKG nález staršího infarktu myokardu	4,880	1,760 – 13,529	0,002
NT-proBNP (> 2000 ng/L)	8,449	2,153 – 33,158	0,002
GF MDRD (< 1,5)	1,083	0,472 – 2,484	0,850
Cystatin C	17,963	2,965 – 108,8	0,002
CK-MB mass	1,334	1,083 – 1,644	0,007
Celková bílkovina v séru	0,998	0,921 – 1,081	0,958
Albumin	0,907	0,809 – 1,017	0,094
CRP	1,007	0,985 – 1,030	0,531
Fibrinogen	0,961	0,852 – 1,085	0,521
Urea	1,221	1,034 – 1,443	0,019
Kreatinin	1,017	1,000 – 1,035	0,046

CI – confidence interval; CK-MB mass – creatinine kinase - myocardial band mass; CRP – C reactive protein; EKG - elektrokardiogram; GF MDRD – Glomerular Filtration rate Modified Diet in Renal Disease study; NT-proBNP – N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; OR – odds ratio

Pacienti se zvýšenou hladinou cTnT vykazovali těžší průměrný vstupní neurologický deficit (průměrné NIHSS 10,1; medián 8; IQR 4,5 – 15 bodů) než pacienti s normálními hodnotami cTnT (průměrné NIHSS 7,4; medián 5; IQR 3 – 10 bodů) ($p = 0,05$). Žádný významný rozdíl nebyl zjištěn mezi počtem pacientů se zvýšenými hodnotami cTnT s iCMP v oblasti levé vnitřní karotické tepny (22 z 51 pacientů), pravé vnitřní karotické tepny (12 z 43 pacientů) nebo vertebrobazilárních tepen (5 z 13 pacientů) ($p = 0,30$). Multivariantní logistická regresní analýza identifikovala tři významné nezávislé prediktory patologického zvýšení cTnT (**Tabulka 13**). Pravděpodobnost patologického zvýšení cTnT byla 3,45krát vyšší u pacientů s hladinou sérového kreatininu $> 90 \mu\text{mol/L}$; 1,09krát vyšší při zvýšení NT-proBNP o $100 \mu\text{g/L}$; a 1,45krát vyšší při zvýšení CK-MB mass o $1 \mu\text{g/L}$.

Tabulka 13. Výsledky multivariantní logistické regresní analýzy se závislou proměnnou zvýšené hladiny troponinu T $> 0.014 \mu\text{g/L}$.

Parametr	OR	95% CI	p
Creatinine ($>90 \mu\text{mol/L}$)	3,45	1,09 – 10,85	0,035
NT-proBNP (na zvýšení o 100 ng/L)	1,09	1,03 – 1,16	0,003
CK-MB mass (na zvýšení o $1 \mu\text{g/L}$)	1,45	1,04 – 2,04	0,029

CI – confidence interval; CK-MB mass – creatinine kinase - myocardial band mass; NT-proBNP – N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; OR – odds ratio.

6.4 Diskuse

Stanovení diagnózy AKS může být u pacientů s AiCMP značně obtížné. Data z placebem kontrolované studie RANTTAS (Randomized Trial of Tirilazad Mesylate in Patients with Acute Stroke) naznačují, že nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu a srdeční ischemie komplikují 6 % akutních iCMP a v 1 % případů představují závažné nebo přímo život ohrožující stavy (Johnston et al. 1998). Ažak přítomnost kombinace poruchy vědomí, zmatenosti, afázie, nepřítomnosti typických klinických příznaků a modifikované laboratorní markery může učinit u některých pacientů s AiCMP stanovení diagnózy AKS prakticky nemožným. Ischemie myokardu bývá obvykle identifikována na základě anamnestických dat získaných od pacienta, EKG nálezu a průkazu zvýšení hladiny cTnT. Možné příznaky ischemie myokardu zahrnují různé kombinace dyskomfortu či bolestí na hrudi, horní končetině, dolní čelisti a v nadbříšku, při námaze nebo v klidu, případně dušnost nebo únavu. Ischemie se může rovněž projevovat atypickými příznaky, jako jsou palpitace či srdeční zástava, avšak někdy může probíhat zcela bez klinických příznaků. Výše uvedené ischemické projevy nejsou specifické pouze pro ischemii myokardu a někdy mohou být i překrývány příznaky CMP. To může vést k chybné diagnóze a symptomy mohou být přiřítány gastrointestinálním, neurologickým, plicním nebo muskuloskeletálním poruchám (Thygesen et al. 2012). Navíc neexistují žádná konkrétní doporučení pro péči o pacienty se současnou koincidencí AKS a AiCMP.

Výsledky této studie ukazují relativně vysoký počet pacientů s AiCMP s výrazně zvýšenou sérovou hladinou cTnT. Navíc, téměř dvě třetiny těchto pacientů také měly EKG nález svědčící pro pravděpodobnou nebo možnou ischemii myokardu. V předchozích studiích byla zvýšená hladina cTnT zjištěna u 5 – 34 % pacientů s AiCMP, přičemž širší rozptyl výskytu je dán různými referenčními hodnotami cTnT a různými vstupními a vylučovacími kritérii (např. známá ischemická choroba srdeční, přítomnost FS, selhání ledvin) (James et al.

2000; Ay, Arsava a Saribaş 2002; Chalela et al. 2004; Di Angelantonio et al. 2005; Etgen et al. 2005; Fure, Bruun Wyller a Thommessen 2006; Iltumur et al. 2006; Jensen et al. 2007; Jensen, Atar a Mickley 2007).

Je dobře známo, že zvýšení sérových hladin cTnT může být spojeno nejen s IM, ale také s jinými druhy poškození myokardu (např. hypertrofickou kardiomyopatií, kardiogenním, hypovolemickým nebo septickým šokem, závažným respiračním selháním, těžkou anémií, myokarditidou, srdečním selháním, supraventrikulární tachykardií, plicní embolií), selháním ledvin a případně také s anamnézou známé ICHS (Jeremias a Gibson 2005; Jensen, Atar a Mickley 2007; Agewall et al. 2011; Thygesen et al. 2012). Naše výsledky ukazují pozitivní korelaci mezi zvýšenou hladinou cTnT a CK-MB mass jako markeru ischemie myokardu; NT-proBNP jako markeru srdečního selhání; kreatininu, močoviny a cystatinu C jako ukazatelů renální insuficience a také s EKG změnami souvisejícími s v minulosti prodělaným IM; známou nebo nově diagnostikovanou ICHS a přítomností fibrilace síní. Je nutno podotknout, že průměrný věk pacientů v předkládané studii byl poněkud vyšší s průměrem 67 let, což je typický věk pro vznik AiCMP, ale nikoliv pro pacienty s AKS, kde bývá nižší.

Pouze dvě studie z nedávné doby naznačují, že zvýšení cTnT u pacientů s AiCMP může být známkou nestabilních aterosklerotických plátů v koronárním řečišti (Di Angelantonio et al. 2005; Darki et al. 2012). Další studie došly k protichůdným výsledkům. Jedna z nich naznačuje, že zvýšení cTnT po AiCMP bylo jen zřídka způsobeno akutním IM (Jensen et al. 2007). Myokardiální poškození v průběhu AiCMP by mohlo být způsobeno autonomní dysfunkcí vzniklou v důsledku poškození kortikálních oblastí řídících autonomní funkce (např. inzulárního kortexu). Léze autonomního kortexu by pak umožnila vznik jakési katecholaminové "bouře", která by mohla způsobit celkovou dysfunkci levé komory (Iltumur et al. 2006; Yoshimura et al. 2008; Darki et al. 2012). Každopádně většina dat, která

podporují tento mechanismus katecholaminové bouře, jsou odvozena od sledování pacientů se subarachnoidálním krvácením a existují jen omezené údaje týkající se iCMP (Jensen et al. 2007).

Hraniční pozitivní korelace mezi zvýšením cTnT a tíží AiCMP (hodnocené podle NIHSS) zjištěná v naší studii byla také zjištěna Jensenem a kol. (Jensen et al. 2007), který však použil Scandinavian Stroke Scale. Avšak multivariantní analýza v naší studii nepotvrdila tíží AiCMP jako nezávislý faktor. Meyer a kol. zjistili, že nejintenzivnější patologická aktivace sympatického nervového systému při iCMP v pravé hemisféře zahrnovala inzulární kortex, což je oblast nejvíce podezřelá pro rozvoj kardioautonomní dysfunkce (Meyer et al. 2004). Ay a kol. provedli voxel-wise analýzu lézí na difúzně-váženém zobrazení MRI a zjistili významnou souvislost mezi zapojením pravého inzulárního kortexu a zvýšením cTnT (Ay et al. 2006). Christensen a kol. došli k závěru, že poškození inzulární oblasti (pravé nebo levé), zvyšuje riziko sinusové tachykardie a zvýšení ST úseku na EKG (Christensen et al. 2005). Oproti tomu, Barber a kol. neobjevili žádné významné spojitosti mezi hladinou cTnT a ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) skóre nebo inzulárním poškozením na CT mozku (Barber et al. 2007). V naší prezentované studii nebyla nalezena korelace mezi zvýšenou hladinou cTnT a postiženým mozkovým povodím. Korelace mezi zvýšenou hladinou cTnT a velikostí ischemického ložiska mozkové tkáně nemohla být vypočítána z důvodu malého počtu pacientů vyšetřených pomocí akutní MRI mozku.

Předchozí studie ukázaly, že zvýšení cTnT predikovalo špatný klinický výsledek a mortalitu u pacientů s AiCMP (James et al. 2000; Di Angelantonio et al. 2005; Etgen et al. 2005; Jensen, Atar a Mickley 2007). V prezentované studii byla 30denní mortalita vyšší u pacientů se zvýšenou hladinou cTnT. Avšak toto zjištění mohlo být také ovlivněno výrazně vyšším NIHSS skóre a vyšší hladinou NT-proBNP a sérového kreatininu u pacientů, kteří

zemřeli. Nedávno byla popsána pozitivní korelace mezi věkem a hladinou cTnT pacientů s AiCMP (Jensen, Atar a Mickley 2007).

Souvislost autonomní dysbalance s následným prudkým nárůstem hladiny katecholaminů s globálním poškozením a dysfunkcí myokardiální tkáně a uvolňováním cTnT je předmětem šetření v dalších fázích našeho projektu (zahrnuje MRI mozku, koronarografické vyšetření a zátěžové scintigrafické vyšetření myokardu u pacientů s AiCMP) (Kral et al. 2012). Podobným způsobem je také zkoumán vztah mezi AiCMP a ICHS v rámci probíhající studie TRELAS (TRoponin ELevation in Acute ischemic Stroke), v níž je hlavním cílem zhodnotit frekvenci a základní patomechanismus zvýšení hladiny cTnT u pacientů s AiCMP (Scheitz et al. 2011).

Vzhledem k relativně malému počtu pacientů by měly být výsledky této studie považovány za předběžné, je zapotřebí třeba dalšího systematického zkoumání větších populací s podrobnějším posouzením kardiorenální dysfunkce.

7. Vztah sérové hladiny kardioselektivního troponinu T s lokalizací a objemem mozkové ischemie v akutní fázi cévní mozkové příhody

Článek v redakčním řízení v Journal of American College of Cardiology (IF 14,156)

Michal Král^{*¶}, Daniel Šaňák^{*¶}, Tomáš Veverka^{*¶}, Martin Hutýra[†], David Vindiš[†], Andrea Bártková^{*¶}, Anna Kunčarová^{*}, Tomáš Dornák^{*}, Marija Švábová[‡], Veronika Kubičková[‡], Eva Čecháková[§], Kateřina Langová[¶], Roman Herzig[¶], David Školoudík[¶]

^{*} *Komplexní cerebrovaskulární centrum Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc*

[†] *I. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc*

[‡] *Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc*

[§] *Radiologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc*

[¶] *Ústav lékařské biofyziky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci*

[¶] *Neurologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci*

Korespondenční adresa:

MUDr. Michal Král

Neurologická klinika

Fakultní nemocnice Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

e-mail: michal.kral@fnol.cz

tel: 588 443 434

fax: 597 375 604

7.1 Úvod

Zvýšené hladiny kardioselektivního troponinu T (cTnT) byly zjištěny u 5 – 36 % pacientů s akutní iCMP (AiCMP), přičemž širší rozptyl výskytu je dán různými referenčními hodnotami cTnT a různými vstupními a vylučovacími kritérii (např. známá ischemická choroba srdeční, přítomnost FS, selhání ledvin) (James et al. 2000; Ay, Arsava a Saribaş 2002; Chalela et al. 2004; Di Angelantonio et al. 2005; Etgen et al. 2005; Fure, Bruun Wyller a Thommessen 2006; Iltumur et al. 2006; Jensen et al. 2007; Jensen et al. 2007; Král et al. 2013). Předchozí studie naznačují, že myokardiální postižení by mohlo být způsobeno autonomní dysfunkcí v přímém důsledku poškození korových oblastí kontrolujících autonomní funkce (např. oblast inzuly). Tyto studie hypotetizují, že následná katecholaminová bouře může způsobit globální dysfunkci levé komory (Iltumur et al. 2006; Yoshimura et al. 2008; Darki et al. 2012). Nicméně většina dat, která podporují tento mechanismus, je odvozena od sledování pacientů se subarachnoidálním krvácením a jsou dostupné jen omezené údaje týkající se iCMP (Jensen et al. 2007). Přítomnost nestabilních aterosklerotických plátů v koronárním řečišti jako příčinu zvýšení cTnT u pacientů s AiCMP naznačují pouze dvě studie z nedávné doby (Di Angelantonio et al. 2005; Darki et al. 2012).

