

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI**  
**LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

Dizertační práce k získání vědecké hodnosti doktora  
v oboru neurologie



**Mechanická trombektomie v léčbě akutní ischemické cévní  
mozkové příhody: vývoj, indikace, výsledky, současné  
limitace a perspektivy**

**MUDr. Ing. David Černík, MBA**

**Olomouc 2019**

## Obsah

Poděkování .....	6
<b>1. Obecný úvod .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Akutní ischemická cévní mozková příhoda .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2. Rekanalizační terapie .....</b>	<b>9</b>
1.2.1. Intravenózní trombolýza .....	9
1.2.2. Intra-arteriální trombolýza (IAT) .....	11
1.2.3. Mechanická trombektomie .....	12
1.2.4. Aktuální indikační kritéria pro MT .....	19
<b>1.3. Faktory ovlivňující klinický výsledek po MT .....</b>	<b>21</b>
1.3.1. Neovlivitelné prediktory výsledku mechanické trombektomie .....	23
1.3.2. Ovlivitelné prediktory výsledku mechanické trombektomie .....	34
<b>2. Cíle disertační práce .....</b>	<b>46</b>
2.1. Studie 1- Mechanická trombektomie u pacientů s antikoagulační terapií .....	46
2.2. Studie 2 – Mechanická trombektomie a vliv krevního tlaku v prvních 24 hodinách na klinický výsledek .....	47
<b>3. Studie 1- Mechanická trombektomie u pacientů s antikoagulační terapií .....</b>	<b>48</b>
3.1. Klinická sestava a metodika .....	48
3.2. Výsledky .....	50
3.3. Diskuze .....	63
<b>4. Studie 2 – Mechanická trombektomie a vliv krevního tlaku v prvních 24     hodinách na klinický výsledek .....</b>	<b>65</b>

<b>4.1. Klinická sestava a metodika</b> .....	65
<b>4.2. Výsledky</b> .....	68
<b>4.3. Diskuze</b> .....	80
<b>5. Závěry</b> .....	83
<b>5.1. Závěr Studie 1</b> .....	83
<b>5.2. Závěr Studie 2</b> .....	85
<b>5.3. Obecný závěr</b> .....	86
<b>6. Literatura</b> .....	88
<b>7. Souhrn</b> .....	108
<b>8. Summary</b> .....	110
<b>9. Přílohy</b> .....	112
<b>10. Publikační činnost</b> .....	144
<b>10.1. Publikace související s disertační prací</b> .....	144
<b>10.1.1. Původní vědecké práce v časopisech s IF</b> .....	144
<b>10.1.2. Přehledné vědecké práce v časopisech s IF</b> .....	145
<b>10.1.3. Původní vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných odborných</b> .....	146
<b>10.1.4. Publikovaná abstrakta související se tématem disertační práce</b> .....	147
<b>10.1.5. Seznam přednášek/posterových sdělení přednesených na veřejných odborných fórech souvisejících s tématem disertační práce</b> .....	149
<b>10.2. Další publikace z cerebrovaskulární oblasti</b> .....	151
<b>10.2.1. Původní vědecké práce s IF</b> .....	151

<b>10.2.2. Ostatní práce uveřejněné v recenzovaných odborných časopisech.....</b>	<b>152</b>
<b>10.2.3. Publikovaná abstrakta.....</b>	<b>153</b>
<b>10.2.4. Seznam přednášek/posterových sdělení přednesených na veřejných odborných fórech .....</b>	<b>154</b>
<b>10.3. Grantová činnost.....</b>	<b>156</b>
<b>10.3.1. Granty s návazností na téma disertační práce .....</b>	<b>156</b>
<b>10.3.2. Granty bez návaznost na téma disertační práce .....</b>	<b>156</b>

Prohlašuji, že jsem disertační práci vykonal samostatně pod vedením školitele doc. MUDr. Daniela Šaňáka, PhD, a uvedl jsem všechny literární a odborné zdroje, které jsem použil.

V Olomouci dne 29.4.2019

.....

## **Poděkování**

Rád bych poděkoval svému školiteli doc. MUDr. Danielu Šaňákovi, PhD za trpělivé vedení při zpracování projektu a v rámci celého studia.

Poděkování patří také MUDr. Petře Divišové a MUDr. Filipu Cihlářovi, PhD za zpracování dat a spolupráci v publikační činnosti.

Dále bych chtěl velmi poděkovat Petře Janoušové a Kateřině Bělinové za významnou podporu v průběhu celého studia a spolupráci na všech souvisejících vědeckých aktivitách.

## 1. Obecný úvod

### 1.1. Akutní ischemická cévní mozková příhoda

Cévní mozková příhoda (CMP), je dle Světové zdravotnické organizace (WHO) definována jako rychle se rozvíjející příznaky ložiskové (vzácně globální) mozkové dysfunkce, která trvá více než 24 hodin, nebo končí smrtí pacienta. Podmínkou je absence jiné příčiny, než je porucha mozkové cirkulace [1]. CMP zauímají celosvětově druhé místo mezi příčinami smrti a jsou hlavní příčinou získané invalidity v seniorském věku [1].

Ischemické CMP (iCMP) jsou nejčastější formou, jejich podíl přesahuje dle literárních údajů cca 80-85 % [2,3]. Incidence CMP byla v České republice v roce 2011 241 případů na 100 000 obyvatel a incidence iCMP byla 211 případů na 100 000 obyvatel [2]. Etiologie iktu může být různá [4], přičemž při uzávěru velké mozkové tepny se jedná nejčastěji o embolizační příčinu (kardioembolizace, embolizace z neurčeného zdroje – ESUS) [5].

Klinický obraz akutní iCMP závisí na lokalizaci postiženého teritoria mozkového řečiště a odpovídajícímu uzávěru příslušné mozkové tepny. Nejčastěji se vyskytuje CMP v přední cirkulaci, a to v povodí arteria cerebri media (ACM) [6]. Chung et al. ve svém souboru 2702 pacientů dokladují CMP v povodí ACM 49,6 % oproti CMP v povodí arteria basilaris (AB) 11,3 % [6]. CMP ve vertebrobasilárním (VB) povodí je krom závažné prognózy často komplikovaná i nejednoznačným klinickým obrazem při vzniku příznaků, pro který může být diagnóza CMP výrazně opožděna. Okluze AB může nezřídka v počátku probíhat pod obrazem pouhé závratí s nauzeou či zvracením, neléčná však poté bývá téměř ve 100 % smrtelná, ale i léčená má velmi závažnou prognózu pro vysokou mortalitu a získanou invaliditu. Dorňák et al. na

souboru 51 pacientů dokumentují závažnou prognózu pacientů s CMP ve VB povodí, kdy dobrého klinického stavu po třech měsících od příhody dosáhlo pouze 30 % pacientů. Za dobrý výsledek bylo považováno skóre 0 až 3 body v modifikované Rankinově škále (mRS) [7]. Rentzos et al. na souboru 110 pacientů s endovaskulární intervencí ve VB povodí dochází k obdobnému výsledku, kdy dobrého klinického výsledku dosáhlo pouze 35 % pacientů [8].

Při uzávěru mozkové tepny dochází v určitém rozsahu k nevratnému poškození mozkových buněk (nekróza, jádro ischemie, infarct core) a to v oblasti s poklesem mozkového krevního průtoku (Cerebral blood flow, CBF) přibližně pod 12 ml/100mg/min. V periférii ischemického ložiska je za podpory kolaterálního zásobení zachován vyšší CBF (12-18 ml/100mg/min). V této oblasti je mozková tkáň poškozena pouze dočasně – reverzibilně (metabolický útlum, ischemický polostín, ischemická penumbra). Ischemická penumbra je cílem terapeutických postupů akutního stadia iCMP (záchrana a obnova funkce těchto buněk včasnou rekanalizací postižené tepny a obnovení CBF v hodnotách nad 18 ml/100mg/min). V případě nedostatečně rychlé intervence i v této oblasti dojde k ireverzibilním změnám (patofyziologicky ke kombinaci apoptózy a nekrózy mozkových buněk) [9, 10].

Rozsah ischemie je zpravidla přímo úměrný době trvání uzávěru, kalibru postižené tepny, a rychlosti rozvoje jejího uzávěru. Časový faktor je v současnosti zásadní veličinou v léčbě akutní iCMP a většina doporučených postupů s ním operuje [9]. Klinický výsledek rekanalizační terapie tedy závisí na době rekanalizace. Pacienti s kratším časem od vzniku CMP do rekanalizace mají větší šanci na dobrý klinický výsledek, jak bude diskutováno dále [9].



## 1.2. Rekanalizační terapie

### 1.2.1. Intravenózní trombolýza

Rozvoj nekrotických změn při uzávěru mozkové tepny je úměrný času do jejího znovuotevření – rekanalizaci. Již v okamžiku vzniku akutního uzávěru tepny je aktivován endogenní fibrinolytický systém (tkáňový aktivátor plasminogenu, t-PA), jeho rychlost a účinnost je však nedostatečná. Z těchto důvodů byl vyroben rekombinantní t-PA (rt-PA). Tato látka masivně aktivuje proces fybrinolýzy a urychluje rozrušení akutního cévního uzávěru. K dispozici je preparát alteplase (Actylise<sup>®</sup>, Boehringer-Ingelheim, Německo), který je možno podat nejpozději do 4,5 hodin od rozvoje prvních příznaků akutní iCMP [11-13] ve formě hodinové intravenózní infúze (intravenózní trombolýza, IVT).

Provedení IVT má celou řadu kontraindikací, které souvisí s potenciálním rizikem závažného krvácení při podání fybrinolytika [11-13]. Nejzávažnější komplikací představuje mozkové krvácení, jehož výskyt se pohybuje mezi 1-2 % [14]. Riziko této komplikace roste s narůstajícím časem od počátku příznaků v korelaci s větší pravděpodobností rozsáhlejších nekrotických změn [9]. Studie IST-3 (the third International Stroke Trial) s časovým oknem pro podání IVT do šesti hodin od vzniku příznaků ukázala lepší kvalitu života léčených pacientů (IVT skupina) v odstupu 18 měsíců od CMP, ačkoli neprokázala vliv na přežití pacientů [15].