Cílem prezentované studie bylo zjistit možnou korelaci mezi sérovou hladinou cTnT a umístěním a objemem mozkové ischemie u pacientů s AiCMP.

7.2 Metodika

Byla použita prospektivní studie, do které byli během 12 měsíční periody zařazeni všichni pacienti do 12 hodin od vzniku iCMP přijatí do Komplexního cerebrovaskulárního centra Fakultní nemocnice Olomouc. Tato klinická studie je registrovaná v databázi

ClinicalTrials.gov, registrační informace lze nalézt na <http://www.clinicaltrials.gov> pod unikátním identifikátorem NCT01541163.

Protokol studie byl uveřejněn již dříve (Kral et al. 2012), celá studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarácí z roku 1975 (ve znění novel z let 2004 a 2008). Studie byla schválena lokální etickou komisí FN Olomouc. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas před zařazením do studie.

U pacientů byla provedena po přijetí následující vyšetření: (1) neurologické a fyzikální vyšetření, včetně hodnocení tíže neurologického deficitu pomocí National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), při přijetí a 30. den; (2) vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MRI) při přijetí a kontrolní MRI 24 hodin od přijetí; (3) vstupní laboratorní testy; (4) EKG při přijetí a o 4 hodiny později (6) epidemiologické údaje (výskyt arteriální hypertenze, diabetu mellitu, hyperlipidémie [dříve zjištěná porucha metabolismu lipidů vedoucí k abnormálně vysoké hladině cholesterolu, triglyceridů a lipoproteinů v plazmě], ICHS, IM v anamnéze, městnavé srdeční selhání, selhání ledvin, cévní mozková příhoda v anamnéze, fibrilace síní, renální insuficience, nadužívání alkoholu (pozitivní karbohydrát-deficientní transferinový test) (Herzig et al. 2003), kouření (> 5 cigaret denně), trombofilie, užívání hormonální antikoncepce, antikoagulační terapie a antiagregační terapie v anamnéze. Etiologie iCMP byla klasifikována podle TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) klasifikace (Adams et al. 1993). Diagnóza případného akutního IM byla stanovena dle definice Third Universal Definition of Myocardial Infarction (Thygesen et al. 2012).

Vyšetření MRI mozku bylo provedeno při přijetí a po 24 hodinách na přístroji MAGNETOM Symphony 1.5-T Maestro Class (Siemens, Erlangen, Německo). Vyšetřovací MRI protokol obsahoval následující sekvence: (1) lokalizér, (2) T2-weighted turbo spin-echo (TSE), (3) fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), (4) diffusion-weighted imaging (DWI); a (5) 3D time-of-flight magnetic resonance angiography (TOF MRA) (Sanák et al.

2006b; Saňák et al. 2011). Stanovení lokalizace mozkového infarktu bylo provedeno při příjmu na DWI sekvencích ($b = 1000$) a následně potvrzeno FLAIR sekvencí na kontrolním MRI vyšetření po 24 hodinách zaslepeným certifikovaným neuroradiologem. Nálezy byly následně rozděleny dle lokalizace mozkového infarktu do 3 skupin: (1) povodí pravé a. carotis interna (ACI), (2) povodí levé ACI a (3) vertebrobazilární povodí. Infarkty lokalizované v oblasti inzulárního kortexu byly hodnoceny zvlášť.

Objemy mozkového infarktu byly měřeny na DWI sekvencích ($b = 1000$) na vstupním MRI vyšetření a následně na FLAIR sekvenci na kontrolním MRI vyšetření a vypočítány jako celková hyperintenzivní plocha v jednotlivých řezech násobená efektivní tloušťkou řezu. (Saňák et al. 2006b; Saňák et al. 2011). Kvantifikace objemu infarktu byla provedena manuálně, což představuje nejlépe reprodukovatelnou metodu pro měření objemu infarktového ložiska (Van der Worp et al. 2001).

EKG bylo provedeno vstupně při přijetí a o 4 hodiny později použitím přístroje Philips HP M 1770A (Philips/Hewlett-Packard, Shanghai, Čína). Všechny EKG byly hodnoceny jedním kardiologem (MH), který byl zaslepený k pacientově diagnóze. EKG nálezy byly hodnoceny jako (Thygesen et al. 2012): Vzorec 1 = EKG změny svědčící pro pravděpodobnou ischémii myokardu [EKG projevy akutní ischemie myokardu v nepřítomnosti hypertrofie levé komory (LVH) a LBBB]; Vzorec 2 = EKG změny svědčící pro možnou ischémii myokardu (EKG projevy akutní ischemie myokardu v přítomnosti hypertrofie levé komory a LBBB); Vzorec 3 = normální EKG nebo jiné patologické nálezy. EKG změny spjaté s předchozím IM byly hodnoceny zvlášť.

Všechny laboratorní analýzy byly provedeny v certifikovaných laboratořích Oddělení hemato-onkologie a Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc. U pacientů splňujících vstupní kritéria byly provedeny následující testy: (1) standardní biochemický laboratorní panel; (2) základní koagulační parametry; (3) sérové markery do 12 hodin od

vzniku iCMP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), pro-atrial natriuretic peptide (pro ANP), creatine kinase – myocardial band mass (CK-MB mass), cTnT, interleukin 6, procalcitonin, high sensitive C-reaktivní protein a D-dimery; (4) opakované stanovení hladiny cTnT v séru 4 hodiny po odebrání prvního vzorku; a (5) sérové markery do 60 hodin od vzniku iCMP: glykovaný hemoglobin a sérové lipidy. Podrobnosti a normální hodnoty specifických metod byly uveřejněny dříve (Kral et al. 2012).

Získaná data byla analyzována pomocí statistického softwaru SPSS verze 15 (SPSS Inc, Chicago, USA). Odhad minimální velikosti vzorku pro dosažení významné korelace mezi objemem mozkového infarktu a sérové hladiny cTnT byla vypočítána pro korelační faktor $r = 0,20$ se Spearmanovým korelačním koeficientem na alfa úrovni 5 % a se silou korelace 80 %. Předstudijní statistické kalkulace ukázaly jako minimální požadovanou velikost vzorku 210 pacientů za předpokladu, že 25 % z nich může být vyřazeno v důsledku nesplnění vstupních kritérií nebo odmítnutí účasti ve studii.

Normalita rozdělení byla kontrolována Shapiro-Wilkovým testem. Všechny parametry s nenormální distribucí jsou uvedeny jako průměr, medián a interkvartilní rozsah (interquartile range – IQR). Spearmanova korelační analýza byla provedena pro posouzení vztahu mezi cTnT a objemem mozkového infarktu, věkem, tíží neurologického postižení (stanoveného pomocí NIHSS) a hodnotami laboratorních testů. Vztahy mezi kategoriálními proměnnými (pohlaví, epidemiologické údaje, lokalizace mozkového infarktu [různá cévní povodí a lokalizace v inzulárním kortexu], a EKG nálezy) a sérovou hladinou cTnT a objemem mozkového infarktu byly vyhodnoceny Mann-Whitney U-testem (v případě 2 porovnávaných skupin) nebo Kruskal-Wallis testem (v případě více než 2 porovnávaných skupin). K určení možných prediktorů zvýšení sérové hladiny cTnT u pacientů s AiCMP byla použita multivariantní logistická regresní analýza (LRA). Všechny testy byly provedeny na alfa hladině významnosti 0,05.

7.3 Výsledky

Z celkového množství 210 konsekutivních pacientů s AiCMP bylo do studie zařazeno 200 pacientů (65 mužů; medián věku 68 let; průměrný věk $67,2 \pm 14,2$ roků). Vyloučeno bylo celkem deset pacientů: tři kvůli přítomnosti kontraindikací k vyšetření MRI, jeden kvůli úmrtí do 24 hodin, a šest pacientů odmítlo podepsat formulář o souhlasu. Demografické a vstupní charakteristiky pacientů, včetně EKG nálezů, jsou uvedeny v **Tabulce 14**. Zvýšené sérové hladiny cTnT ($> 0,014$ mg/L) byly přítomny u 71 (36 %) pacientů s AiCMP.

Tabulka 14. Demografické a vstupní údaje pacientů (n = 200).

Proměnné	
Věk (roky, průměr ± SD)	65,4 ± 13.3
Muži, n (%)	128 (64 %)
Troponin > 0.014 µg/L, n (%)	71 (36 %)
NIHSS, průměr; medián (IQR)	8,2; 6 (4 – 12)
Pravděpodobný EKG nálezh ischemie myokardu (Vzorec 1), n (%)	30 (15 %)
Možný EKG nálezh ischemie myokardu (Vzorec 2), n (%)	27 (14 %)
EKG nálezh staršího infarktu myokardu (Vzorec 3), n (%)	35 (18 %)
EKG ischemické změny nepřítomny (Vzorec 4), n (%)	135 (68 %)
Arteriální hypertenze, n (%)	147 (74 %)
Diabetes mellitus, n (%)	26 (13 %)
Hyperlipidémie, n (%)	55 (28 %)
Ischemická choroba srdeční, n (%)	54 (27 %)
Infarkt myokardu v minulosti (anamnesticky), n (%)	21 (11 %)
Srdeční selhání, n (%)	0 (0 %)
Renální selhání, n (%)	0 (0 %)
Ischemická cévní mozková příhoda v minulosti, n (%)	26 (13 %)
Fibrilace síní, n (%)	62 (31 %)
Nadužívání alkoholu, n (%)	6 (3 %)
Kouření (každodenní), n (%)	34 (17 %)
Trombofilní stav, n (%)	0 (0 %)
Renální insuficience, n (%)	12 (6 %)
Užívání hormonální antikoncepce, n (%)	7 (4 %)
Antiagregační léčba, n (%)	66 (33 %)
Antikoagulační léčba, n (%)	7 (4 %)

EKG – elektrokardiogram; IQR – interquartile range; NIHSS – National Institute of Health Stroke Stroke Scale; SD – standard deviation

Zvýšení nebo pokles sérových hladin cTnT (nejméně o 0,005 mg/L) v průběhu prvních 4 hodin po přijetí, bylo zjištěna u 33 pacientů (17 %). Žádná významná korelace nebyla zjištěna mezi sérovou hladinou cTnT a objemem mozkového infarktu (**Tabulka 15**).

Tabulka 15. Korelace mezi hladinou cTnT v séru a nálezy MRI mozku.

	Objem mozkového infarktu	
	při příjmu (DWI)	24 h po příjmu (FLAIR)
cTnT při příjmu;	$r = 0,032$	$r = 0,05$
Spearmanův korelační koeficient (hodnota p)	$(p = 0,67)$	$(p = 0,48)$
cTnT 4 h po příjmu;	$r = 0,025$	$r = 0,061$
Spearmanův korelační koeficient (hodnota p)	$(p = 0,74)$	$(p = 0,39)$
Δ cTnT; Spearmanův korelační koeficient (hodnota p)	$r = 0,027$ $(p = 0,73)$	$r = 0,065$ $(p = 0,36)$

Δ – rozdíl mezi hodnotami při příjmu a 4 h po příjmu; cTnT – kardioelektrivní troponin T; DWI – diffusion weighted imaging; FLAIR – fluid attenuated inversion recovery; MRI – magnetic resonance imaging

Nebyly nalezeny významné rozdíly v hladinách cTnT v séru mezi pacienty s mozkovým infarktem v povodí pravé ACI, levé ACI, nebo vertebrobasilárním povodí ($p = 0,22$), ani mezi pacienty s postižením pravého ($p = 0,44$) nebo levého ($p = 0,94$) inzulárního kortexu a ostatními lokalizacemi mozkového infarktu. Nebyl zjištěn žádný významný vztah mezi tíží neurologického postižení (stanoveného dle NIHSS) a hladinou cTnT v séru ($r = 0,07$; $p = 0,34$). Pacienti s kardioemboligenní iCMP měli významně vyšší hladiny cTnT v séru ($p = 0,035$) a objem mozkového infarktu ($p < 0,001$).

Zvýšení sérové hladiny cTnT významně korelovalo s sérovou hladinou NT-proBNP ($r = 0,50$; $p < 0,001$), cystatinu C ($r = 0,41$, $p < 0,001$), kreatininu ($r = 0,34$; $p < 0,001$), hodnotou glomerulární filtrace GFMDRD (Glomerular Filtration rate Modified Diet in Renal Disease study) ($r = 0,34$; $p < 0,001$), hladinou CK-MB mass (creatine kinase-MB mass) ($r = 0,26$; $p < 0,001$), prokalcitoninu ($r = 0,25$; $p = 0,001$), močoviny ($r = 0,24$; $p = 0,001$) a glykovaného hemoglobinu ($r = 0,17$; $p = 0,022$) a také s pohlavím ($p = 0,014$), EKG změnami souvisejícími s předchozím IM ($p = 0,002$), renální insuficiencí ($p = 0,003$), ICHS ($p < 0,001$), fibrilací síní ($p = 0,03$), předchozí antiagregační terapií ($p = 0,002$) a užíváním hormonální antikoncepce ($p = 0,05$). Fibrilace síní byla jediným faktorem, který koreloval jak s hladinou sérového cTnT, tak s objemem mozkového infarktu (**Tabulka 16**).

Tabulka 16. Vliv kategoriálních proměnných na hladinu cTnT a objem mozkového infarktu.

	Počet pacientů	Hodnota cTnT (medián; IQR); µg/L	p	Objem mozkového infarktu (medián; IQR); mL	p
Celkem pacientů	200	0,009; 0,003 – 0,016	NA	3,0; 0,5 – 21,1	NA
Muži	128	0,010; 0,004 – 0,019	0,014[#]	1,8; 0,4 – 22,6	0,49 [#]
Arteriální hypertenze	147	0,009; 0,003 – 0,017	0,27 [#]	3,0; 0,6 – 23,1	0,55 [#]
Diabetes mellitus	26	0,010; 0,005 – 0,022	0,25 [#]	1,6; 0,6 – 10,1	0,29 [#]
Hyperlipidémie	55	0,008; 0,003 – 0,017	0,81 [#]	1,2; 0,3 – 10,5	0,19 [#]
ICHS	54	0,014; 0,007 – 0,025	<0,001[#]	2,7; 0,7 – 20,0	0,98 [#]
IM v minulosti	21	0,011; 0,007 – 0,023	0,18 [#]	1,5; 0,6 – 27,4	0,96 [#]
iCMP v minulosti	26	0,011; 0,007 – 0,017	0,19 [#]	6,8; 0,5 – 47,0	0,32 [#]
Renální insuficience	12	0,014; 0,011 – 0,044	0,003[#]	4,3; 0,8 – 32,7	0,54 [#]
Fibrilace síní	62	0,012; 0,004 – 0,023	0,003[#]	13,5; 1,2 – 45,3	0,001[#]
Nadužívání alkoholu	6	0,011; 0,002 – 0,065	0,93 [#]	5,6; 0,7 – 136,5	0,53 [#]
Kouření (každodenní)	34	0,007; 0,004 – 0,013	0,46 [#]	1,3; 0,3 – 21,8	0,36 [#]
Antiagregační léčba	66	0,012; 0,006 – 0,019	0,002[#]	2,5; 0,6 – 20,8	0,90 [#]
Antikoagulační léčba	7	0,010; 0,002 – 0,015	0,94 [#]	7,5; 3,0 – 11,5	0,30 [#]
Užívání hormonální antikoncepce	7	0,003; 0,002 – 0,009	0,05[#]	11,5; 0,7 – 18,7	0,78 [#]
	1	30	0,011; 0,005 – 0,025	9,8; 1,1 – 16,3	
EKG vzorec	2	27	0,011; 0,005 – 0,019	2,2; 0,7 – 9,1	0,25 ^{\$}
	3	35	0,008; 0,003 – 0,014	3,0; 0,4 – 27,4	
EKG nález staršího IM	135	0,014; 0,007 – 0,027	0,002[#]	1,5; 0,2 – 10,5	0,15 [#]

[#] – Mann –Whitney U-test; ^{\$} – Kruskal – Wallis test; cTnT – kardioeselektivní troponin T; EKG – elektrokardiogram; ICHS – ischemická choroba srdeční; iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, IM – infarkt myokardu; IQR – interquartile range; NA – not applicable; SD – standard deviation

Multivariantní LRA identifikovala jako významné nezávislé prediktory patologické elevace sérového cTnT hladinu kreatininu, NT-proBNP a mužské pohlaví (**Tabulka 17**). U žádného z těchto faktorů ale nebyla prokázána významná korelace s objemem mozkového infaktu.

Tabulka 17. Výsledky multivariantní logistické regresní analýzy pro závislou proměnnou hladiny cTnT > 0,014 µg/L.

Parametr	OR	95% CI	p
Kreatinin (na 10 µmol/L)	1,261	1,043 – 1,524	0,017
NT-proBNP (na zvýšení o 100 ng/L)	1,054	1,018 – 1,093	0,004
Mužské pohlaví	3,674	1,025 – 13,164	0,046

CI – confidence interval; cTnT – kardioselektivní troponin T, NT-proBNP – N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; OR – odds ratio.

7.4 Diskuse

Tato studie přesvědčivě ukázala, že u pacientů s AiCMP není žádná souvislost mezi zvýšením sérových hodnot cTnT a lokalizací nebo objemem mozkového infarktu na MRI.

Dříve publikované studie uváděly kontroverzní výsledky týkající se možného vztahu mezi mozkovou ischemií a poškozením myokardu (Meyer et al. 2004; Di Angelantonio et al. 2005; Christensen et al. 2005; Iltumur et al. 2006; Barber et al. 2007; Jensen et al. 2007). Jensen a kol. uvádějí, že akutní IM byl jen vzácnou příčinou zvýšeného cTnT po CMP (Jensen, Atar a Mickley 2007). Další dvě nedávné studie ukázaly, že výše sérové hladiny cTnT u pacientů s AiCMP představuje možný marker nestabilních aterosklerotických plátů v koronárním řečišti (Di Angelantonio et al. 2005; Iltumur et al. 2006). V naší aktuální studii navíc nebyla potvrzena ani pozitivní korelace mezi hladinou cTnT a vstupní tíží neurologického postižení, jíž uvádějí Jensen a kol. (Jensen et al. 2007).

Pokud jde o možný vztah mezi lokalizací mozkového infarktu do oblasti inzulárního kortexu a hladinou cTnT v séru, Meyer a kol. shledali, že nejintenzivnější patologická aktivace sympatického nervového systému při iCMP v pravé hemisféře zahrnovala inzulární kortex, což je oblast nejvíce podezřelá pro rozvoj kardioautonomní dysfunkce (Meyer et al. 2004). Ay a kol. poukázali na významný vztah mezi funkcí pravého inzulárního kortexu a elevací cTnT při DWI voxel analýze (Ay et al. 2006). Christensen a kol. uvádějí, že poškození inzulárního kortexu (vpravo nebo vlevo) zvyšuje riziko sinusové tachykardie a elevací ST na EKG (Christensen et al. 2005). V kontrastu s těmito zjištěními, současné výsledky naší studie neprokázaly vztah mezi inzulární lokalizací mozkového infarktu a hladinou cTnT v séru. Podobně Barber a kol. nezjistili žádnou souvislosti mezi hladinou cTnT a ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) skóre, nebo poškozením inzulárního kortexu na CT vyšetření mozku (Barber et al. 2007).

Data z placebem kontrolované studie RANTTAS (Randomized Trial of Tirilazad Mesylate in Patients with Acute Stroke) naznačují, že nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu a srdeční ischemie komplikují 6 % akutních iCMP a v 1 % případů představují závažné nebo přímo život ohrožující stavy (Johnston et al. 1998). Nicméně, výsledky naší studie ukazují podstatně vyšší počty pacientů s AiCMP, u nichž je přítomo významné zvýšení (ať už rostoucích nebo klesajících) sérových hladin cTnT. Navíc 37 % z těchto pacientů mělo také přítomny pravděpodobné nebo možné známky ischemie myokardu na EKG. Podobné nálezy byly hlášeny v předchozích studiích, ve kterých bylo zvýšení cTnT zjištěno u 5 – 34 % pacientů s AiCMP (James et al. 2000; Ay, Arsava a Saribaş 2002; Chalela et al. 2004; Di Angelantonio et al. 2005; Etgen et al. 2005; Fure, Bruun Wyller a Thommessen 2006; Iltumur et al. 2006; Jensen et al. 2007; Jensen et al. 2007). Kromě zvýšení cTnT byly u 16 – 67 % pacientů s AiCMP detekovány změny ST-T úseku na EKG (Fure, Bruun Wyller a Thommessen 2006; Jensen et al. 2008; Jain, Bhagat a Rao 2010; Patanè et al. 2010).

Rozdíl mezi počtem pacientů s AiCMP a současně diagnostikovaným akutním koronárním syndromem ve srovnání s podstatně vyšším počet pacientů s AiCMP a současným zvýšením sérových hladin cTnT může být způsoben absencí klinických příznaků (zejména bolesti) u pacientů s neurologickým postižením (např. porucha vědomí, zmatenost, afázie, nespolupráce).

Multivariantní LRA ukázala, že mužské pohlaví, nebo vysoké hladiny NT-proBNP či kreatininu v séru byly nezávislými prediktory zvýšené hladiny cTnT v séru u pacientů s AiCMP. Zvýšení sérových hladin cTnT může být spojeno nejen s IM, ale také s jinými lézemi myokardu (např. hypertrofickou kardiomyopatií, kardiogenním, hypovolemickým nebo septickým šokem, těžkým respiračním selháním, těžkou anémií, myokarditidou, srdečním selháním, supraventrikulární tachykardií, plicní embolií), selháním ledvin, přičemž vyšší hladiny cTnT jsou přítomny i u pacientů s předchozí anamnézou ICHS (Freda et al.

2002; Jeremias a Gibson 2005; Jensen, Atar a Mickley 2007; Thygesen et al. 2012). Vyšší hladiny cTnT v séru u mužů byly již také prokázány dříve (Apple et al. 2003; Wallace et al. 2006).

V této studii byla fibrilace síní identifikována jako jediný faktor významně korelující ať už s hladinou cTnT v séru, tak objemem mozkového infarktu. Pacienti s AiCMP kardoemboligenní etiologie měli signifikantně větší objem mozkového infarktu. Pacienti s AiCMP a s fibrilací síní mají těžší neurologický deficit s horším klinickým výsledkem, dokonce i po trombolytické léčbě. Tito pacienti mají také častější uzávěry velkých mozkových tepen s většími objemy ischemických lézí (Kimura, Minematsu a Yamaguchi 2005; Sanák et al. 2010).

8. Diskuze

Cílem disertační práce bylo podat ucelený přehled o současných doporučeních ohledně primární a sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod (iCMP).

Dalším cílem byla analýza vztahu fibrilace síní (FS) a výsledného klinického stavu po iCMP a také analýza výskytu elevace hladiny troponinu T (cTnT) u pacientů s akutní iCMP. Mechanismus elevace cTnT u akutních iCMP není v současné době přesvědčivě objasněn a stejně tak ani nejsou k dispozici přesná doporučení dalšího došetřování těchto pacientů.

V první části výzkumu, zabývající se vztahem FS a výsledného klinického stavu po iCMP, jsme retrospektivně analyzovali data 157 konsekutivních pacientů s iCMP léčených IVT do 3 hodin od vzniku iktu. Podařilo se nám prokázat, že pacienti s FS dosahují, kromě výše uvedeného, výrazně horšího 90denního výsledného klinického stavu po IVT ve srovnání s pacienty bez FS (medián 2,5 vs. 1,0 mRS) a to pravděpodobně kvůli závažnějšímu průměrnému vstupním neurologickému deficitu (hodnota NIHSS $13,3 \pm 5,4$ u pacientů s FS a $11,0 \pm 5,1$ bodů bez FS) a také vyšší četnosti tepenných okluzí na MRA před zahájením IVT (54,5 % u FS vs. 25,3 % pacientů bez FS).