Specifický je přístup k pacientům s uzávěrem AB. S ohledem na velmi vysokou pravděpodobnost velmi těžkého deficitu či úmrtí je doporučeno přistoupit k podání IVT i po uplynutí terapeutického časového okna 4,5 hodiny [13].

Hlavní nevýhodu IVT mimo úzké terapeutické časové okno představuje malá efektivita v případě okluze velké mozkové tepny (arteria carotis interna-ACI, ACM,

AB), kdy bylo dosaženo časné rekanalizace maximálně v 15-30 % případů v závislosti na použité metodě důkazu rekanalizace a době diagnostiky rekanalizace po IVT [16-19].

### **1.2.2. Intra-arteriální trombolýza (IAT)**

Nízký stupeň rekanalizace uzavřené cévy po IVT vedl k použití intraarteriální aplikace trombolytika do místa uzávěru mozkové tepny. V randomizované multicentrické studii PROACT (Prolyse in Acute Cerebral Tromboembolism) I a II byla srovnávána rekombinantní prourokináza (r-proUK) s placebem v časovém okně do šesti hodin. V druhé fázi byla zvýšena maximální dávka r-proUK na 9 mg spolu s 2000 j. Heparinu a bylo dosaženo rekanalizace v 66 % proti 18 % v kontrolní skupině. Dobrý klinický výsledek byl dosažen ve 40 % proti 25 % v kontrolní skupině i přes signifikantně vyšší počet symptomatických hemoragií (SICH) v léčené skupině (10 resp. 2 %) [20]. Dle současných doporučení se jedná o metodu doplňkovou v případě kontraindikace IVT do šesti hodin od vzniku příznaků CMP (AHA/ASA 2018 [12]) či jako léčba kombinovaná (IVT + IAT, ESO 2009 [11]).

### 1.2.3. Mechanická trombektomie

Již ve studiích s IAT byly popsány pozitivní účinky použitých mikrokatestrů při mechanickém rozrušení trombu. K tomuto účelu byly použity mikrovodiče, extrakční klíčky a jiná instrumentária [21]. Na základě těchto pozitivních zkušeností s mechanickým rozrušením trombu během IAT bylo následně vyvinuto několik typů zařízení pro mechanickou trombektomii (MT). Prvním úspěšným zařízením byl Merci™ retriever, který byl tvořen nitinolovým vodičem s tvarovou pamětí tvořící spirálu po vysunutí z katétru. V roce 2004 byl schválen FDA (Food and Drug Administration) pro použití při léčbě iCMP v USA. V dalších letech bylo vytvořeno několik modifikací s přidáním spleti filament. Ve dvou provedených studiích s těmito retrievy: MERCI [22] a Multi-MERCI [23], bylo dosaženo rekanalizace u 48 %, resp. 57,3 % léčených pacientů. Dobrý klinický výsledek byl dosažen u 27,7 %, resp. 36 % nemocných s výskytem SICH v 7,8 %, resp. 9,8 % případů. Tyto výsledky byly srovnatelné se studiemi používající trombolytikum, nicméně retriever bylo možné použít i u pacientů kontraindikovaných k použití trombolytika.

Paralelně byl vyvinut zcela odlišný koncept rekanalizace používající aspirační katetry, které byly zaváděny intrakraniálně před uzavěr tepny [24]. Stupeň dosažené rekanalizace byl velmi slibný a pozitivní výsledky prospektivní multicentrické studie Penumbra Stroke Trial pak vedly ke schválení této metody léčby u iCMP [25]. Kompletní či parciální rekanalizace (TIMI 2-3) bylo dosaženo u 81,6 % ošetřených cév, 11,2 % pacientů utrpělo SICH a dobrý klinický výsledek byl dosažen u 25 % pacientů [25].

V roce 2010 se objevuje první publikace o použití retrahovatelného samoexpandibilního stentu k léčbě iCMP [26]. Toto zařízení bylo původně vyvinuto k léčbě aneurysmat intrakraniálních tepen [27]. V první publikované studii bylo léčeno

20 pacientů s úspěšnou rekanalizací u 90 % z nich a s dosažením dobrého klinického výsledku ( $mRS \leq 2$ ) u 45 % pacientů.

Následovaly další, již prospektivní a multicentrické studie, které potvrdily vysokou bezpečnost a technickou i klinickou efektivitu stent-retrieverů [28-30] vč. randomizovaného srovnání s Merci retrieverem [28,29]. V randomizované studii SWIFT (Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke) byla prokázána vyšší efektivita stent-retrieveru, lepší klinický výsledek i významně nižší mortalita oproti skupině s použitím Merci retrieveru [28]. Randomizovaná studie TREVO 2 (Trepo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke) taktéž prokázala vyšší efektivitu stent-retrieveru a lepší klinický výsledek oproti skupině s použitím Merci retrieveru. Narozdíl od studie SWIFT zde použití stent-retrieveru provázela mírně vyšší mortalita [29].

Snaha o prokázání prospěšnosti endovaskulární léčby iCMP vedla k provedení tří velkých randomizovaných multicentrických studií (IMS III – Interventional Management of Stroke III [31], SYNTHESIS – Intra-arterial versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke [32], MR RESCUE – Magnetic resonance and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy [33]) jejichž výsledky byly publikovány v roce 2013. Studie srovnávaly endovaskulární léčbu s IVT a standardní terapií (po 4,5 hodinách od vzniku iktu). Všechny tři studie přinesly negativní výsledky, podpořily skepsi k endovaskulární terapii a v řadě zemí zastavily slibný rozvoj endovaskulárních technik [34]. Design studií byl následně podroben velké kritice pro četné a významné metodologické nedostatky. Ve studiích IMS-III a MR RESCUE trval náběr pacientů velmi dlouho a pouze 1,5 % pacientů bylo léčeno stentrievrem ve studii IMS-III, a dokonce žádný pacient ve studii MR RESCUE. Dále byli léčeni pacienti

s rozsáhlými ischemickými změnami, ve studii IMS-III mělo 92 z 656 pacientů ASPECT skóre 0 - 4. Rovněž nebylo striktně vyžadováno zobrazení okluze intrakraniálních tepen pomocí neinvazivního zobrazení. Rekanalizace TIC1 2b/3 bylo dosaženo u nízkého počtu pacientů; v IMS-III studii nepřekročil 50 %, v MR-RESCUE byl 27 % a v SYNTHESIS studii dokonce nebyl stupeň rekanalizace uveden [35].

Nedostatky ve výše zmíněných studiích vedly k designu nových, se striktnějším zobrazovacím protokolem, větším důrazem na efektivní logistiku a použitím trombektomických zařízení druhé generace tzv. stent-retrievrů. Na podzim 2014 a začátkem roku 2015 byly publikovány pozitivní výsledky pěti randomizovaných studií [36-40].

Ve studii MR-CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands) bylo endovaskulárně léčeno 233 z celkově zařazených 500 nemocných. Zařazování byli pacienti na základě nativního CT mozku a CT angiografie, tedy bez pokročilých zobrazovacích metod, do šesti hodin od vzniku příznaků. Úspěšné rekanalizace bylo dosaženo v 59 % případů, dobrý klinický efekt byl u 33 % pacientů v intervenční skupině, proti 19 % v kontrolní skupině [36].

Na základě těchto výsledků byly předčasně ukončeny další probíhající studie, protože bylo považováno za neetické dále zařazovat pacienty do kontrolní neléčené skupiny. Jejich výsledky byly ovšem i přes předčasné ukončení rovněž pozitivní.

Ve studii ESCAPE (The Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times) bylo léčeno v endovaskulární skupině 165 z 316 nemocných. Zařazení byli pacienti až do 12 hodiny od vzniku příznaků, hodnocena byla přítomnost

leptomeningeálních kolaterál. TICI 2b/3 rekanalizace byla dosažena u 72 % nemocných a dobrý klinický výsledek po třech měsících byl u 53 % léčených v intervenční skupině, resp. 29 % u kontrol [37].

V studii SWIFT-PRIME (Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment), do které byli zařazeni pacienti do šesti hodin od vzniku příznaků, bylo použito CT perfuzní zobrazení a nebyli zařazeni pacienti s extrakraniálními uzávěry mozkových tepen. V intervenční skupině bylo léčeno 98 z celkových 196 pacientů. Procento úspěšné reperfuze bylo 88 %, s dosažením nezávislosti u 60 % pacientů v intervenované skupině, resp. 28 % v kontrolní skupině [38].

Ve studii EXTEND-IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits — Intra-Arterial) bylo zařazeno pouze 70 pacientů, z nichž 35 bylo léčeno endovaskulárně. K selekci bylo použito CT perfúzní zobrazení s časovým oknem do osmi hodin od vzniku příznaků. Reperfuze byla dosažena u 86 % endovaskulárně léčených s dosažením nezávislosti u 71 % pacientů proti kontrolní skupině s 40 % [39].

Ve všech studiích dopadli pacienti léčení MT oproti standardní terapii (vč. IVT) významně lépe při vysokém počtu dosažených rekanalizací (Tabulka 1) [41]. Počet SICH a ostatních komplikací byl nízký a nelišil se oproti pacientům v kontrolních skupinách. Rovněž tříměsíční mortalita nebyla významně vyšší (Tabulka 1). Publikace těchto výsledků znamenala převrat v léčbě akutní iCMP a MT se stala standardní terapií akutní iCMP [42, 43]. HERMES registr, kde byla shromážděna data ze všech pěti studií [41], umožnil následnou analýzu různých podskupin léčených pacientů. Metanalýza prokázala prospěšnost trombektomie i pro pacienty nad 80 let, u pacientů, kterým

nebyla podána IVT, a pro pacienty s Alberta Program Early CT score (ASPECTS) pod pět bodů [41].



Tabulka 1. Hlavní výsledky pozitivních randomizovaných studií s mechanickou trombektomií a jejich metaanalýzy HERMES [36-41]

Studie	MRCLEAN [36]	ESCAPE [37]	SWIFT-PRIME [38]	EXTEND-IA [39]	REVASCAT [40]	HERMES [41]
N	233	165	98	35	103	634
Věk (medián)	65,8	71	65	68,6	65,7	68
NIHSS vst. (medián)	17	16	17	17	17	17
TICI 2b-3 (%)	58,7	72,4	88	86	65,7	71
SICH (%)	7,7	3,6	0	0	1,9	4,4
mRS 0-2 (%)	32,6	3,6	60	71	43,7	46
3M mortalita (%)	18,9	10,4	9	9	18,4	15,3

mRS = modified Rankin Scale, N = počet intervenovaných pacientů, NIHSS vst. = National Institute of Health Stroke Scale (při přijetí), TICI = Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale, SICH = symptomatická intracerebrální hemoragie

V roce 2018 byly publikovány další dvě studie, které zahrnovaly pacienty léčené po standardním časovém okně. V obou studiích bylo použito pokročilé zobrazení s cílem identifikovat pacienty s penumbrou po šesté hodině od vzniku příznaků.