Ve druhé části výzkumu, zabývající se výskytem kardioselektivního troponinu T (cTnT) u pacientů v akutní fázi iCMP byl analyzován soubor obsahující 107 konsekutivních pacientů přijatých do 12 hodin od vzniku iCMP. Zvýšená hladina cTnT byla zjištěna u 39 (36,4 %) pacientů. Ze skupiny pacientů se zvýšenou hladinou cTnT byly u celkem 24 pacientů prokázány EKG změny svědčící pro pravděpodobnou nebo možnou ischemii myokardu, u 15 pacientů byla přítomna izolovaná elevace cTnT bez podezření na známky ischemického postižení na EKG. Hladina cTnT signifikantně korelovala s věkem a hladinami NT-proBNP, cystatinu C, CK-MB mass, urey a albuminu. Dále byl u pacientů s elevovanou hladinou cTnT prokázán signifikantně častější výskyt FS, známé ischemické choroby srdeční,

nově diagnostikované ischemické choroby srdeční a EKG změn svědčících pro starší infarkt myokardu. Multivariantní logistická regresní analýza prokázala asociaci elevace cTnT se zvýšenými hladinami kreatininu, NT-proBNP a CK-MB mass.

Třetí část výzkumu dále rozvíjí předchozí analýzu výskytu kardioselektivního troponinu T u pacientů v akutní fázi iCMP. Cílem této studie bylo zjistit možnou korelaci mezi lokalizací a objemem mozkového infarktu a hladinou cTnT v séru u pacientů v akutní fázi iCMP, čímž by se mohla potvrdit, či vyloučit teorie neuromediací indukovaného poškození myokardu díky excesivnímu zvýšení katecholaminů v důsledku poškození autonomního kortexu (především inzulárních oblastí). Byl analyzován soubor zahrnující 200 konsekutivních pacientů, kteří byli opět přijati do 12 hodin od vzniku iCMP. Zvýšené sérové hladiny cTnT ($> 0,014$ mg/L) byly, podobně jako u předchozí studie, přítomny u 71 (36 %) pacientů s akutní iCMP. Nebyla prokázána žádná korelace mezi hladinou cTnT v séru a lokalizací ani objemem mozkového infarktu. Jediným faktorem, který významně koreloval jak s hladinou cTnT, tak s objemem mozkového infarktu, byla FS. Multivariantní logistická regresní analýza identifikovala jako významné nezávislé prediktory patologické elevace cTnT hladiny kreatininu, NT-proBNP a mužské pohlaví. U žádného z těchto faktorů (kreatinin, NT-proBNP, mužské pohlaví) však nebyla prokázána významná korelace s objemem mozkového infarktu.

9. Závěr

Výsledky předkládaných studií potvrzují roli FS nejen jako významného rizikového faktoru rozvoje iCMP, ale také jako výrazného prediktivního faktoru dosažení špatného výsledného klinického stavu u pacientů po iCMP léčených intravenózní trombolýzou. Dále z předložených prací, analyzujících hladiny kardioselektivního troponinu T, vyplývá, že v případě přítomnosti FS bývá významně častěji přítomna patologická elevace cTnT a také objem mozkového infarktu bývá signifikantně větší. Tato zjištění zdůrazňují úlohu adekvátní primární a sekundární prevence vzniku iCMP u pacientů s FS.

Na podkladě uvedených výsledků je patologická elevace hladiny kardioselektivního troponinu T u pacientů s akutní iCMP identifikována jako relativně častý nález, v našich pracích (analýza souborů o 107, respektive 200 pacientech) je přítomná u 36,4 %, respektive 36 % pacientů. Jako nezávislé prediktory patologického zvýšení hladiny kardioselektivního troponinu T byly identifikovány především faktory srdečního poškození a renální insuficience (NT-proBNP, kreatininu, CK-MB mass, přítomnost FS). Nebyl však nalezen žádný vztah mezi hladinou cTnT v séru a lokalizací nebo objemem mozkového infarktu u pacientů s akutní iCMP, což nesevřčí pro roli neuromediací indukovaného poškození myokardu v důsledku akutní iCMP.

Zvýšená hladina cTnT tak může představovat známku akutního koronárního syndromu či jiného myokardiálního postižení u pacientů v akutní fázi iCMP, což s ohledem na potenciálně horší prognózu přežití a celkovou morbiditu indikuje potřebu dalšího podrobného vyšetření za účelem spolehlivé identifikace těchto pacientů.

10. Souhrn

Disertační práce podává ucelený přehled o současných doporučeních pro primární a sekundární prevenci ischemických cévních mozkových příhod (iCMP).

Dalším cílem byla analýza vztahu fibrilace síní (FS) a výsledného klinického stavu po iCMP a také analýza výskytu elevace hladiny kardioselektivního troponinu T (cTnT) u pacientů s akutní iCMP. Mechanismus elevace cTnT u akutních iCMP není v současné době přesvědčivě objasněn, ačkoli zvýšení cTnT bylo již mnohokrát popsáno.

V první části výzkumu, zabývající se vztahem FS a výsledného klinického stavu po iCMP, jsme retrospektivně analyzovali data 157 konsekutivních pacientů s iCMP (98 mužů, průměrný věk $67,3 \pm 10,2$ let), léčených intravenózní trombolýzou (IVT) do 3 hodin od vzniku iktu. Soubor byl rozdělen do 2 skupin podle přítomnosti či nepřítomnosti FS. Neurologický deficit byl hodnocen pomocí škály National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) při přijetí, za 24 hodin a o 7 dnů později. Dále byl pomocí modifikované škály dle Rankinové (mRS) vyhodnocen výsledný klinický stav po 90 dnech od vzniku iCMP. U 66 pacientů (38 mužů) byla přítomna FS. Vstupní NIHSS bylo $13,3 \pm 5,4$ u pacientů s FS a $11,0 \pm 5,1$ bodů bez FS ($p = 0,006$). Pacienti s FS měli častější výskyt tepenných okluzí na vstupním vyšetření magneticko rezonanční angiografií (MRA) ($54,5 \%$ u FS oproti $25,3 \%$ pacientů bez FS, $p = 0,0002$). Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn žádný rozdíl stran klinického zlepšení po 24 hodinách a po 7 dnech a také v počtu dosažených rekanalizací. Pacienti s FS měli významně horší 90denní klinické výsledky než pacienti bez FS (medián 2,5 vs. 1,0 mRS). Podařilo se nám tedy prokázat, že pacienti s FS mají výrazně horší 90denní výsledný klinický stav po IVT ve srovnání s těmi bez FS, pravděpodobně kvůli závažnějšímu vstupnímu neurologickému deficitu a většímu počtu tepenných okluzí na MRA před vlastní IVT.

Ve druhé části výzkumu, zabývající se výskytem zvýšené hladiny cTnT u pacientů v akutní fázi iCMP, byl prospektivně analyzován soubor zahrnující 107 konsekutivních pacientů (65 mužů, průměrný věk $67,2 \pm 14,2$ let) přijatých do 12 hodin od vzniku iCMP. U všech pacientů byla při přijetí a o 4 hodiny později stanovena hladina cTnT a byl vyšetřen elektrokardiogram (EKG). Zvýšená hladina cTnT byla zjištěna u 39 (36,4 %) pacientů. Ze skupiny pacientů se zvýšenou hladinou cTnT byly u celkem 24 (22 %) pacientů prokázány EKG změny svědčící pro pravděpodobnou nebo možnou ischemii myokardu, u 15 (14 %) pacientů byla přítomna izolovaná elevace cTnT bez klinických nebo EKG známek svědčících pro podezření na známky ischemie myokardu. Hladina cTnT signifikantně pozitivně korelovala s věkem ($r = 0,448$) a hladinami NT-proBNP ($r = 0,528$), cystatinu C ($r = 0,457$), CK-MB mass ($r = 0,253$), urey ($r = 0,281$) a kreatininu ($r = 0,161$) a negativně s hladinou albuminu ($r = -0,219$). Dále byl u pacientů se zvýšenou hladinou cTnT prokázán signifikantně častější výskyt FS ($p = 0,003$), zvýšené hladiny cystatinu C nad $1,44\text{mg/L}$ (11 % vs. 0 %; $p = 0,012$), zvýšené hladiny NT-proBNP nad $125\ \mu\text{g/L}$ (85 % vs. 59 %; $p = 0,010$), zvýšené hladiny kreatininu nad $90\ \mu\text{mol/L}$ (44 % vs. 19 %; $p = 0,002$), známé ischemické choroby srdeční (ICHS) ($p = 0,012$), nově diagnostikované ICHS ($p = 0,046$) a EKG změn svědčících pro starší infarkt myokardu (IM) ($p = 0,002$). Multivariantní logistická regresní analýza prokázala asociaci patologického zvýšení cTnT se zvýšenými hladinami kreatininu $> 90\ \mu\text{mol/L}$ ($p = 0,035$; OR = 3,45; 95% CI: 1,09 – 10,85), NT-proBNP ($p = 0,003$; OR = 1,09 na zvýšení $100\ \mu\text{g/L}$; 95% CI: 1,03 – 1,16) a CK-MB mass ($p = 0,029$; OR = 1,45 na zvýšení $1\ \mu\text{g/L}$; 95% CI: 1,04 – 2,04).

Třetí část výzkumu dále rozvíjí předchozí analýzu výskytu zvýšené hladiny cTnT u pacientů v akutní fázi iCMP a používá stejná kritéria pro zařazení do studie. Cílem této studie bylo posoudit možnou korelaci mezi lokalizací a objemem mozkového infarktu a hladinou cTnT v séru u pacientů v akutní fázi iCMP. Byl analyzován soubor obsahující 200

konsekutivních pacientů (65 mužů, průměrný věk $67,2 \pm 14,2$ roků). Zvýšené sérové hladiny cTnT ($> 0,014$ mg/L) byly podobně jako u předchozí studie přítomny u 71 (36 %) pacientů s akutní iCMP. Nebyla prokázána žádná signifikantní korelace mezi hladinou cTnT v séru a lokalizací ($p > 0,05$) ani objemem mozkového infarktu ($r = 0,05$; $p = 0,48$). Nebyl zjištěn žádný významný vztah mezi tíží neurologického postižení (stanoveného dle škály NIHSS) a hladinou cTnT v séru ($r = 0,07$; $p = 0,34$). Pacienti s kardioemboligenní iCMP měli významně vyšší hladiny cTnT v séru ($p = 0,035$) a větší objem mozkového infarktu ($p < 0,001$). Zvýšení sérové hladiny cTnT významně korelovalo se sérovou hladinou NT-proBNP ($r = 0,50$; $p < 0,001$), cystatinu C ($r = 0,41$; $p < 0,001$), kreatininu ($r = 0,34$; $p < 0,001$), hodnotou glomerulární filtrace GFMDRD (Glomerular Filtration rate Modified Diet in Renal Disease study) ($r = 0,34$; $p < 0,001$), hladinami CK-MB mass ($r = 0,26$; $p < 0,001$), prokalcitoninu ($r = 0,25$; $p = 0,001$), urey ($r = 0,24$; $p = 0,001$), glykovaného hemoglobinu ($r = 0,17$; $p = 0,022$) a také s pohlavím ($p = 0,014$), EKG změnami souvisejícími s předchozím IM ($p = 0,002$), renální insuficiencí ($p = 0,003$), ICHS ($p < 0,001$), FS ($p = 0,03$), předchozí antiagregační terapií ($p = 0,002$) a užíváním hormonální antikoncepce ($p = 0,05$). Jediným faktorem, který významně koreloval jak s hladinou cTnT, tak s objemem mozkového infarktu, byla přítomnost FS. Multivariantní logistická regresní analýza identifikovala jako významné nezávislé prediktory patologické elevace cTnT hladinu kreatininu ($p = 0,017$; OR = 1,261; 95% CI: 1,043 – 1,524), NT-proBNP ($p = 0,004$; OR = 1,054; 95% CI: 1,018 – 1,093) a mužské pohlaví ($p = 0,046$; OR = 3,674; 95% CI: 1,025 – 13,164). U žádného z těchto faktorů však nebyla prokázána významná korelace s objemem mozkového infarktu.

11. Summary

Dissertation provides a comprehensive overview of current guidelines for primary and secondary prevention of ischemic stroke (IS). Another aim was to analyze the relationship between atrial fibrillation (AF) and clinical outcome after IS and also to analyze the occurrence of elevated troponin T (cTnT) in patients with acute IS (AIS). The cTnT elevation in AIS has been already described many times, nevertheless, its mechanism is still not well established.

In the first study, assessing the relationship between AF and clinical outcome after IS, we retrospectively analyzed data of 157 consecutive IS patients (98 males, mean age 67.3 ± 10.2 years) treated with intravenous thrombolysis (IVT) within 3 hours since stroke onset. The set was divided into 2 groups according to the presence / absence of AF. Neurological deficit was evaluated using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission, 24 hours and 7 days later, and 90-day clinical outcome using modified Rankin Scale (mRS). Sixty-six patients (38 males) presented with AF. Baseline NIHSS was 13.3 ± 5.4 in AF and 11.0 ± 5.1 points in non-AF patients ($p = 0.006$). AF patients had more frequent arterial occlusions on baseline magnetic resonance angiography (MRA) (54.5 % in AF versus 25.3 % in non-AF patients, $p = 0.0002$). No difference was found between groups in clinical improvement after 24 hours and 7 days and also in rate of achieved recanalizations. AF patients had significantly poorer 90-day clinical outcome than non-AF (median mRS 2.5 versus 1.0). Thus, we proved, that AF patients present with significantly worse 90-day clinical outcome after IVT when compared to those without AF, probably due to more severe baseline neurological deficit and higher number of arterial occlusions on MRA before IVT.

In the second study, assessing the occurrence of increased serum levels of cTnT in patients with AIS, we prospectively analyzed 107 consecutive AIS patients (65 males, mean age 67.2 ± 14.2 years) admitted to the hospital within 12 h of IS onset. At admission, and

4 h later, all patients were subjected to laboratory test including cTnT and repeated electrocardiograms. Thirty-nine (36.4 %) patients presented with elevated cTnT above the upper limit. Twenty-four (22 %) patients presented with elevated cTnT together with possible or suspected ECG abnormalities of myocardial ischemia. Isolated (without ECG and clinical signs) cTnT elevation was present in 15 (14.0 %) patients. The cTnT level positively correlated with age ($r = 0.448$) and the levels of NT-proBNP ($r = 0.528$), cystatin C ($r = 0.457$), CK-MB mass ($r = 0.253$), urea ($r = 0.281$), and creatinine ($r = 0.161$), and negatively with albumin ($r = -0.219$). When comparing subgroups of patients with elevated and normal cTnT values, cystatin C above 1.44 mg/L (11 % vs. 0 %; $p = 0.012$), NT-proBNP above 125 $\mu\text{g/L}$ (85 % vs. 59 %; $p = 0.010$), creatinine above 90 $\mu\text{mol/L}$ (44 % vs. 19 %; $p = 0.002$), atrial fibrillation (28 % vs. 6 %; $p = 0.003$), known coronary heart disease (CHD) (41 % vs. 18 %; $p = 0.012$), newly diagnosed CHD (8 % vs. 0 %; $p = 0.046$), and ECG changes associated with prior MI (36 % vs. 10 %, $p = 0.002$) were found more frequently in the first subgroup (i.e., patients with elevated cTnT). Multiple logistic regression analysis (LRA) identified association between cTnT elevation and elevation of the levels of serum creatinine $>90 \mu\text{mol/L}$ ($p = 0.035$; OR = 3.45; 95% CI: 1.09 – 10.85), NT-proBNP ($p = 0.003$; OR = 1.09 per 100 $\mu\text{g/L}$ increase; 95% CI: 1.03 – 1.16) and CK-MB mass ($p = 0.029$; OR = 1.45 per 1 $\mu\text{g/L}$ increase; 95% CI: 1.04 – 2.04).

The third part of the research extends the previous analysis of the occurrence of increased cTnT serum levels in AIS patients and uses the same inclusion criteria. The aim of this study was to assess the possible correlation between the location and volume of cerebral infarction and cTnT serum levels in AIS patients. The se consisted of 200 consecutive patients (65 males, mean age 67.2 ± 14.2 years). Increased serum levels of cTnT ($> 0.014 \text{ mg/L}$) were found, similarly to the previous study, in 71 (36 %) of AIS patients. No significant correlation was found between the cTnT serum level and the localization ($p > 0.05$) and the volume of

brain infarction ($r = 0.05$; $p = 0.48$). No significant correlation between stroke severity (assessed with the NIHSS) and cTnT serum levels was found ($r = 0.07$, $p = 0.34$). Patients with cardioembolic stroke had significantly higher cTnT serum levels ($p = 0.035$) and larger volume of brain infarction ($p < 0.001$). Elevated serum levels of cTnT significantly correlated with the serum levels of NT-proBNP ($r = 0.50$, $p < 0.001$), cystatin C ($r = 0.41$, $p < 0.001$), creatinine ($r = 0.34$, $p < 0.001$), glomerular filtration rate GFMDRD (Glomerular Filtration rate Modified Diet in Renal Disease study) ($r = 0.34$, $p < 0.001$), creatine kinase-MB mass ($r = 0.26$, $p < 0.001$), procalcitonin ($r = 0.25$, $p = 0.001$), urea ($r = 0.24$, $p = 0.001$), and glycosylated hemoglobin ($r = 0.17$, $p = 0.022$), and also with gender ($p = 0.014$), ECG changes associated with prior MI ($p = 0.002$), renal insufficiency ($p = 0.003$), CHD ($p < 0.001$), AF ($p = 0.03$), previous antiplatelet therapy ($p = 0.002$), and hormonal contraception usage ($p = 0.05$). Atrial fibrillation was the only factor found to be associated with both cTnT serum levels and brain infarction volume. Multiple LRA showed serum creatinine level ($p = 0.017$; OR = 1.261; 95% CI: 1.043 – 1.524), NT-proBNP level ($p = 0.004$; OR = 1.054; 95% CI: 1.018 – 1.093), and male gender ($p = 0.046$; OR = 3.674; 95% CI: 1.025 – 13.164) to be significant independent predictors of a pathological elevation of cTnT. Nevertheless, none of these factors had a significant interaction with the volume of brain infarction.

12. Literatura

Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. 1993. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24:35–41.

Adams HP Jr. 2009. Secondary prevention of atherothrombotic events after ischemic stroke. *Mayo Clin. Proc.* 84:43–51.

Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. 2011. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur. Heart J.* 32:404–411.

Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. 2004. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:483S–512S.

Albers GW, Yim JM, Belew KM, Bittar N, Hattemer CR, Phillips BG, Kemp S, Hall EA, Morton DJ, Vlasses PH. 1996. Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals. *Arch. Intern. Med.* 156:2311–2316.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillese H, Simunovic L, Szarek M, Welch KMA, et al. 2006. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.* 355:549–559.

Amarenco P, Labreuche J. 2009. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 8:453–463.

Di Angelantonio E, Fiorelli M, Toni D, Sacchetti ML, Lorenzano S, Falcou A, Ciarla MV, Suppa M, Bonanni L, Bertazzoni G, et al. 2005. Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 76:76–81.

Antani MR, Beyth RJ, Covinsky KE, Anderson PA, Miller DG, Cebul RD, Quinn LM, Landefeld CS. 1996. Failure to prescribe warfarin to patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 11:713–720.

Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. 2003. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin. Chem.* 49:1331–1336.

Atrial Fibrillation Investigators. 1994. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 154:1449–1457.

Ay H, Arsava EM, Saribaş O. 2002. Creatine kinase-MB elevation after stroke is not cardiac in origin: comparison with troponin T levels. *Stroke* 33:286–289.

Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Melinosky C, Arsava EM, Ayata C, Zhu M, Schwamm LH, Sorensen AG. 2006. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology* 66:1325–1329.

Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, Kim D, Jahan R, Duckwiler GR, Yoon SR, et al. 2008. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 79:625–629.

Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ. 2007. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 23:260–266.

Brainin M, Barnes M, Baron J-C, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G. 2004. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur. J. Neurol.* 11:577–581.

Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V. 2000. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur. J. Neurol.* 7:5–10.

Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M. 1997. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 28:2382–2389.

Brown DL, Johnston KC, Wagner DP, Haley EC Jr. 2004. Predicting major neurological improvement with intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment of stroke. *Stroke* 35:147–150.

Cabin HS, Clubb KS, Hall C, Perlmutter RA, Feinstein AR. 1990. Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am. J. Cardiol.* 65:1112–1116.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, et al. 2009. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 361:1139–1151.

Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, Hart RG, Lip GYH. 2002. Plasma von Willebrand factor and soluble p-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation* 106:1962–1967.

Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, Hart RG, Lip GYH. 2003. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 107:3141–3145.

Darki A, Schneck MJ, Agrawal A, Rupani A, Barron JT. 2012. Correlation of Elevated Troponin and Echocardiography in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*

Dimant J, Grob D. 1977. Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. *Stroke* 8:448–455.

Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. 1998. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J. Am. Coll. Cardiol.* 32:695–703.

ESO 2008. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.* 25:457–507.

Etgen T, Baum H, Sander K, Sander D. 2005. Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. *Stroke* 36:270–275.

Ezekowitz MD, Levine JA. 1999. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 281:1830–1835.

Falk R. 1997. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management.* 2 Sub. Rittenhouse Book Distributors Inc.

Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. 1995. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch. Intern. Med.* 155:469–473.

Felberg RA, Okon NJ, El-Mitwalli A, Burgin WS, Grotta JC, Alexandrov AV. 2002. Early dramatic recovery during intravenous tissue plasminogen activator infusion: clinical pattern and outcome in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 33:1301–1307.

Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, Libman R, Levine SR, Brott T. 2000. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 55:952–959.

Freda BJ, Tang WHW, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. 2002. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40:2065–2071.

Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, Katori Y, Baba S, Fukuda K, Yagi T, Iguchi A, Yokoyama H, Miura M, et al. 2001. Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37:1436–1442.

Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. 1994. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am. J. Cardiol.* 74:236–241.

Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B. 2006. Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J. Intern. Med.* 259:592–597.

Fuster V, Halperin JL. 1989. Left ventricular thrombi and cerebral embolism. *N. Engl. J. Med.* 320:392–394.

Fuster V, Rydén LE, Cannon DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey J-Y, Kay GN, Lowe JE, et al. 2006. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the

management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 8:651–745.

Goldstein DS. 1979. The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. *Stroke* 10:253–259.

Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraza TJ, Gorelick PB, Guyton JR, et al. 2006. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 37:1583–1633.

Gorter JW. 1999. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* 53:1319–1327.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, et al. 2011. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 365:981–992.

Gurwitz JH, Monette J, Rochon PA, Eckler MA, Avorn J. 1997. Atrial fibrillation and stroke prevention with warfarin in the long-term care setting. *Arch. Intern. Med.* 157:978–984.

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, et al. 2008. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 359:1317–1329.

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, et al. 1998. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 352:1245–1251.

Haft JJ, Teichholz LE. 2008. Echocardiographic and clinical risk factors for atrial fibrillation in hypertensive patients with ischemic stroke. *Am. J. Cardiol.* 102:1348–1351.

Hankey GJ, Warlow CP. 1999. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 354:1457–1463.

Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. 1999. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 131:492–501.

Herzig R, Urbánek K, Vlachová I, Krupka B, Gabrys M, Mares J, Schneiderka P. 2003. The role of chronic alcohol intake in patients with spontaneous intracranial hemorrhage: a carbohydrate-deficient transferrin study. *Cerebrovasc. Dis.* 15:22–28.

Higashida RT, Meyers PM, Connors JJ 3rd, Sacks D, Strother CM, Barr JD, Wojak JC, Duckwiler GR. 2005. Intracranial angioplasty & stenting for cerebral atherosclerosis: a position statement of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology,

Society of Interventional Radiology, and the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:2323–2327.

Chalela JA, Ezzeddine MA, Davis L, Warach S. 2004. Myocardial injury in acute stroke: a troponin I study. *Neurocrit Care* 1:343–346.

Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, et al. 2003. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J. Am. Coll. Cardiol.* 42:954–970.

Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S, Pessin MS, Weichel E, Sila CA, Furlan AJ. 1995. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology* 45:1488–1493.

Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, et al. 2005. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N. Engl. J. Med.* 352:1305–1316.

Christensen H, Boysen G, Christensen AF, Johannesen HH. 2005. Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 76:269–271.

Christensen H, Johannesen HH, Christensen AF, Bendtzen K, Boysen G. 2004. Serum cardiac troponin I in acute stroke is related to serum cortisol and TNF-alpha. *Cerebrovasc. Dis.* 18:194–199.

Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, Avutu B, Slivka AP. 2005. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:1789–1797.

Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, Wojner AW, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC. 2000. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 31:1812–1816.

Iltumur K, Yavavli A, Karabulut A, Apak I, Aluclu U, Ariturk Z, Toprak N. 2006. Elevated plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. *Am. Heart J.* 151:1115–1122.

Jain A, Bhagat H, Rao M. 2010. ST-elevation myocardial infarction or neurogenic-stunned myocardium--diagnostic and treatment dilemma following acute ischemic stroke. *Int. J. Cardiol.* 145:561–562.