Ve studii DAWN (DWI or CTP Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) byla použita kombinace klinické tíže deficitu (NIHSS-National Institute of Health Stroke Scale) a nálezu na difúzně vážené MRI nebo perfúzním CT. Pacienti léčení v časovém okně šest až 24 hodin od doby, kdy byli naposledy spatřeni bez klinických obtíží, pouze 12 % pacientů však mělo známou dobu vzniku příznaků. Nezávislosti dosáhlo ve třech měsících 49 % pacientů proti kontrolní skupině s 13 % [44].

Ve studii DEFUSE-3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke-3) byli zařazeni pacienti v časovém okně šest až 16 hodin od doby, kdy byli naposledy spatřeni bez příznaků, na základě perfúzního CT a maximální velikosti jádra ischemie. Známou dobu vzniku iktu mělo jen 36 % pacientů. Nezávislosti ve třech měsících dosáhlo 45 % pacientů, proti kontrolní skupině, ve které dosáhlo nezávislosti jen 17 % pacientů [45].

Celkem bylo v obou studiích dohromady léčeno 42 pacientů se známou dobou trvání symptomů iktu více než šest hodin a 60 % z nich dosáhlo dobrého klinického výsledku (mRS 0-2). Na základě pozitivních výsledků došlo i ke změně doporučení AHA/ASA v roce 2018 [12].

#### **1.2.4. Aktuální indikační kritéria pro MT**

Aktuálně platná (duben 2019) indikační kritéria pro MT [42]: pacient starší 18 let, klinický obraz iCMP (minimálně dva body ve škále NIHSS) a radiologicky potvrzený symptomatický uzávěr: a) intrakraniální části ACI, b) proximální části ACM (segment M1) nebo jejího větvení (segment M2), c) AB. Léčba by měla být zahájena do šesti hodin od vzniku příznaků (krom uzávěru AB, kde časové omezení neplatí [42]). Dle aktuálních doporučení AHA/ASA 2018 je možné provést MT i po šesté hodině u pacientů s iktem v přední cirkulaci selektovaných dle kritérií studií DAWN a DEFUSE-3 [12,44,45]. V obou případech je mimo jiné nutné stanovení tzv. klinicko-zobrazovacího mismatche – definovaná tíže neurologického postižení (počet bodů v NIHSS) a velikost ischemických změn (objem ischémie na DWI, ASPECTS nebo velikost výpadku perfúze při CTP). Přesná kritéria jsou uvedena v Tabulce 2.

Tabulka 2. Aktuální platná (duben 2019) indikační kritéria pro mechanickou trombektomii dle doporučení CVS ČNS 2016 a AHA/ASA 2018

Terapeutický interval	0-6 h od vzniku příznaků CMP [42]	6–16 h DEFUSE-3 [12,45]	6–24 h DAWN [12,44]
Věk	Věk >18 let	Věk 18-85 let	Věk >18 let
mRS před iCMP	N/A	mRS ≤ 2	mRS ≤ 1
Deficit	NIHSS ≥ 2 body	NIHSS >6 bodů	NIHSS >10 bodů
Radiologické nálezy	uzávěr: a) ACI b) proximální části ACM (segment M1) nebo jejího větvení (M2) c) AB	uzávěr: a) ACI b) ACM (segment M1)	uzávěr: a) ACI b) ACM (segment M1)
	N/A	a) jádro infarktu do 70 ml, mismatch >1,8 a velikost penumbry alespoň 15 ml	a) velikost infarktu méně než 1/3 povodí ACM b) věk ≤ 80 let a velikost infarktu ≤ 50 ml c) věk > 80 let a velikost infarktu ≤ 21 ml.
	ASPECTS ≥ 6 na CT nebo ASCPECTS ≥ 5 na MR-DW.	ASPECTS ≥ 6	N/A

AB = arteria basilaris, ACI = arteria carotis interna, ACM = arteria cerebri media,  
ASPECTS = Alberta Program Early CT score, DWI = difuzně vážené zobrazení MR,  
mRS = modified Rankin Scale

### **1.3. Faktory ovlivňující klinický výsledek po MT**

I přes včas provedenou technicky úspěšnou MT pro akutní iCMP bohužel všichni pacienti nedosáhnou dobrého klinického výsledku. Vliv mohou mít rozličné faktory, přičemž pouze některé z nich jsou ovlivnitelné (Tabulka 3).

Tabulka 3. Prediktory klinického výsledku u pacientů po mechanické trombektomii

Neovlivnitelné prediktory	Věk
	Pohlaví
	NIHSS při přijetí
	Stav kolaterál
	ASPECTS
	Antikoagulační terapie
	Přítomnost komorbidit (FS, DM, HN, ICHS)
	SICH
Ovlivnitelné prediktory	Rekanalizační čas
	Krevní tlak
	Glykémie
	Celková anestezie
	Technické aspekty
	Stupeň rekanalizace
	Logistika

ASPECTS = Alberta Program Early CT score, NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, SICH= symptomatická intracerebrální hemoragie, FS = fibrilace síní, DM = diabet mellitus, HN = hypertenze, ICHS = ischemická choroba srdeční

### 1.3.1. Neovlivitelné prediktory výsledku mechanické trombektomie

#### 1.3.1.1. Věk

Věk představuje obecně významný neovlivitelný prediktor špatného klinického výsledku po prodělané iCMP [46-48]. Pacienti ve vyšším věku vykazují vyšší výskyt komorbidit; častěji fibrilace síní, ischemická choroba srdeční, arteriální hypertenze atd. Taktéž jsou náchylnější k rozvoji deliria či komplikujících sekundárních infekcí (infekce močových cest, pneumonie atd). Ve vyšším věku je také výrazněji limitována rehabilitace - jednak v důsledku výše zmíněných komplikací, dále celkovou dekondíci, ale také poruchami kognice (často na podkladě kombinace postsischemických změn a neurodegenerativních onemocnění). Ve vysokém věku již také vstupuje výrazněji do popředí sociální rozměr. Partner zpravidla také již vysokého věku již není schopen zajistit dostatečnou péči a výrazně častěji je v této skupině pacientů indikována péče v léčebně dlouhodobě nemocných. Výrazněji je tento aspekt vyjádřen u žen (ženy jsou častěji již vdovami). Ve vyšším věku bývá také ve větší míře indikována při výraznějších komplikacích paliativní terapie.

Sallustio et al. uvádějí ve skupině 62 pacientů nad 80 let dobrý tříměsíční klinický výsledek (mRS 0-2) u 30,6 % pacientů a 40,3 % zemřelo během třech měsíců [46]. Kurr et al. referují ve skupině 109 pacientů ve věku nad 80 let (MT pouze pro okluzi velké cévy v přední cirkulaci), dobrý tříměsíční klinický výsledek (mRS 0-2) u 17,4 % pacientů a 47,7 % zemřelo během třech měsíců [47].

V metaanalýze HERMES u skupiny pacientů ve věku nad 80 let (91 pacientů) dosahuje dobrého klinického výsledku 29,8 % pacientů, kteří podstoupili MT. Tříměsíční mortalita v této skupině byla 28 % [41].

V naší retrospektivní studii jsme srovnali výsledky MT u dvou skupin pacientů podle věku [48]. Jednalo se o 138 pacientů starších 80 let (průměrný věk  $84 \pm 3,4$  let) s mediánem NIHSS 18 bodů a 364 pacientů ve věku 65 až 79 let (průměrný věk  $72 \pm 4,3$  let) s mediánem NIHSS 17 bodů. 34,1 % pacientů starších 80 let dosáhlo dobrého výsledku oproti 48,4 % pacientů ve věku 65-79 let ( $p = 0,004$ ). 42,8 % pacientů starších 80 let do třech měsíců zemřelo oproti 27,5 % pacientů ve věku 65-79 let ( $p = 0,001$ ) [48], přičemž nebyl zjištěn rozdíl v počtu dosažených rekanalizací (77,5 %, vs. 81 %,  $p = 0,380$ ) a SICH (5,8 %, vs. 6,9 %,  $p = 0,666$ ) mezi oběma skupinami [48].



### 1.3.1.2 Pohlaví

CMP se častěji vyskytuje u mužů, a to v o několik let nižším věku než u žen [49]. Také se opakovaně uvádí, že klinický výsledek je horší u žen než u mužů. Appelros et al. referují průměrný věk u mužů v době první CMP je 68,6 let oproti 72,9 let u žen. Také uvádějí jednoměsíční úmrtnost 24,7 % u žen, oproti 19,7 % u mužů [49].

Wallentin ve své metaanalýze poukazuje a vyšší výskyt afázie po CMP u žen, což také může výrazně komplikovat rehabilitaci zvláště v pokročilém věku [50]. Nicméně vyšší výskyt afázie je zde uveden i v možné souvislosti s vyšším věkem žen oproti mužům v analyzovaných studiích [50]. Ong et al. referují o studii (4278 pacientů), kdy klinický výsledek po šesti měsících od CMP je horší u žen oproti mužů. V této studii jsou ženy s CMP přibližně o čtyři roky starší (medián věku) [51].

V metaanalýze HERMES ženy léčené MT (303) dosáhly dobrého tříměsíčního výsledku v 44,9 % případů s mortalitou 16,8 %. U mužů (330) dosáhlo dobrého tříměsíčního výsledku 47 % jedinců s mortalitou 13,9 % [41]. Uvedené výsledky odpovídají demografické situaci, kdy muži se průměrně dožívají o několik let nižšího věku a ženy se své CMP dožijí a stav je komplikován komorbiditami. V kategorii dlouhověkých může být situace velmi výrazně komplikována sociálním zázemím. Muž má v tomto věku častěji dosud žijící partnerku, oproti ženě, která bývá již častěji sama, a proto i po úspěšné MT končí v léčebně dlouhodobě nemocných. Tato okolnost by mohla vysvětlovat vyšší míru nesoběstačnosti u žen i při mírně nižší mortalitě oproti mužům.