James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeil AR, Henley J, Anderson NE. 2000. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ* 320:1502–1504.

Jensen JK, Atar D, Mickley H. 2007. Mechanism of troponin elevations in patients with acute ischemic stroke. *Am. J. Cardiol.* 99:867–870.

Jensen JK, Bak S, Flemming Høilund-Carlsen P, Mickley H. 2008. Prevalence of electrocardiographic ST-T changes during acute ischemic stroke in patients without known ischemic heart disease. *Int. J. Cardiol.* 128:137–138.

Jensen JK, Kristensen SR, Bak S, Atar D, Høilund-Carlsen PF, Mickley H. 2007. Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. *Am. J. Cardiol.* 99:108–112.

Jeremias A, Gibson CM. 2005. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann. Intern. Med.* 142:786–791.

Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, Faught RE Jr, Haley EC Jr. 1998. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke* 29:447–453.

Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S. 2007. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 369:283–292.

Kim JJ, Fischbein NJ, Lu Y, Pham D, Dillon WP. 2004. Regional angiographic grading system for collateral flow: correlation with cerebral infarction in patients with middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 35:1340–1344.

Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Iwanaga T, Yamashita S, Aoki J. 2009. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J. Neurol. Sci.* 276:6–8.

Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S, Shibasaki K, Kobayashi K, Inoue T. 2008. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 267:57–61.

Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T. 2004. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc. Dis.* 18:47–56.

Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. 2005. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 76:679–683.

Kistler JP. 1996. Cerebral embolism. *Compr Ther* 22:515–530.

Køber L, Swedberg K, McMurray JJV, Pfeffer MA, Velazquez EJ, Diaz R, Maggioni AP, Mareev V, Opolski G, Van de Werf F, et al. 2006. Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: a major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.* 8:591–598.

Kolin A, Norris JW. 1984. Myocardial damage from acute cerebral lesions. *Stroke* 15: 990 – 993.

Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. 1995. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am. J. Med.* 98:476–484.

Kral M, Herzig R, Sanak D, Skoloudik D, Vlachova I, Bartkova A, Hlustik P, Kovacik M, Kanovsky P. 2010. Oral antiplatelet therapy in stroke prevention. Minireview. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 154:203–210.

Kral M, Skoloudik D, Sanak D, Veverka T, Bartkova A, Dornak T, Hutyra M, Vindis D, Ulehlova J, Slavik L, et al. 2012. Assessment of relationship between acute ischemic stroke

and heart disease--protocol of a prospective observational trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 156:284–289.

Král M, Šaňák D, Veverka T, Hutýra M, Vindiš D, Kunčarová A, Bártková A, Dorňák T, Švábová M, Kubíčková V, et al. 2013. Troponin T in Acute Ischemic Stroke. *Am J Cardiol*:Ahead of print.

Král M. 2009. Prevence kardiembolických ischemických cévních mozkových příhod v olomouckém regionu. *Cesk Slov Neurol N* 72/105(S10): S10-11.

Lackner TE, Battis GN. 1995. Use of warfarin for nonvalvular atrial fibrillation in nursing home patients. *Arch Fam Med* 4:1017–1026.

Lake FR, Cullen KJ, De Klerk NH, McCall MG, Rosman DL. 1989. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust N Z J Med* 19:321–326.

Lanzino G, Rabinstein AA, Brown RD Jr. 2009. Treatment of carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, or stenting? *Mayo Clin. Proc.* 84:362–387; quiz 367–368.

Lawson F, McAlister F, Ackman M, Ikuta R, Montague T. 1996. The utilization of antithrombotic prophylaxis for atrial fibrillation in a geriatric rehabilitation hospital. *J Am Geriatr Soc* 44:708–711.

Lévy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, Aliot E, Capucci A, Cosio F, Crijns H, et al. 1998. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 19:1294–1320.

Leys D, Balucani C, Cordonnier C. 2009. Antiplatelet drugs for ischemic stroke prevention. *Cerebrovasc. Dis.* 27 Suppl 1:120–125.

Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. 2007. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 38:2935–2940.

Lindgren A, Wohlfart B, Pahlm O, Johansson BB. 1994. Electrocardiographic changes in stroke patients without primary heart disease. *Clin Physiol* 14:223–231.

Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. 1995. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 73:527–533.

Lip GY, Rumley A, Dunn FG, Lowe GD. 1995. Plasma fibrinogen and fibrin D-dimer in patients with atrial fibrillation: effects of cardioversion to sinus rhythm. *Int. J. Cardiol.* 51:245–251.

Lip GYH, Godtfredsen J. 2003. *Cardiac Arrhythmias: A Clinical Approach*, 1e. 1st ed. Mosby.

Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, et al. 2010. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 121:948–954.

Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, et al. 2004. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 110:1042–1046.

Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. 2006. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 367:1747–1757.

- Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, Murray E. 2007. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 370:493–503.
- Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Ooneda G. 1993. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 422:67–71.
- McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ, Ansell J. 1999. Long-term anticoagulation therapy for atrial fibrillation in elderly patients: efficacy, risk, and current patterns of use. *J. Thromb. Thrombolysis* 7:157–163.
- Mendelson G, Aronow WS. 1998. Underutilization of warfarin in older persons with chronic nonvalvular atrial fibrillation at high risk for developing stroke. *J Am Geriatr Soc* 46:1423–1424.
- Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, Georg T, Schmitz B. 2004. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *Neuroreport* 15:357–361.
- Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, et al. 2001. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 345:1444–1451.
- Molina CA, Alexandrov AV, Demchuk AM, Saqqur M, Uchino K, Alvarez-Sabín J. 2004. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 35:151–156.

Moore T, Olofsson BO, Stegmayr B, Eriksson P. 1999. Ischemic stroke. Impact of a recent myocardial infarction. *Stroke* 30:997–1001.

Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, Weingert ME, Sole MJ. 1982. Cardiac sequelae of acute stroke. *Stroke* 13:838–842.

Neuberger H-R, Mewis C, Van Veldhuisen DJ, Schotten U, Van Gelder IC, Allessie MA, Böhm M. 2007. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 28:2568–2577.

Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GYH, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, López-Sendón J, Vardas PE, Aliot E, Santini M, et al. 2006. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* 27:3018–3026.

Norris JW, Hachinski VC, Myers MG, Callow J, Wong T, Moore RW. 1979. Serum cardiac enzymes in stroke. *Stroke* 10:548–553.

O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, et al. 2003. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2:89–98.

Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Wahlgren NG, Bath P. 2003. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc. Dis.* 16:311–337.

Patanè S, Marte F, Lentini C, Buonamonte S. 2010. ST-elevation myocardial infarction associated with acute ischemic stroke. *Int. J. Cardiol.* 145:e116–118.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, et al. 2011. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 365:883–891.

Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, et al. 2002. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 106:388–391.

Pedersen OD, Brendorp B, Køber L, Torp-Pedersen C. 2003. Prevalence, prognostic significance, and treatment of atrial fibrillation in congestive heart failure with particular reference to the DIAMOND-CHF study. *Congest Heart Fail* 9:333–340.

PROGRESS Collaborative Group. 2001. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358:1033–1041.

Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JNE, Bull LM, Welch SJV, Cuthbertson FC, et al. 2005. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 366:1773–1783.

Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. 1989. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann. Neurol.* 25:382–390.

Sanák D, Herzig R, Král M, Bártková A, Zapletalová J, Hutyra M, Skoloudík D, Vlachová I, Veverka T, Horák D, et al. 2010. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? *J. Neurol.* 257:999–1003.

Saňák D, Herzig R, Zapletalová J, Horák D, Král M, Skoloudík D, Bártková A, Veverka T, Heřman M, Kaňovský P. 2011. Predictors of good clinical outcome in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Acta Neurol. Scand.* 123:339–344.

Sanák D, Nosál' V, Horák D, Bártková A, Zelenák K, Herzig R, Bucil J, Skoloudík D, Burval S, Cisariková V, et al. 2006a. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology* 48:632–639.

Sanák D, Nosál' V, Horák D, Bártková A, Zelenák K, Herzig R, Bucil J, Skoloudík D, Burval S, Cisariková V, et al. 2006b. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology* 48:632–639.

Sheifer SE, Gersh BJ, Yanez ND 3rd, Ades PA, Burke GL, Manolio TA. 2000. Prevalence, predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35:119–126.

Shirani J, Alaeddini J. 2000. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by transesophageal echocardiography. *Cardiovasc. Pathol.* 9:95–101.

Scheitz JF, Mochmann H-C, Nolte CH, Haeusler KG, Audebert HJ, Heuschmann PU, Laufs U, Witzenbichler B, Schultheiss H-P, Endres M. 2011. Troponin elevation in acute ischemic stroke (TRELAS)--protocol of a prospective observational trial. *BMC Neurol* 11:98.

Stafford RS, Singer DE. 1996. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med.* 156:2537–2541.

Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. 2002. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am. J. Med.* 113:359–364.

Školoudík D, Václavík D, Chudoba V, Bar M, Langová K, Herzig R, Kaňovský P. 2006. Riziko vaskulární příhody u pacientů se stenózou intrakraniální tepny. *Čes a Slov Neurol Neurochir*:355–359.

The EC/IC Bypass Study Group. 1985. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. *N. Engl. J. Med.* 313:1191–1200.

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. 1995. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N. Engl. J. Med.* 333:1581–1587.

The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. 1998. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 279:1273–1277.

The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. 1992. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann. Intern. Med.* 116:1–5.

The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. 1997. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann. Neurol.* 42:857–865.

Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng Z-J, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, et al. 2006. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 113:e85–151.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. 2012. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 33:2551–2567.

Touzé E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas J-L. 2005. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 36:2748–2755.

Troøyen M, Indredavik B, Rossvoll O, Slørdahl SA. 2001. [Myocardial injury in acute stroke assessed by troponin I]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 121:421–425.

Truelsen T, Grønbaek M, Schnohr P, Boysen G. 2002. Stroke case fatality in Denmark from 1977 to 1992: the Copenhagen City Heart Study. *Neuroepidemiology* 21:22–27.

ÚZIS ČR. 2007. Zemřeli v České republice v roce 2006. ÚZIS ČR, Praha 2007.

Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Eirilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. 2008. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment

of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 39:3316–3322.

Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, Wians F, Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA. 2006. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 113:1958–1965.

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. 2003. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 107:2920–2925.

White RH, McBurnie MA, Manolio T, Furberg CD, Gardin JM, Kittner SJ, Bovill E, Knepper L. 1999. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: adherence with guidelines in an elderly cohort. *Am. J. Med.* 106:165–171.

Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL. 2005. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 143:785–792.

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. 1987. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 147:1561–1564.

Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. 1978. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 28:973–977.

Van der Worp HB, Claus SP, Bär PR, Ramos LM, Algra A, Van Gijn J, Kappelle LJ. 2001. Reproducibility of measurements of cerebral infarct volume on CT scans. *Stroke* 32:424–430.

Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, Kuwashiro T, Naritomi H, Minematsu K. 2008. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann. Neurol.* 64:547–554.

13. Publikační činnost

13.1 Práce související s disertační prací

13.1.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF – podle pořadí autorství

1) **Kral M**, Sanak D, Veverka T, Hutyra M, Vindis D, Bartkova A, Dornak T, Svabova M, Kubickova V, Zapletalova J, Herzig R, Skoloudik D. Troponin T in Acute Ischemic Stroke. Am J Cardiol. In press 2013. *IF₂₀₁₂ 3,368*

2) **Kral M**, Skoloudik D, Sanak D, Veverka T, Bartkova A, Dornak T, Hutyra M, Vindis D, Ulehlova J, Slavik L, Svabova M, Kubickova V, Herzig R, Kanovsky P. Assessment of relationship between acute ischemic stroke and heart disease - protocol of a prospective observational trial. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2012; 156(3): 284-9. *IF₂₀₁₁ 0,702*

3) Školoudík D, **Král M**, Šaňák D, Vlachová I, Hlušík P, Michálková K, Herzig R, Kaňovský P. Thrombolytic treatment of ischaemic stroke occurring during a migrainous attack: A case report. Cephalalgia 2010; 30(3): 368-72. *IF₂₀₁₀ 4,265*

Cena ČNS za vynikající krátké sdělení či kazuistiku za rok 2010

Cena děkana Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci za významnou publikační činnost v roce 2010

4) Šaňák D, Horák D, **Král M**, Herzig R, Zapletalová J, Školoudík D, Veverka T, Bártková A, Vlachová I, Buřval S, Heřman M, Kaňovský P. Is clinical-diffusion

mismatch associated with good clinical outcome in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis? *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(6): 548-52. ***IF₂₀₀₉ 0,246***

- 5) Šaňák D, Herzig R, **Král M**, Bártková A, Zapletalová J, Hutýra M, Školoudík D, Vlachová I, Veverka T, Horák D, Kaňovský P. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? *J Neurol* 2010; 257(6): 999-1003. ***IF₂₀₁₀ 3,853***

- 6) Herzig R, Školoudík D, **Král M**, Šaňák D, Roubec M, Škoda O, Bachleda P, Utíkal P, Havránek P, Hrbáč T, Fučík M, Dvořáčková J, Zapletalová J, Hlušík P, Bar M, Kaňovský P. Ultrasonographic and perioperative macroscopic findings in acute carotid artery occlusion. *J Neuroimaging* 2011; 21(1): 5-9. ***IF₂₀₁₀ 1,287***

- 7) Kováčik M, Madarász Š, **Král M**, Veverka T, Herzig R, Kaňovský P. Coronary artery disease is not associated with stroke recurrence. *Neuroendocrinol Lett* 2012; 33(3): 294-7. ***IF₂₀₁₁ 1,296***

- 8) Kovacik M, Madarasz S, **Kral M**, Veverka T, Herzig R, Kanovsky P. Risk factors associated with ischemic heart disease occurrence in acute stroke patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012 Jan 30. [Epub ahead of print] ***IF₂₀₁₁ 0,702***

13.1.2. Přehledné vědecké práce uveřejněné v časopisech s IF

- 1) **Kral M**, Herzig R, Sanak D, Skoloudik D, Vlachova I, Bartkova A, Hlustik P, Kovacik M, Kanovsky P. Oral antiplatelet therapy in stroke prevention. Minireview. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2010; 154(3): 203–10.

IF₂₀₁₀ 0,702

13.1.3 Přehledné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

- 1) Školoudík D, Herzig R, **Král M**. Sekundární prevence ischemické cévní mozkové příhody. Medicína po promoci 2009; 10(4): 70-5.
- 2) **Herzig R**, Král M. Současné doporučení k antiagregační léčbě v neurologii. Kardiol Rev 2012; 14(2): 72-7.

13.1.4 Publikovaná abstrakta

- 1) **Kral M**, Herzig R, Olivier P, Sanak D, Bachleda P, Utikal P, Burval S, Skoloudik D, Vlachova I, Bartkova A, Opavsky R, Hlustik P, Kanovsky P, Michel P. Ischaemic stroke due to acute internal carotid artery occlusion: comparison of 1-year clinical outcome in patients treated by emergent carotid disobliteration versus intravenous trombolysis [abstract]. J Neurol 2007; 254(Suppl 3): 32.

- 2) **Král M**, Šaňák D, Herzig R, Bártková A, Dufincová M, Školoudík D, Zapletalová J, Vlachová I, Kaňovský P. Efektivita antiagregační terapie u asymptomatických hemodynamicky významných stenóz ACI. Pilotní studie. [abstract] Neurol pro praxi 2007; Abstrakta - XXII. české a slovenské dny mladých neurologů, XII. dny mladých neurologů Moravskoslezského kraje, IX. obnovené moravskoslovenské dny: B25-6.
- 3) **Král M**, Herzig R, Olivier P, Šaňák D, Bachleda P, Utíkal P, Buřval S, Školoudík D, Vlachová I, Bártková A, Opavský R, Hlušík P, Kaňovský P, Michel P. Akutní karotické desobliterace vs. intravenózní trombolýza při iCMP s akutním uzávěrem a. carotis interna - srovnání jednoročního klinického výsledku. Prezentace na studentské vědecké konferenci doktorských prací LF UP (3. - 4. 9. 2007)
- 4) **Král M**, Školoudík D, Opavský R, Šaňák D, Vlachová I, Herzig R, Kaňovský P. Kombinovaná trombolytická terapie ischemické cévní mozkové příhody vzniklé v rámci migrenózní ataky – kazuistika. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103, S67 (supplementum)
- 5) **Kral M**, Herzig R, Skoloudík D., Sanak D, Bachleda P, Havranek D, Utikal P, Burval S, Chmelova J, Vlachova I, Kanovsky P. Correlation between the ultrasonographic and perioperative macroscopic fading in the differentiation of acute internal karotid artery occlusion. Journal of Neurology June 2008, vol. 255 (Suppl. 2), p 768
- 6) **Kral M**, Skoloudík D, Opavsky R, Sanak D, Vlachova I, Herzig R, Kanovsky P. Systemic thrombolysis and sonothrombolysis in management of ischemic stroke

occured during an attack of migraine: a case report. 2008 EFNS European Journal of Neurology 15 (Suppl. 3), p. 257

- 7) **Král M**, Školoudík D, Opavský R., Šaňák D, Vlachová I, Herzig R, Kaňovský P. Kombinovaná trombolytická terapie ischemické cévní mozkové příhody vzniklé v rámci migrenózní ataky – kazuistika. *Neurologia pre prax* S1/2008, 32
- 8) **Král M**, Herzig R, Šaňák D. Prevention of cardioemboligenic stroke in the Olomouc region of the Czech Republic [abstract]. *Journal of Neurological Sciences*, 2009, vol. 285, no. Suppl 1, s. S160. 19th World Congress of Neurology, October 2009, Bangkok, Thajsko.
- 9) **Král M**, Herzig R., Šaňák D. Prevence kardioemboligenních ischemických cévních mozkových příhod v olomouckém regionu [abstract]. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2009, vol. 72/105, no. Suppl 2, s. S10-11. 23. Slovenský a český neurologický zjazd, 27. – 29. 11. 2009, Bratislava, Slovensko
- 10) **Král M**, Herzig R, Šaňák D. Prevence kardioemboligenních ischemických cévních mozkových příhod v olomouckém regionu. Zář 2009, Olomouc. Prezentace na konferenci vědeckých prací DSP LF UP Olomouc
- 11) **Král M**, Herzig R, Šaňák D. Prevention of cardioemboligenic stroke in the Olomouc region of the Czech Republic [abstract]. 6th International Medical Postgraduate Conference, November 19 – 21, 2009, Hradec Králové

12) **Král M**, Šaňák D, Hutyra M, Veverka T, Bártková A, Kunčarová A, Herzig R, Školoudík D, Táborský M, Kaňovský P. (Olomouc): Přínos časného holterovského EKG monitoringu pro detekci paroxyzmální fibrilace síní u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou. XXVII. Zjazd slovenských a českých mladých neurologův, 29.-31.3 2012, Martin, SR.

13) **Kral M**, Sanak D, Hutyra M, Veverka T, Bartkova A, Herzig R, Skoloudik D, Taborsky M, Kanovsky P. The benefit of early Holter-ECG monitoring for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with acute ischemic stroke – pilot study. 21.European Stroke Conference Lisbon, Portugal, May 22-25, 2012

13.1.5 Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

1) **Kral M**, Herzig R, Olivier P, Sanak D, Bachleda P, Utikal P, Burval S, Skoloudik D, Vlachova I, Bartkova A, Opavsky R, Hlustik P, Kanovsky P, Michel P. Ischaemic stroke due to acute internal carotid artery occlusion: comparison of 1-year clinical outcome in patients treated by emergent carotid disobliteration versus intravenous trombolysis [abstract]. J Neurol 2007; 254(Suppl 3): 32.

2) **Král M**, Šaňák D, Herzig R, Bártková A, Dufincová M, Školoudík D, Zapletalová J, Vlachová I, Kaňovský P. Efektivita antiagregační terapie u asymptomatických hemodynamicky významných stenóz ACI. Pilotní studie. [abstract] Neurol pro praxi

2007; Abstrakta - XXII. české a slovenské dny mladých neurologů, XII. dny mladých neurologů Moravskoslezského kraje, IX. obnovené moravskoslovenské dny: B25-6.

- 3) **Král M**, Herzig R, Olivier P, Šaňák D, Bachleda P, Utíkal P, Buřval S, Školoudík D, Vlachová I, Bártková A, Opavský R, Hluštík P, Kaňovský P, Michel P. Akutní karotické desobliterace vs. intravenózní trombolýza při iCMP s akutním uzávěrem a. carotis interna - srovnání jednoročního klinického výsledku. Prezentace na studentské vědecké konferenci doktorských prací LF UP (3. - 4. 9. 2007)
- 4) **Král M**, Školoudík D, Opavský R, Šaňák D, Vlachová I, Herzig R, Kaňovský P. Kombinovaná trombolytická terapie ischemické cévní mozkové příhody vzniklé v rámci migrenózní ataky – kazuistika. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103, S67 (supplementum)
- 5) **M. Král**, R. Herzig, P. Olivier, D. Šaňák, P. Bachleda, P. Utíkal, S. Buřval, D. Školoudík, I. Vlachová, A. Bártková, R. Opavský, P. Hluštík, P. Kaňovský, P. Michel. Akutní karotické desobliterace vs. intravenózní trombolýza při iCMP s akutním uzávěrem a. carotis interna - srovnání jednoročního klinického výsledku: Prezentace na celooborovém semináři Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 17.12. 2007.
- 6) **Kral M**, Herzig R, Skoloudik D., Sanak D, Bachleda P, Havranek D, Utikal P, Burval S, Chmelova J, Vlachova I, Kanovsky P. Correlation between the ultrasonographic and perioperative macroscopic fading in the differentiation of acute internal karotid artery occlusion. Journal of Neurology June 2008, vol. 255 (Suppl. 2), p 768

- 7) **Kral M**, Skoloudik D, Opavsky R, Sanak D, Vlachova I, Herzig R, Kanovsky P. Systemic thrombolysis and sonothrombolysis in management of ischemic stroke occurred during an attack of migraine: a case report. 2008 EFNS European Journal of Neurology 15 (Suppl. 3), p. 257
- 8) **Král M**, Školoudík D, Opavský R., Šaňák D, Vlachová I, Herzig R, Kaňovský P. Kombinovaná trombolytická terapie ischemické cévní mozkové příhody vzniklé v rámci migrenózní ataky – kazuistika. *Neurologia pre prax* S1/2008, 32
- 9) **Král M**, Herzig R, Šaňák D. Prevention of cardioemboligenic stroke in the Olomouc region of the Czech Republic [abstract]. *Journal of Neurological Sciences*, 2009, vol. 285, no. Suppl 1, s. S160. 19th World Congress of Neurology, October 2009, Bangkok, Thajsko.
- 10) **Král M**, Herzig R., Šaňák D. Prevence kardioemboligenních ischemických cévních mozkových příhod v olomouckém regionu [abstract]. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2009, vol. 72/105, no. Suppl 2, s. S10-11. 23. Slovenský a český neurologický zjazd, 27. – 29. 11. 2009, Bratislava, Slovensko.
- 11) **Král M**, Herzig R, Šaňák D. Prevence kardioemboligenních ischemických cévních mozkových příhod v olomouckém regionu. Září 2009, Olomouc. Prezentace na konferenci vědeckých prací DSP LF UP Olomouc.

- 12) **Král M**, Herzig R, Šaňák D. Prevention of cardioemboligenic stroke in the Olomouc region of the Czech Republic [abstract]. 6th International Medical Postgraduate Conference, November 19 – 21, 2009, Hradec Králové.
- 13) **Král M**, Herzig R, Šaňák D. Prevence kardioemboligenních ischemických cévních mozkových příhod v olomouckém regionu. Prezentace na celooborovém semináři Neurologické kliniky LF UP a FN, 18.12. 2009, Olomouc.
- 14) **Král M**, Šaňák D, Veverka T, Bártková A, Krahulík D, Čecháková E, Herzig R. Moya-moya syndrom - kazuistika. 24. Český a slovenský neurologický sjezd, 24. – 27. 11. 2010, Hradec Králové.
- 15) **Král M**, Šaňák D, Hutyra M, Veverka T, Bártková A, Kunčarová A, Herzig R, Školoudík D, Táborský M, Kaňovský P. (Olomouc): Přínos časného holterovského EKG monitoringu pro detekci paroxyzmální fibrilace síní u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou. XXVII. Zjazd slovenských a českých mladých neurologů, 29.-31.3 2012, Martin, SR.
- 16) **Král M**, Šaňák D, Hutyra M, Veverka T, Bártková A, Herzig R, Školoudík D, Táborský M, Kaňovský P. The benefit of early Holter-ECG monitoring for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with acute ischemic stroke – pilot study. 21. European Stroke Conference Lisbon, May 22-25, 2012, Portugal,
- 17) **Král M**, Šaňák D, Hutyra M, Veverka T, Bártková A, Kunčarová A, Herzig R, Školoudík D, Táborský M., Kaňovský P. Přínos časného holterovského EKG

monitoringu pro detekci paroxyzmální fibrilace síní u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou. 40. český a slovenský cerebrovaskulární kongres, 13.–15. června 2012, Špindlerův Mlýn.