### 1.3.1.3. NIHSS při přijetí

NIHSS vyjadřuje tíži neurologického deficitu při CMP. Tato škála byla poprvé použita v studii NINDS [52]. Škála je uvedena v Příloze 1. Jedná se o komplexní škálu, která hodnotí neurologický stav. Hodnotí se zde v několika oblastech řečová produkce a vyhovění výzvám, vizus a okohybné poruchy, přítomnost parezy nervus facialis, přítomnost a tíže končetinových paréz, senzitivní zánik, taxie a neglect. Škála je poněkud asymetrická, neboť výrazně hodnotí přítomnost řečové poruchy (v několika oblastech, zpravidla postižení v přední cirkulaci) a může v úvodní fázi výrazně podhodnocovat tíži kmenové léze. Obecně se považuje za hranici těžkého deficitu 20 a více bodů v této škále. Těžký deficit většinou u pacienta značí uzávěr velké tepny či i jen rozsahem malé poškození v kritické lokalitě (např. mozkový kmen, capsula interna atd.). Pacienti s těžkým deficitem již v době intervence mají obecně horší prognózu [53]. Tito pacienti mají obvykle rozsáhlé reziduální poškození (perzistující vysoké NIHSS po výkonu) i při technicky úspěšné léčbě (zpravidla v případě deficitu způsobeném okluzí ACM či ACI) či těžší kmenové léze (okluze ve VB povodí). V případě těžkého deficitu s přítomností fatické poruchy či kognitivního poškození bývá limitována spolupráce při rehabilitaci. V případě kombinace s těžkým hybným poškozením se přidávají komplikace způsobené sekundárními infekcemi (zpravidla infekce močových cest, aspirační pneumonie při dysfagických obtížích atd.). Dle kvality ošetrovatelské péče je pacient také ohrožen rozvojem dekubitů. Na základě sekundárních komplikací je výrazně zvýšeno riziko úmrtí. Rozsáhlé poškození odrážející se v škále NIHSS často koreluje s rozsáhlou oblastí ischemie, která limituje sekundární prevenci recidivy CMP. Především v rozsáhlé skupině kardioembolických CMP v případě použití antikoagulace je vysoké riziko hemoragické komplikace a při její absenci výrazné riziko fatální recidivy iCMP.

#### 1.3.1.4. Přítomnost kolaterál

Leptomeningeální anastomózy (kolaterály) jsou vývojově založené spojky mezi povodími magistrálních mozkových tepen, které jsou v různé míře rozvinuty u jednotlivce. Pokud dochází k okluze magistrální tepny postupně (typicky postupná progrese aterosklerotických změn) kolaterály se postupně otevírají a mohou nahradit z určité části (někdy i v plné míře) zásobení postižené tepny. To může významně prodloužit dobu, po kterou postižená mozková tkáň zůstane ve fázi penumbry. V případě okamžité okluze magistrální tepny (typicky kardioembolizace) do nepřipraveného řečiště (nerozvinuté kolaterály) dojde k rychlému rozvoji nekrotických změn.

Kolaterály jsou obecně považovány za prediktor klinického výsledku u iCMP obecně [54], a také jako prediktor klinického výsledku po MT [53,55]. Ačkoliv v běžné klinické praxi se považuje stav kolaterál za faktor daný a prakticky neovlivnitelný, nadále probíhá intenzivní výzkum v oblasti jednoduché vizualizace a kvantifikace míry kolaterálního oběhu před léčbou. Volný et al. ve své práci představují běžné varianty kolaterálního zásobení mozkové tkáně, možnosti zobrazení i klasifikační skóre stavu kolaterál i současné cíle experimentálního výzkumu ovlivnění kolaterál [56]. V současnosti probíhají experimentální práce na zvířecích modelech k identifikování vlivu indukované arteriální hypertenze na kolaterální zásobení teritoria okludované tepny a klinický výsledek [57-59].

### 1.3.1.5. ASPECTS

Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) je škála, která hodnotí přítomnost a rozsah časných ischemických změn na nekontrastním CT mozku, a to ve dvou řezech: a) řez v úrovni thalamu a bazálních gangliích a b) řez nad bazálními ganglii v úrovni horní hranice ncl. caudatus. Oba skeny jsou rozděleny na 10 anatomických oblastí a za každou oblast, kde jsou přítomny časné ischemické změny, se odečítá jeden bod (při normálním nálezu je celkové skóre 10). Pacienti s vyšším ASPECTS mají obecně lepší prognózu po mechanické trombektomii, nicméně i pacienti s nízkým skóre (ASPECTS <6) léčení ve standardním terapeutickém okně mohou mít prospěch z trombektomie a neměli by být tedy paušálně kontraindikováni. [60-62]. Po šesté hodině od vzniku příznaků CMP důležitost rozsahu ischemických změn vzrůstá, neboť zde z MT profitují pouze přísně selektovaní pacienti. Ve studii DEFUSE-3 bylo indikačním kritériem ASPECTS  $\geq 6$  [45]. Hodnocení ASPECTS má své limity. V případě hodnocení radiologem je výsledek závislý na zkušenostech hodnotitele, což lze ovlivnit důsledným tréninkem popisujících radiologů. Dle pracoviště a používaného CT přístroje (kvality zobrazení) může být vyhodnocení některých oblastí sporné. Stejně tak v terénu straších postischemických změn je někdy obtížné odlišit časné ischemické změny k akutní CMP. I zde částečně pomáhá zkušenost hodnotitele. V současné době je z těchto důvodů již dostupný software k automatizovanému hodnocení e-ASPECTS (Brainomix<sup>®</sup>), jehož výsledky hodnocení korelují s hodnocením zkušenými radiology [63]. Software může sloužit i jako tréninková pomůcka při školení radiologů v hodnocení ASPECTS. Příklady hodnocení jsou uvedeny v Příloze 2-4.

### 1.3.1.6. Antikoagulační terapie

ICMP se relativně často vyskytuje i u pacientů užívajících antikoagulační terapii (AT), zejména při fibrilaci síní. Velké randomizované klinické studie ukázaly riziko iCMP přibližně 1 % -1,4 % / rok u warfarinu a přibližně 0,9 % až 1,34 % / rok u DOAC (direct oral anticoagulans) [64-66]. Li et al. [67] referuje riziko iCMP 2,6 % - 5,0 % / rok u pacientů užívajících warfarin, které závisí na čase, ve kterém má pacient INR v terapeutickém rozmezí. Sjögren et al. [68] ve studii referují riziko ICMP 1,03 % / rok u pacientů léčených warfarinem a 1,04 % / rok u pacientů užívajících DOAC.

Pacienti užívající AT nejsou zpravidla indikováni pro rekanalizační terapii akutní iCMP z důvodu předpokládaného vysokého rizika krvácivých komplikací vč. nejzávažnějšího mozkového. Specifická je nyní situace u pacientů užívajících dabigatran, kdy při existenci specifického antidota idaricizumab (Praxbind<sup>®</sup>, Boehringer-Ingelheim, Německo), které normalizuje koagulační parametry prakticky okamžitě po podání, lze bez prodlev bezpečně podat jak IVT, tak následně i bez zvýšeného rizika provést MT [69,70].

Velké randomizované studie s MT ani metaanalýza HERMES nepřinesly data týkající se bezpečnosti a efektivity MT u pacientů s AT [41]. K dispozici jsou tč. pouze data z malých retrospektivních souborů.

Benavente et al. [71] retrospektivně analyzovali klinický výsledek 30 pacientů léčených warfarinem, u kterých byla provedena MT. Dobrý výsledek byl přítomen u 46,7 % pacientů a tříměsíční mortalita byla 6,7 %.

Výsledky naší studie (88 pacientů) potvrdily, že MT může být bezpečná a relativně účinná i u pacientů užívajících AT (pacienti s warfarinem i DOAC). Dobrý výsledek byl dosažen u 36 % pacientů a 35 % pacientů zemřelo do třech měsíců [72].

### 1.3.1.7. Symptomatická intracerebrální hemoragie

SICH je obecně považována za nejzávažnější komplikaci rekanalizační terapie. Pro SICH je k dispozici několik definic, které se od sebe výrazně liší. Nejčastěji používané definice jsou následující:

1. SICH podle definice SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study): lokální nebo vzdálené parenchymové krvácení typu 2 (> 30 % hemoragicky infarzované oblasti) na kontrolním zobrazení mozku spojené s nejméně čtyřbodovým zvýšením skóre NIHSS nebo vedoucí k úmrtí [14,73].

2. SICH podle definice NINDS (the National Institute of Neurological Disorders and Stroke study): krvácení na kontrolním CT, které nebylo přítomno dříve, zjištěno v souvislosti se zhoršením klinického neurologického stavu pacienta či podezřením na hemoragii do 36 hod od začátku léčby [52].

3. SICH podle definice ECASS II (the Second European-Australasian Co-operative Acute Stroke Study) krvácení dokumentované na CT asociované se zhoršením neurologického deficitu (zhoršení NIHSS 1 bod a více) v prvních 24 hod trombolytické léčby [73, 74].

Jak vyplývá z výše uvedených definic je při hodnocení SICH provázána změna klinického stavu a nálezu krvácení na kontrolním zobrazení. Žádná z definic však nevylučuje falešně pozitivní symptomatičnost ICH při zhoršení klinického nálezu z jiné příčiny (například mozkový edém) [73].

S užitím různých definic se může procento SICH i násobně změnit [73] a tedy při posuzování publikovaných dat je nutné věnovat pozornost údaji dle jaké klasifikace je SICH posuzována. Významným příkladem je studie REVASCAT, ve které dle SITS-MOST definice je výskyt SICH 1,9 %, dle definice ECASS 2 však již 4,9 % [40].

I přes uvedené limitace je stále nejvíce užívána SITS-MOST definice, jejímž kritériím odpovídá také definice SICH ve velkých randomizovaných studiích s MT (MRCLEAN, SWIFT-PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT, DAWN, DEFUSE3). Přísnější definice byla užita v studii ESCAPE (SICH při přítomnosti ICH a zhoršení neurologického stavu o 2 a více bodů ve škále NIHSS). Srovnání výskytu SICH v randomizovaných studiích u pacientů s provedenou MT (Tabulka 4) [36-40,44,45].

Tabulka 4. Výskyt SICH ve velkých randomizovaných studiích s MT: intervenované skupiny pacientů v jednotlivých studiích

Studie	MR CLEAN	ESCAPE	SWIFT-PRIME	EXTEND-IA	REVAS-CAT	DAWN	DEFUSE-3
N	233	165	98	35	103	107	92
SICH (%)	7,7	3,6	3	0	1.9	6	7
IVT (medián)	203	120	31	35	70	5	10
Věk	65,8	71	65	68,6	65,7	69,4	70

N = počet, IVT = předchozí podání intravenózní trombolýzy, SICH = symptomatická intracerebrální hemoragie



Předchozí podání IVT před MT dle většiny publikovaných studií nezvyšuje riziko vzniku SICH [75-77]. Takagi et al. ve své práci dochází obecně ke stejnému závěru, ale referují zvýšení rizika vzniku SICH v podskupině s okluzí ACM v oblasti M2 [78].

Václavík et al. ve své práci publikovali významné prediktory SICH, korespondující i s výsledky dalších studií. Dle této práce hypertenze, vyšší hladina glykemie, těžší neurologický deficit (vyjádřený na škále NIHSS) a kardiální selhávání významně zvyšují riziko SICH [73]. Goyal et al. referovali vyšší glykémii jako nezávislý prediktor rizika vzniku SICH [79].

SICH výrazně zhoršuje prognózu pacienta a výrazně zvyšuje mortalitu po intervenční léčbě CMP [80].

## 1.3.2. Ovlivnitelné prediktory výsledku mechanické trombektomie

### 1.3.2.1. Krevní tlak po MT

Hodnoty krevního tlaku (TK) jsou obecně považovány za velmi důležité pro rekanalizační terapii akutní iCMP. K dispozici jsou dosud pouze omezené údaje o TK před a po MT a jeho dopadu na klinický výsledek po MT [81-87].

Recentně byla referována korelace mezi vstupním systolickým TK (STK) před MT a funkčním výsledkem po třech měsících od iCMP (hodnoceno ve škále mRS). Vyšší hodnota TK je zde asociována s horším klinickým výsledkem [84,86]. K odlišnému výsledku dospěla studie SIESTA (Sedation vs. Intubation for Endovascular Stroke Treatment), kde nebyla prokázána asociace mezi TK před, v průběhu ani po MT a klinickým výsledkem [87].

Jasná a spolehlivá doporučení pro léčbu TK po MT u pacientů s akutní iCMP, dosud nebyla zavedena a většina center ani nemá standardizovaný protokol pro léčbu TK po MT [12,26,88,89]. Nedávný průzkum mezi centry USA ukázal, že většina pacientů s úspěšnou rekanalizací měla tendenci ke snížení TK a udržování vyššího TK u pacientů s neúspěšnou rekanalizací [87]. Dle několika recentních studií byl nalezen STK po MT jako nezávislý prediktor dobrého klinického výsledku [81-83, 85].

K obdobným výsledkům jsme dospěli v naší retrospektivní studii, ve které jsme shromáždili hodnoty TK v prvních 24 hodinách po MT u 690 pacientů (350 mužů, průměrný věk  $71 \pm 13$  let) s mediánem vstupního NIHSS 17 bodů. Pacienti s dobrým klinickým výsledkem (mRS 0 - 2) měli nižší medián STK ve srovnání s pacienty se špatným klinickým výsledkem (131 vs. 140 mm Hg,  $p < 0,0001$ ). Výskyt SICH se nelišil u pacientů s mediánem STK  $<140$  mm Hg a  $\geq 140$  mm Hg. (5.1 % vs. 5.1 %,  $p = 0.980$ ) [90].

### 1.3.2.2. Glykemie po MT

Ačkoliv je hyperglykemie při akutní CMP dle doporučení AHA/ASA 2018 dávána částečně do souvislosti s fyziologickou stresovou reakcí na vzniklou iCMP, trvání hyperglykémie v následujících hodinách hospitalizace již koreluje s horším klinickým výsledkem a je doporučeno léčit hyperglykémii k hodnotám 140 až 180 mg / dl (7,8- 10 mmol/l) za pečlivé monitorace glykemie k prevenci hypoglykemie [12].

Dle dosud publikovaných výsledků jsou diabetes mellitus a vstupní glykemie považovány za neovlivnitelné prediktory špatného klinického výsledku po MT [79,91,92]. Pozornost se proto zaměřila také na vliv hodnot glykémie po trombektomii. Gordon et al. recentně referovali v souboru 79 pacientů signifikantní rozdíl glykemie v prvních 24 hodinách po výkonu mezi skupinami s dobrým a špatným klinickým výsledkem (vyšší hladina glykemie byla asociována s horším klinickým výsledkem,  $p = 0,042$ ) [93]. Kim et al. recentně referovali významný klinický dopad hodnoty glykémie u skupiny pacientů s dobrým kolaterálním zásobením teritoria postižené tepny, kde vyšší hodnota glykemie snižovala šanci na dobrý klinický výsledek. Ve skupině se špatným kolaterálním zásobením však tato asociace nalezena nebyla [94].

V námi analyzovaném souboru 690 pacientů léčených MT multivariační logistická regresní analýza vyhodnotila GLY v prvních 48 hodinách po MT jako významný prediktor klinického výsledku. Medián GLY v prvních 48 hodinách po MT byl u pacientů s dobrým klinickým výsledkem (mRS 0 - 2) 6,5 mmol/l oproti 7,3 mmol/l u pacientů se špatným klinickým výsledkem [95].

Jak bylo uvedeno výše ve stati o SICH, Goyal et al. referovali vyšší glykémii jako nezávislý prediktor rizika vzniku SICH [79]. V naší studii byl medián GLY v prvních 48 hodinách po MT také vyhodnocen jako prediktor vzniku SICH. U pacientů bez SICH byl medián GLY 6,8 mmol/l a u pacientů se SICH byl 8,3 mmol/l [95].

Asociace mezi vyšší hladinou glykémie (vstupní i v časném poiktovém období) byla sice opakovaně publikována, ale dosud však nejsou dostupná relevantní data, zda by cílené snížení glykémie znamenalo zvýšení šance na dobrý klinický výsledek.

### 1.3.2.3. Druh anestezie v průběhu MT

Historicky byla v případě endovaskulární intervence na mozkových tepnách (coiling aneurysmat, ošetření arteriovenózní malformace atd.) používána standardně celková anestezie (CA). S nástupem mechanické trombektomie v rámci léčby akutní CMP a potřeby eliminace všech zbytných časových prodlev je v současnosti v průběhu MT z anesteziologických přístupů častěji volena sedace oproti CA. Oba přístupy mají své benefity i komplikace [96-98].

Recentní randomizovaná studie SIESTA poněkud překvapivě neprokázala rozdíl v klinickém výsledku při srovnání obou uvedených přístupů [99]. Z dalších dosud publikovaných zkušeností však vyplývá větší prospěch z použití sedace a CA je proto doporučována pouze v nejnútnejších případech [42,100,101]. Analýza výsledků studie MR CLEAN prokázala benefit z MT pouze u pacientů, u kterých nebylo přistoupeno k CA [96].

Hlavními výhodami užití sedace jsou možnost sledovat periprocedurální vývoj neurologického nálezu a stabilnější hemodynamické parametry v průběhu výkonu. Hlavními nevýhodami sedace jsou riziko vnímání bolesti, agitovanost a nespolupráce při výkonu a pohybem indikované ztížení technického provedení MT, riziko aspirace a hypoxie [97].

Výhodou CA je naopak dokonalé omezení pohybu pacienta, a tedy zjednodušení technického provedení MT se snížením rizika možných technických komplikací. Dále je to zajištění optimálních ventilačních parametrů. Hlavními nevýhodami CA mohou být časové zpoždění začátku MT, výraznější výkyvy TK (hypotenze, hypotenzí indukované selhání kolaterálního zásobení postižené oblasti [42]), riziko pneumonie a sepse, obtížná extubace obzvláště u starších pacientů) [96-98].

Dle současných doporučení je obecně preferována sedace. CA je indikována v případě respirační insuficience či nebezpečí aspirace (bulární syndrom), u pacientů s těžkým deficitem s poruchou vědomí (např. okluze AB) a u výrazně neklidných a nespolupracujících pacientů [42].

#### 1.3.2.4. Rekanalizační čas

Při uzávěru mozkové tepny dochází v určitém rozsahu k nevratnému poškození mozkových buněk (nekróza, infarct core). Část mozkové tkáně je poškozena pouze dočasně - reverzibilně (metabolický útlum, ischemický polostín, ischemická penumbra). Ischemická penumbra je cílem terapeutických postupů akutního stadia CMP. V případě nedostatečně rychlé intervence i v této oblasti dojde k ireverzibilním změnám (patofyziologicky ke kombinaci apoptózy a nekrózy mozkových buněk) [9].

Klinický výsledek rekanalizační terapie tedy závisí na době rekanalizace. Pacienti s kratším časem od vzniku CMP do rekanalizace mají větší šanci na dobrý klinický výsledek [102]. Registr STRATIS (Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke) ukázal asociaci mezi dobou do punkce třísla a dobrým klinickým výsledkem. Každá hodina zpoždění do punkce třísla je zde spojena s 5,5 % poklesem šance na dobrý klinický výsledek [103]. U neselektovaných pacientů významně klesá po šesté hodině klinická efektivita technicky úspěšné MT [41, 104]. Podstatná část této doby stále spadá do přednemocniční péče a je tedy velmi žádoucí soustavně vzdělávat jak laickou veřejnost, tak zdravotnickou záchrannou službu (ZZS). Důležitým aspektem je také logistika pacientů, která bude diskutována dále.

Rovněž v rámci samotného technického provedení MT je vyvíjena snaha, co nejvíce zkrátit intervenci.

### **1.3.2.5. Zkušenost intervenčního radiologa a zkušenosti intervenčního centra**

Zkušenost intervenčních center a intervenčního radiologa výrazně ovlivňuje jak dobu do zahájení MT, tak dobu a úspěšnost samotného výkonu. Recentně publikované srovnání intervenčních center v ČR ukazuje výrazně rozdílné klinické výsledky po MT u stejné populace mezi jednotlivými centry [105].