- 18) **Král M**, Šaňák D. Diagnostika, léčba, prevence CMP – aktuální stav a organizace péče v ČR. Postgraduální vzdělávací kurz Sdružení praktických lékařů ČR, 23. únor 2013, Olomouc.

13.2 Ostatní publikace

13.2.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF

- 1) Šaňák D, Bártková A, Horák D, Vlachová I, Bučil J, Herzig R, Buřval S, Křupka B, Hubáček P, Zapletalová J, **Král M**, Köcher M, Heřman M, Kaňovský P. Význam MRI v indikaci systémové trombolýzy – analýza prvních 30 pacientů. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103(2): 143-51. (The importance of MRI for the indication of systemic thrombolysis – analysis of the first 30 patients). *IF₂₀₀₇ 0,037*
- 2) Herzig R, Vlachová I, Mareš J, Gabryš M, Šaňák D, Školoudík D, Bártková A, Buřval S, Schneiderka P, Hlušík P, **Král M**, Zapletalová J, Kaňovský P. Occurrence of diabetes mellitus in spontaneous intracerebral hemorrhage. Acta Diabetol 2007; 44(4): 201-7. *IF₂₀₀₇ 1,619*

- 3) Školoudík D, Fadrná T, Bar M, Zapletalová O, Zapletal O, Blatný J, Langová K, Šaňák D, **Král M**, Herzig R, Kaňovský P. Ovlivnění fibrinolytického systému pomocí kontinuálního dopplerovského monitoringu u zdravých dobrovolníků. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(5): 446-52. (Changes in fibrinolytic system after continual Doppler monitoring in healthy volunteers). *IF₂₀₀₉ 0,246*
- 4) Bártková A, Šaňák D, Herzig R, Vlachová I, Zapletalová J, **Král M**, Hlušík P, Kaňovský P. Prospektivní analýza subtypů a rizikových faktorů ischemické cévní mozkové příhody u dospělých do 50 let. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(2): 143-9. *IF₂₀₁₀ 0,393*
- 5) Školoudík D, Herzig R, Fadrná T, Bar M, Hradílek P, Roubec M, Jelínková M, Šaňák D, **Král M**, Chmelová J, Heřman M, Langová K, Kaňovský P. Distal enlargement of the optic nerve sheath in the hyperacute stage of intracerebral hemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(2): 217-21. *IF₂₀₁₁ 2,902*
- 6) Tomášová Z, Hlušík P, **Král M**, Otruba P, Herzig R, Krobot A, Kaňovský P. Cortical activation changes in patients suffering from post-stroke arm spasticity and treated with botulinum toxin A. *J Neuroimaging*. 2011 Dec 30. [Epub ahead of print] *IF₂₀₁₁ 1,509*
- 7) Šaňák D, Herzig R, Zapletalová J, Horák D, **Král M**, Školoudík D, Bártková A, Veverka T, Heřman M, Kaňovský P. Predictors of good clinical outcome in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Acta Neurol Scand* 2011; 123(5): 339-44. *IF₂₀₁₁ 2,469*

- 8) Sanak D, Herzig R, Hubacek P, **Kral M**, Veverka T, Zapletalova J, Skoloudik D, Bartkova A, Vlachova I, Kanovsky P. Extension of the therapeutic time window for Intravenous thrombolysis should not lead to prolongation of door-to-needle time. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(6): 685-8. *IF₂₀₁₁ 0,279*
- 9) Veverka T, Hluštík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, **Král M**, Tüdös Z, Zapletalová J, Herzig R, Kaňovský P. BoNT-A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2012; 319(1-2): 89-95. *IF₂₀₁₁ 2,353*
- 10) Saňák D, Kuliha M, Herzig R, Roubec M, Skoloudík D, Zapletalová J, Köcher M, **Král M**, Veverka T, Čecháková E, Bártková A, Procházka V, Kaňovský P. Prior use of antiplatelet therapy can be associated with a higher chance for early recanalization of the occluded middle cerebral artery in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Eur Neurol* 2012; 67(1): 52-6. *IF₂₀₁₁ 1,811*
- 11) Sanak D, Kocher M, Veverka T, **Kral M**, Cerna M, Zapletalova J, Burval S, Skoloudik D, Bartkova A, Cechakova E, Dornak T, Herzig R, Kanovsky P. The safety and efficacy of bridging full-dose IV-IA thrombolysis in acute ischemic stroke patients with MCA occlusion: A comparison with IV thrombolysis alone. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. In press 2013; 2013 Feb 18. [Epub ahead of print] *IF₂₀₁₁ 0,702*

13.3 Seznam řešených grantů

Hlavní řešitel - grant IGA MZ ČR č. NT/11046-6/2010 (521100501/39): Identifikace vztahu mezi akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou a onemocněním srdce.

Odborný spolupracovník - grant IGA MZ ČR č. NS/9920-4/2008: Změny organizace a aktivace motorického a premotorického kortexu u pacientů se spasticitou po ischemickém iktu v závislosti na léčbě botulotoxinem: fMRI studie.

Odborný spolupracovník - grant IGA MZ ČR NT/13575-4/2012: Změny organizace a aktivace motorického kortexu u pacientů se spasticitou po ischemickém iktu v závislosti na léčbě botulotoxinem: fMRI studie.

Oborný spolupracovník - grant IGA MZ ČR NT NT/14288-3/2013: Identifikace vztahu mezi kryptogenní ischemickou cévní mozkovou příhodou a poruchami srdečního rytmu s kardioembolizačním potenciálem u mladých jedinců do 45 let.

13.4 Seznam citací v SCI

- 1) Šaňák D, Herzig R, **Král M**, Bártková A, Zapletalová J, Hutyra M, Školoudík D, Vlachová I, Veverka T, Horák D, Kaňovský P. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? *J Neurol* 2010; 257(6): 999-1003. **IF₂₀₁₀ 3,853**

Práce citována v:

1. Nasr DM, Brinjikji W, Cloft HJ, Rabinstein AA. Racial and Ethnic Disparities in the Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator and Outcomes for Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22(2):154-60.
2. Heitsch LE, Panagos PD. Treating the Elderly Stroke Patient Complications, Controversies, and Best Care Metrics. *Clin Geriatr Med.* 2013; 29(1): 231-55.
3. Morovic S, Aamodt AH, Demarin V, Russell D. Stroke and atrial fibrillation. *Periodicum Biologorum.* 2012; 114(3): 277-286.
4. Frank B, Fulton R, Weimar C, Shuaib A, Lees KR. Impact of Atrial Fibrillation on Outcome in Thrombolysed Patients With Stroke Evidence From the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke.* 2012; 43(7): 1872-1877.
5. Hametner C, Ringleb PA, Hacke W, Kellert L. Selection of possible responders to thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1268: 120-6.
6. Seet RC, Zhang Y, Wijedicks EF, Rabinstein AA. Relationship between chronic atrial fibrillation and worse outcomes in stroke patients after intravenous thrombolysis. *Arch Neurol.* 2011; 68(11): 1454-8.
7. Melki E, Mawet J, Sarov-Riviere M, Bousser MG. Atrial fibrillation in an acute stroke unit. *Bull Acad Natl Med.* 2011; 195(4-5): 987-1000.
8. Blinzler C, Breuer L, Huttner HB, Schellinger PD, Schwab S, Köhrmann M. Characteristics and outcome of patients with early complete neurological recovery after thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011; 31(2): 185-90.

- 2) Šaňák D, Herzig R, Zapletalová J, Horák D, **Král M**, Školoudík D, Bártková A, Veverka T, Heřman M, Kaňovský P. Predictors of good clinical outcome in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Acta Neurol Scand* 2011;123(5): 339-44. **IF 2,469**

Práce citována v:

1. *Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, Serfaty JM, Laissy JP, Lavallée PC, Cabrejo L, Guidoux C, Lapergue B, Klein IF, Olivot JM, Rouchaud A, Desilles JP, Schouman-Claeys E, Amarenco P. Dramatic recovery in acute ischemic stroke is associated with arterial recanalization grade and speed. Stroke. 2012; 43(11): 2998-3002.*
2. *Strbian D, Soenne L, Sairanen T, Scheperjans F, Salonen O, Palomäki M, Kaste M, Tatlisumak T. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with isolated homonymous hemianopia. Acta Neurol Scand. 2012; 126(4): e17-9.*
3. *Bar M, Kadlecova P, Vaclavik D, Neumann J, Skoda O, Mikulik R. Identification of Prognostic Factors for Thrombolytic Therapy in Patients with Acute Stroke - Analysis of the SITS Registry. Cesk Slov Neurol N. 2012; 75(4): 426-431.*

- 3) Školoudík D, Herzig R, Fadrná T, Bar M, Hradílek P, Roubec M, Jelínková M, Šaňák D, **Král M**, Chmelová J, Heřman M, Langová K, Kaňovský P. Distal enlargement of the optic nerve sheath in the hyperacute stage of intracerebral hemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(2): 217-21. **IF₂₀₁₁ 2,902**

Práce citována v:

1. *Teismann NA, Lenaghan P, Stein J, Green A. Will the real optic nerve sheath please stand up? J Ultrasound Med. 2012; 31(1): 130-1.*
2. *Moretti R, Pizzi B. Ultrasonography of the optic nerve in neurocritically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2011; 55(6): 644-52.*

- 4) **Kral M**, Herzig R, Sanak D, Skoloudik D, Vlachova I, Bartkova A, Hlustik P, Kovacik M, Kanovsky P. Oral antiplatelet therapy in stroke prevention. Minireview. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2010; 154(3): 203–10. **IF₂₀₁₀ 0,702**

Práce citována v:

1. *Del Gaudio C, Ercolani E, Galloni P, Santilli F, Baiguera S, Polizzi L, Bianco A. Aspirin-loaded electrospun poly(ε-caprolactone) tubular scaffolds: potential small-diameter vascular grafts for thrombosis prevention. J Mater Sci Mater Med. 2013; 24(2): 523-32.*
2. *Kikuchi K, Kawahara KI, Miura N, Ito T, Morimoto Y, Tancharoen S, Takeshige N, Uchikado H, Sakamoto R, Miyagi N, Kikuchi C, Iida N, Shiomi N, Kuramoto T, Hirohata M, Maruyama I, Morioka M, Tanaka E. Secondary prevention of stroke: Pleiotropic effects of optimal oral pharmacotherapy. Exp Ther Med. 2012; 4(1): 3-7.*

- 5) Školoudík D, Fadrná T, Bar M, Zapletalová O, Zapletal O, Blatný J, Langová K, Šaňák D, **Král M**, Herzig R, Kaňovský P. Ovlivnění fibrinolytického systému pomocí kontinuálního dopplerovského monitoringu u zdravých dobrovolníků. Cesk Slov Neurol N 2009; 72/105(5): 446-52. (Changes in fibrinolytic system after continual Doppler monitoring in healthy volunteers.) **IF₂₀₀₉ 0,24**

Práce citována v:

1. *Krajina A, Krajickova D, Lojik M, Chovanec V, Raupach J, Kubikova M, Valis M, Sprinar Z, Talab R, Ryska P, Schreiberova J, Holubova J, Simko J, Renc O, Cermakova E, Rehak S. Endovascular Recanalization in the Treatment of Acute Occlusion of the Brain Arteries. Cesk Slov Neurol N. 2010; 73(6): 678-684.*

- 6) Šaňák D, Kuliha M, Herzig R, Roubec M, Skoloudík D, Zapletalová J, Köcher M, **Král M**, Veverka T, Čecháková E, Bártková A, Procházka V, Kaňovský P. Prior use of antiplatelet therapy can be associated with a higher chance for early recanalization of the

occluded middle cerebral artery in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Eur Neurol* 2012; 67(1): 52-6. **IF₂₀₁₁ 1,811**

Práce citována v:

1. Zinkstok SM, Roos YB; ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9843): 731-7.

- 7) Sanak D, Herzig R, Hubacek P, **Kral M**, Veverka T, Zapletalova J, Skoloudik D, Bartkova A, Vlachova I, Kanovsky P. Extension of the therapeutic time window for Intravenous thrombolysis should not lead to prolongation of door-to-needle time. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(6): 685-8. **IF₂₀₁₁ 0,279**

Práce citována v:

1. Bar M, Kadlecova P, Vaclavik D, Neumann J, Skoda O, Mikulik R. Identification of Prognostic Factors for Thrombolytic Therapy in Patients with Acute Stroke - Analysis of the SITS Registry. *Cesk Slov Neurol N*. 2012; 75(4): 426-431.

14. Přílohy