Gupta et al. prokázal u center s vysokým počtem léčených pacientů (více než 50 výkonů ročně) významně kratší časy do zahájení intervence, významně kratší dobu intervence, vyšší procento úspěšné rekanalizace a lepší klinický výsledek po MT, a to i přes vyšší podíl sekundárních transportů u těchto center [106].

Rinald et al. prokázali významně nižší mortalitu u pacientů léčených v centrech vysokým počtem výkonů (>132 výkonů ročně) ve srovnání s centry s nízkým počtem výkonů (< 27 výkonů ročně). Tyto výsledky naznačují, že zkušenost centra může být důležitější než zpoždění v rekanalizaci způsobené sekundárním transportem [107].

Dnes je již široce akceptována důležitost sledování a pravidelného vyhodnocování tzv. klíčových intervalů v jednotlivých centrech (např. čas od příjezdu do nemocnice k punkci třísla, čas od punkce třísla po první retrakci atd.) a současně také srovnávání těchto parametrů mezi jednotlivými centry [108].



### 1.3.2.6. Technické aspekty MT a stupeň rekanalizace

K provedení MT je v současnosti k dispozici široká paleta instrumentářií, jak bylo uvedeno výše. Liší se velikostmi, provedením i principem použití. I prostá volba instrumentu může mít vliv na klinický výsledek zákroku.

Cihlář et al. v souboru 176 pacientů demonstroval vliv velikosti použitého stent-retrieveru (6 mm vs. 4 mm) na technický výsledek (stupeň rekanalizace) vyjádřený ve škále TICl. Užitím 6 mm stent-retrieveru bylo dosahováno vyššího stupně rekanalizace při zachování bezpečnosti výkonu [109]. Stupeň rekanalizace je přitom významným prediktorem klinického úspěchu MT [110].

Registr STRATIS prokázal, že výsledky randomizovaných studií mohou být reprodukovány i v běžné klinické praxi. Celkem bylo analyzováno 984 pacientů u kterých byla provedena MT stent-retrievery, dobrého klinického výsledku dosáhlo 56,5 % pacientů a mortalita byla 14,4 % [103].

V randomizovaných studiích byly použity výlučně stent-retrievery, bezpečnost a efektivita aspirační trombektomie v nich prokázána nebyla. Nicméně, retrospektivní studie prokázaly vysokou úspěšnost rekanalizace při použití aspirační trombektomie, jako metody první volby. Ve studii Vargase na 191 konsektivních pacientech byla k léčbě akutní iCMP použita metoda primární aspirace (the direct aspiration first pass technique, ADAPT). Pacienti měli průměrné NIHSS skóre 15,4, průměrný čas od vzniku CMP do punkce tepny byl 7,8 h. Průměrný čas rekanalizace byl 37,3 min. TICl 2b/3 rekanalizace byla dosažena u 180 (94.2%) pacientů. 98 (54,1 %) pacientů dosáhlo nezávislosti ve třech měsících. Aspirační trombektomie samotná byla použita u 145 případů, a 43 pacientů vyžadovalo následné použití stent-retrieveru (22,9 %) [111].

V roce 2017 byla publikována studie ASTER (The Contact Aspiration vs Stent Retriever for Successful Revascularization), které se účastnilo osm center ve Francii. Do studie byli zařazeni pacienti s akutním ischemickým iktem při uzávěru velké tepny léčení do šesti hodin od vzniku CMP. Z 381 randomizovaných pacientů (prům. věk, 69.9 roků; 174 žen, 45.7 %), 363 (95.3 %) z nich dokončilo studii. Medián od vzniku symptomů do punkce tepny byl 227 minut (180-280 minut). Úspěšné rekanalizace bylo dosaženo u 85.4 % (n = 164) pacientů ve skupině léčených kontaktní aspirací proti 83.1 % (n = 157) pacientům léčeným stent-retrievrem, P = 0.53. Nebylo dosaženo statisticky významného rozdílu u obou skupin ve smyslu klinické úspěšnosti a počtu komplikací. Ve skupině léčené kontaktní aspirací byla třeba doplňková léčba u 63 pacientů (32.8 %) a u 45 pacientů (23.8 %) léčených primárně stentrievrem, bez významného rozdílu mezi skupinami, P = 0.05) [112].

Aspirační trombektomie i trombektomie stent-retrieverem jsou efektivní metody v dosažení reperfuze a nezávislosti pacienta, a dosahují srovnatelných výsledků. Trombektomie stent-retrievrem je úspěšnější metoda v dosažení reperfuze bez aditivních technik, nicméně je spojena s lehce prodlouženým časem od punkce třísla do rekanalizace [113]. Kombinace aspirace a stent-retrievru během léčby, po selhání primární trombektomické metody, může být použita k dosažení lepšího výsledku léčby [114]. Některá pracoviště používají různé kombinace aspirační trombektomie a použití stent-retrieveru jako primární metodu léčby, např. metodu ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke, ARTS) [115].

### 1.3.2.7. Logistika akutní péče o CMP

V souvislosti se zavedením MT jako standardní léčby akutního ischemického iktu nastala potřeba změny logistiky přednemocniční péče tak, aby pacienti-kandidáti MT byli léčeni co nejdříve. Změna se týká zejména oblastí, kde jsou většinou pacienti primárně směřováni do center, která neprovádí MT. V ČR se jedná o iktová centra (IC), ze kterých je nutný transport do vyššího centra (Komplexní cerebrovaskulární centrum – KCC).

V současnosti jsou nejvíce diskutovány dva hlavní logistické přístupy. První představuje koncept označovaný „drip ‘n’ ship“. Jedná se o transport pacienta z terénu do nejbližšího centra, kde je pacient vyšetřen, léčen IVT a při nálezů okluze velké tepny je pak pacient sekundárně transportován do centra, kde je provedena MT. Výhodou tohoto konceptu je selekce indikovaných pacientů v primárních centrech a včasné podání IVT. Jedinou, ale zcela zásadní nevýhodou tohoto konceptu je výrazná časová ztráta způsobená sekundárními transporty do sekundárních center k MT včetně prodlev pro zajištění transportu.

Druhým konceptem je přímý transport pacienta do centra provádějícího MT – tzv. „Mothership“. Hlavní výhodou je eliminace časových ztrát v důsledku sekundárního transportu z primárních center. Velkou nevýhodou je významně vyšší zatížení centra pacienty, kteří k MT nakonec indikováni nejsou pro absenci vhodného uzávěru mozkové tepny, přičemž současně dochází ke zdržení podání IVT v důsledku delšího transportu pacienta z místa vzniku iktu. Pro centrum může znamenat avizovaný kandidát k MT často zbytečné zastavení elektivního programu na angiolinece a významnou limitaci představuje také identifikace pacienta s uzávěrem mozkové tepny v terénu na základě orientačního klinického vyšetření zdravotnickou záchrannou službou.

V současnosti jsou testovány různé koncepty identifikace vhodného kandidáta pomocí jednoduchých klinických testů s různou senzitivitou a specificitou [116].

S ohledem na aktuální časové zdržení dané sekundárním transportem je při srovnání konceptů Mothership a drip'n'ship preferován Mothership a některá recentně publikovaná data potvrzují vyšší šanci na lepší klinický výsledek u pacientů přímo transportovaných k MT [117].

Některé práce však rozdíl v klinickém výsledku u obou konceptů neshledala [118, 119]. Koncept drip'n'ship může být prospěšný v oblastech, kde je výrazně rozdílná časová dostupnost ve prospěch IC oproti KCC [120]. V ČR při velké hustotě sítě IC a KCC však tato možnost prakticky nenastává.

V rámci ČR je nyní diskutován ještě třetí přístup (pokračující primární transport, modifikovaný sekundární transport), který minimalizuje nevýhody předchozích konceptů a funguje nyní v Ústeckém kraji. Iktový program v Ústeckém kraji je zajišťován jedním KCC a čtyřmi IC. Ve spolupráci se ZZS je nastaven pokračující primární transport z terénu přes IC do KCC. V IC probíhá akutní diagnostika na pracovišti výpočetní tomografie (CT), kde je v indikovaných případech zahájena i IVT. Z CT pracoviště následně pokračuje primární transport ZZS do KCC, kde je provedena endovaskulární léčba. Systém předpokládá fungující komunikaci a součinnost ZZS-IC, IC-intervenční radiolog (KCC) a optimalizaci nemocniční logistiky v rámci jednotlivých center. Výhodou je, že se pacient dostává bez prodlev ke specifické terapii (IVT) v IC, nedochází k prodlevám v rámci organizace sekundárního transportu (pacient není v IC hospitalizován a pokračuje s primární výjezdovou skupinou ZZS), do KCC jsou směřováni pouze indikovaní pacienti, intervenční tým je připraven již při příjezdu pacienta, je zastaven elektivní program na angioline pouze v indikovaných případech. Nevýhodou jsou vyšší nároky na výše uvedenou spolupráci IC-KCC-ZZS [121].

Srovnání přímého transportu a uvedeného pokračujícího primárního transportu přes CT iktového centra nebylo dosud publikováno.

## **2. Cíle disertační práce**

### **2.1. Studie 1- Mechanická trombektomie u pacientů s antikoagulační terapií**

Antikoagulační terapie (AT) se obecně používá jako prevence systémové nebo mozkové embolizace, avšak pacienti na AT mohou utrpět embolické příhody včetně akutní iCMP [64-68]. Pacienti užívající AT nejsou zpravidla indikováni pro rekanalizační terapii akutní iCMP z důvodu předpokládaného vysokého rizika krvácivých komplikací vč. nejzávažnějšího mozkového.

V případě okluze velké mozkové tepny může být MT provedena i u pacientů užívajících AT, ale výkon může být spojen s vyšším rizikem SICH nebo jiných krvácivých příhod a horším klinickým výsledkem v důsledku porušené koagulace. Publikované výsledky z pozitivních randomizovaných studií a z metaanalýzy HERMES neposkytly spolehlivé údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti MT u těchto pacientů [36-41]. Zejména "nová" přímá perorální antikoagulancia (DOAC) mají odlišný bezpečnostní profil a počet léčených pacientů DOAC celosvětově v posledních letech roste. V současnosti jsou dostupná pouze limitovaná data z několika malých retrospektivních studií pacientů léčených MT na AT.

Cílem Studie 1 bylo porovnat bezpečnost a účinnost MT u pacientů s akutní iCMP užívajících AT a u pacientů bez AT.

## **2.2. Studie 2 – Mechanická trombektomie a vliv krevního tlaku v prvních 24 hodinách na klinický výsledek**

Výsledky pozitivních randomizovaných studií a HERMES analýzy, které ukázaly významnou klinickou účinnost MT při akutní iCMP [41] se staly výzvou pro všechna centra k dosažení podobných nebo i lepších výsledků. I přes zkušený multidisciplinární tým, dobře organizovaný management nemocnic a dobré technické výsledky, však ne všichni léčeni pacienti dosahují dobrého klinického výsledku. Vliv na klinický výsledek mohou mít různé faktory [93,122,123], nicméně však některé nemohou být ovlivněny a některé nejsou dosud dostatečně objasněny.

Ačkoli jsou hodnoty TK obecně považovány za velmi důležité pro rekanalizační terapii akutní iCMP, jsou k dispozici pouze omezené údaje o hodnotách TK před a po MT a jejich vlivu na klinický výsledek [81-83]. Navíc dosud nejsou stanovená pravidla pro dosažení optimálního TK u pacientů podstupujících MT, chybí oficiální odborná doporučení a většina center nemá standardizovaný protokol pro korekci TK po MT [12,43,88,89].

Cílem studie 2 bylo vyhodnotit vliv hodnot TK během prvních 24 hodin po MT na tříměsíční klinický výsledek.

### **3. Studie 1- Mechanická trombektomie u pacientů s antikoagulační terapií**

#### **3.1. Klinická sestava a metodika**

Do retrospektivní studie byli zařazeni neselektovaní pacienti, kteří byli léčeni MT v letech 2010 až 2016 ve dvou centrech. U všech pacientů byla zjištěna symptomatická okluze mozkové arterie na CTA nebo magnetické rezonanční angiografii (MRA). MT byla provedena v případě okluze ACM (segment M1 nebo M2), distální části ACI nebo v případě okluze AB. V případě arteriální okluze v předním povodí byla MT zahájena během prvních šesti hodin po začátku CMP. V případě okluze AB byla MT provedena během prvních 24 hodin po začátku CMP.

Velikost hypodenzních změn odpovídající akutní CMP většímu než 2/3 povodí ACM přítomného na vstupním CT u pacientů s iCMP v přední cirkulaci byla vylučujícím kritériem pro MT. Předchozí těžká invalidita a známá malignita byly klinickým vylučujícím kritériem pro MT. Pacienti s tzv. "Wake-up" CMP v přední cirkulaci byli léčeni MT, pokud nebyla přítomna hypodenzní oblast odpovídající akutní CMP na CT, nebo nebyla přítomna hypersignální oblast odpovídající akutní CMP na vstupní MRI sekvenci FLAIR. Klinický stav byl hodnocen dle stupnice NIHSS neurologem. U pacientů bez AT byla IVT podána během prvních 4,5 hodin od počátku CMP před MT. U pacientů s okluzí AB byla IVT provedena během prvních 24 hodin od počátku CMP. Pro normalizaci koagulačních parametrů před zahájením MT nebylo použito antidotum.

MT byla provedena pomocí stent-retrieverů (Solitaire<sup>®</sup>, Catch Device<sup>®</sup> a Trevo<sup>®</sup>). Dosažený stav rekanalizace byl hodnocen dle TICI na konečném angiogramu [124].

U všech pacientů byl výskyt ICH hodnocen na kontrolní CT nebo MRI po 24 hodinách. SICH byla definována jako lokální vzdálený parenchymální hematom (typ 2)



nebo subarachnoidální krvácení spojené s alespoň čtyřbodovým zvýšením skóre NIHSS nebo vedoucí k úmrtí [14]. U pacientů užívajících AT se antikoagulace znovu nasadila po kontrolním CT / MRI zobrazení mozku s výjimkou ICH. U pacientů bez AT byla zahájena antiagregační léčba po kontrolním zobrazení mozku s výjimkou ICH.

Neurologický deficit byl hodnocen pomocí NIHSS po 24 hodinách a klinický výsledek po třech měsících s použitím mRS. Skóre 0-2 bylo považováno za dobrý klinický výsledek. Hodnocení mRS bylo provedeno zkušenými neurology a většinou během plánovaných ambulantních návštěv. U některých pacientů bylo vyhodnocování prováděno cestou telefonního rozhovoru s příbuznými pacienta.

Studijní protokol byl v souladu s Helsinskou deklarací (1975) a byl schválen Etickou komisí našich nemocnic.

Pro statistickou analýzu byl použit software SPSS (verze 22.0; SPSS, Chicago, Illinois). Fisherův test a test Kruskal-Wallis byly použity pro neparametrické proměnné. Normální rozložení dat byla testována za použití Shapiro-Wilkova testu. Pro identifikaci možných prediktorů ICH, SICH a dobrého klinického výsledku byla použita multivariační logistická regresní analýza. Všechny testy používaly hodnotu  $\alpha = 0,05$  pro posouzení významnosti.

### **3.2. Výsledky**

Celkově bylo léčeno MT pomocí stent-retrieverů 703 pacientů v obou centrech během sledovaného období (roky 2010-2016). Demografické a základní charakteristiky těchto pacientů jsou uvedeny v Tabulce 5.

Tabulka 5. Demografické a základní charakteristiky pacientů s a bez antikoagulace

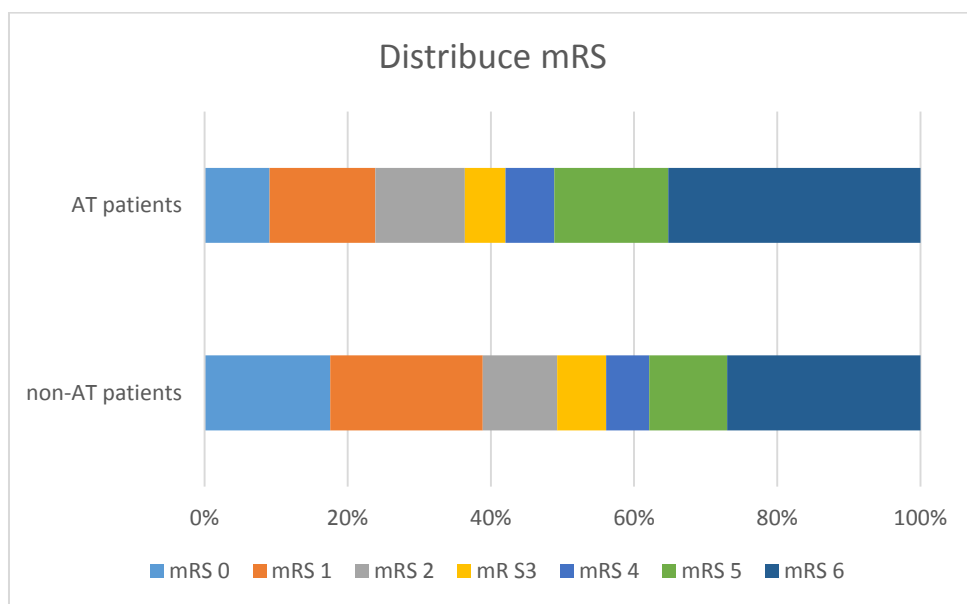
	Bez antikoagulace	S antikoagulací	<i>p</i>
N (muž, %)	615 (51 %)	88 (46 %)	0,363
Věk (roky, průměr ± SD)	70,0 ± 12,5	75,5 ± 11,8	0,001
Vstupní NIHSS-medián (rozsah)	17,0 (1–42)	16,5 (2–6)	0,523
Hypertenze s medikací (n, %)	416 (68 %)	61 (69 %)	1,000
Hypertenze bez medikace (n, %)	43 (7 %)	18 (21 %)	<0,0001
DM (n, %)	160 (26 %)	32 (36 %)	0,052
ICHS (n, %)	147 (24 %)	46 (52 %)	<0,0001
HLP (n, %)	259 (42 %)	42 (48 %)	0,357
FS (n, %)	230 (38 %)	74 (84 %)	<0,0001
Okluze ACM (n, %)	503 (82 %)	73 (83 %)	0,883
Okluze ACI (n, %)	145 (24 %)	16 (18 %)	0,281
Okluze AB (n, %)	76 (12 %)	12 (14 %)	0,731

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, DM = Diabetes Mellitus, ICHS = Ischemická choroba srdeční, HLP = Hyperlipidemie, FS = Fibrilace síní, ACM = Arteria cerebri media, ACI = Arteria carotis interna, AB = Arteria basilaris

Z této skupiny 12,5 % pacientů (88 pacientů, 46 % mužů, průměrný věk  $75,5 \pm 11,8$  let) užívalo AT v době iCMP a měli medián vstupního NIHSS 17 bodů. Pacienti s AT byli významně starší, měli častěji fibrilaci síní (FS), ischemickou chorobu srdeční (ICHS) a hypertenzi bez léčby (Tabulka 5). IVT byla provedena před MT u 501 (81,5 %) pacientů bez AT a 114 (18,5 %) pacientů bez AT bylo léčeno samotnou MT.

Rekanalizace (TICI 2b až 3) bylo dosaženo u 80 % pacientů s AT a kompletní rekanalizace (TICI 3) u 65% pacientů ( $p = 1.000$ ) (Tabulka 6). Dobrý devadesátidenní klinický výsledek (mRS 0-2) byl přítomen u 36 % pacientů s AT a 35 % pacientů zemřelo během třech měsíců. ICH po MT byla pozorována u 34 % ( $p = 0,38$ ) a SICH u 9 % pacientů na AT ( $p=0,136$ , Tabulka 6). Ve skupině pacientů bez AT nebyl zjištěn žádný rozdíl ve výskytu ICH a SICH po předchozím podání IVT; 29,1 % ICH a 5,0 % SICH u pacientů léčených předchozí IVT versus 25,4 % ICH a 5,3 % SICH u pacientů léčených samotnou MT. Pacienti s AT měli významně horší devadesátidenní klinický výsledek po MT než pacienti bez AT ( $p = 0.03$ , Tabulka 6, Obrázek 1).

Obrázek 1. Distribuce mRS



mRS = modified Rankin Scale

Tabulka 6. Výsledky mechanické trombektomie u pacientů s a bez antikoagulace

	Bez AK	S AK	<i>p</i>
„Onset to recanalization“ interval (průměr ± SD)	240 ± 98	225 ± 73	0,006
Recanalizace (TICI ≥ 2b) (n, %)	492 (80 %)	70 (80 %)	1,000
Kompletní rekanalizace (TICI 3) (n, %)	394 (64 %)	57 (65 %)	1,000
ICH (n, %)	178 (29 %)	30 (34 %)	0,318
SICH (n, %)	31 (5 %)	8 (9 %)	0,136
Medián 3M mRS	3	5	1,000
3M mRS ≤ 2 (n, %)	301 (49 %)	32 (36 %)	0,03
7D Mortalita (n, %)	55 (9 %)	11 (13 %)	1,000
3M Mortalita (n, %)	166 (27 %)	31 (35 %)	0,127

AK = antikoagulace, ICH = intracerebrální hemoragie, SICH = symptomatická intracerebrální hemoragie, mRS = modified Rankin Scale, SD = standard deviation, TICI = Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale, 3M = tříměsíční, 7D = sedmidenní

Pacienti s AT se špatným výsledkem po MT měli častěji FS (69 % vs. 93 %,  $p=0,005$ ), vyšší NIHSS (13,5 vs. 17,  $p=0,004$ ) a vyšší výskyt SICH (0 vs. 14,5 %  $p=0,047$ ) (Tabulka 7).

Tabulka 7. Srovnání pacientů na antikoagulační terapii s dobrým a špatným klinickým výsledkem v tříměsíčním odstupu od mechanické trombektomie

	mRS 0-2	mRS 3-6	<i>p</i>
N	32 (36 %)	56 (64 %)	-
Věk (roky, průměr ± SD)	69,5 ± 14,3	74,4 ± 9,9	0,116
FS (n, %)	22 (69 %)	52 (93 %)	0,005
ICHS (n, %)	15 (47 %)	31 (55 %)	0,509
DM (n, %)	11 (34 %)	21 (38 %)	0,821
Hypertenze (n, %)	26 (81 %)	53 (95 %)	0,067
Vstupní NIHSS (medián)	13,5	17,0	0,004
Okluze AB (n, %)	2 (6 %)	10 (18 %)	0,198
TICI 3 (n, %)	24 (75 %)	33 (59 %)	0,166
SICH (n, %)	0 (0)	8 (14 %)	0,047
„Onset to recanalization“ interval (min, průměr ± SD, medián)	229 ± 79, 218	225 ± 70, 240	0,746

FS = fibrilace síní, AB = arteria basilaris, DM = diabetes mellitus, mRS = modified Rankin Scale, TICI = Thrombolysis in Cerebral Infarction scale, SD = standardní odchylka, SICH = symptomatická intracerebrální hemoragie



Padesát (57 %) pacientů užívalo warfarin, 15 (17 %) užívalo DOAC a zbývajících 22 (26 %) bylo na terapeutické dávce nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Žádný významný rozdíl nebyl zjištěn v míře rekanalizace, 90denním klinickém výsledku a výskytu SICH u jednotlivých typů AT (Tabulka 8).

Tabulka 8. Srovnání výsledků dle druhu antikoagulační terapie

	Warfarin	DOAC	LMWH	<i>p</i>
N (%)	50 (57 %)	15 (17 %)	22 (26 %)	0,253
Věk (roky, průměr ± SD)	76 ± 11	77 ± 6	74 ± 15	0,328
„Onset to recanalization“ (průměr ± SD)	217.5 ± 69.4	180 ± 68.8	240 ± 78.2	0,114
Rekanalizace (TICI ≥ 2b) (n, %)	41 (82 %)	11 (73 %)	17 (80 %)	0,691
Kompletní rekanalizace (TICI 3) (n, %)	31 (62 %)	10 (67 %)	15 (68 %)	0,950
ICH (n, %)	18 (36 %)	6 (40 %)	6 (27 %)	0,630
SICH (n, %)	6 (12 %)	0	2 (9 %)	0,514
3M mRS ≤ 2 (n, %)	18 (36 %)	7 (47 %)	7 (32 %)	0,781
7D Mortalita (n, %)	4 (8 %)	2 (13 %)	5 (21 %)	1,000
3M Mortalita (n, %)	19 (38 %)	4 (27 %)	7 (32 %)	0,858

ICH = intracerebrální hemoragie, SICH = symptomatická intracerebrální hemoragie,  
mRS = modified Rankin Scale, SD = standard deviation, TICI = Thrombolysis in  
Cerebral Infarction Scale, 3M = tříměsíční, 7D = sedmidenní

V souhrnné analýze nebyly zjištěny žádné rozdíly v klinickém výsledku a výskytu SICH u pacientů léčených warfarinem s (INR)  $<1,7$  a  $\geq 1,7$  (Tabulka 9).

Tabulka 9. Mechanická trombektoime u pacientů na Warfarinu

	INR >1,7	INR ≤1,7	<i>p</i>
N (%)	21 (41 %)	29 (59 %)	1,000
Věk (roky, průměr ± SD)	71.6 ± 13.7	75.2 ± 7.1	0,594
Rekanalizace (TICI ≥ 2b) (n, %)	15 (71 %)	25 (86 %)	0,391
Kompletní rekanalizace (TICI 3) (n, %)	12 (59 %)	18 (63 %)	1,000
ICH (n, %)	10 (46 %)	9 (30 %)	0,372
SICH (n, %)	4 (18 %)	2 (7 %)	0,388
3MmRS ≤ 2 (n, %)	6 (27 %)	13 (44 %)	0,248
7D Mortalita (n, %)	2 (10 %)	2 (7 %)	1,000
3M Mortalita (n, %)	7 (32 %)	12 (41 %)	0,565

ICH = intracerebrální hemoragie, SICH = symptomatická intracerebrální hemoragie,  
mRS = modified Rankin Scale, SD = standard deviation, TICI = Thrombolysis in  
Cerebral Infarction Scale, 3M = tříměsíční, 7D = sedmidenní

Multivariační logistická regresní analýza neukázala věk, hypertenzi, diabetes mellitus (DM), ICHS, vstupní NIHSS, rekanalizaci a úplnou rekanalizaci jako prediktory SICH u pacientů s AT (Tabulka 10).

Tabulka 10. Multivariační logistická regresní analýza pro predikci symptomatické intrakraniální hemoragie po mechanické trombektomii u antikoagulovaných pacientů

Proměnná	<i>p</i>	95 % CI
Věk	0,781	0,944-1,079
Vstupní NIHSS	0,179	0,819-1,038
DM	0,944	0,235-4,739
ICHS	0,893	0,211-3,871
„Onset to recanalization“ interval	0,994	0,990-1,010
Kompletní rekanalizace (TICI 3)	0,529	0,323-9,007
arteriální hypertenze	0,999	N/A

CI = confidence interval, MT = Mechanická trombektomie, NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, SICH = symptomatická intracerebrální hemoragie, TICI = Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale, DM = diabetes mellitus, ICHS = ischemická choroba srdeční

### 3.3. Diskuze

ICMP není u pacientů užívajících AT, zejména za přítomnosti FS, vzácná. Velké randomizované klinické studie prokázaly riziko výskytu iCMP přibližně 1 % - 1,4 % / rok u warfarinu a přibližně 0,9 % - 1,34 % / rok u DOAC [64-66]. Li et al. referovali riziko iCMP mezi 2,6 % - 5,0 % / rok u pacientů užívajících warfarin, což záviselo na čase v terapeutickém rozmezí [67]. Sjögren et al. nedávno referovali riziko iCMP 1,03 % / rok u pacientů léčených warfarinem a 1,04 % / rok u pacientů užívajících DOAC [68].

Výsledky naší studie ukázaly, že MT může být bezpečná a relativně účinná i u pacientů užívajících AT. Vyšší podíl špatného devadesátidenního klinického výsledku a vyšší tříměsíční úmrtnost (35 %) v této studii může být spojena s vyšším výskytem FS, vyšším vstupním NIHSS a vyššími hodnotami SICH po MT u těchto pacientů (Tabulka 7). Přítomnost FS je obvykle spojena se špatným výsledkem a vyšší úmrtností po infarktu myokardu [125].

Dosud jsou k dispozici jen velmi omezené údaje, pokud jde o MT prováděné při akutní iCMP u pacientů léčených antikoagulanciemi, avšak v některých centrech se u některých pacientů MT provádí. Benavente et al. retrospektivně analyzovali 30 pacientů léčených MT při antikoagulační léčbě warfarinem [71]. Dobrý výsledek byl přítomen u 46,7 % pacientů, tříměsíční mortalita byla 6,7 % v analyzované skupině a SICH byl detekován v 16,7 % případů [71].

Pacienti užívající AT mají obecně vyšší riziko ICH, a proto výskyt SICH po MT u našich pacientů s AT (9 %) překročil počet referovaných z předchozích pozitivních randomizovaných studií (4,4 %) [41], avšak rozdíl v počtu SICH mezi pacienty s AT a bez AT nebyl v naší studii statisticky významný (Tabulka 6). Nízký výskyt SICH byl pozorován u podskupiny pacientů na DOAC (Tabulka 8), což může odpovídat známému

lepšimu bezpečnostnímu profilu DOAC s nižším výskytem ICH v porovnání s warfarinem [126]. Navíc bylo nedávno schváleno specifické antidotum k okamžitému zvrácení antikoagulačního účinku dabigatranu [127] a může tak být zvaženo jeho použití před MT u pacientů s vysokým rizikem krvácivých komplikací [128].

Je zajímavé, že nebyl zjištěn žádný rozdíl ve výskytu ICH, SICH a úmrtnosti mezi podskupinami pacientů užívajících warfarin podle vstupního INR (Tabulka 9), i když Benavente et al. referují významně vyšší mortalitu u pacientů se vstupním INR  $\geq 1,7$  [71]. V naší studii jsme nezaznamenali žádný rozdíl v míře rekanalizace mezi oběma skupinami. Navíc překvapivě nebyl žádný z analyzovaných základních klinických a rekanalizačních parametrů zjištěn jako prediktor SICH po MT včetně hodnoty INR (Tabulka 10).

Naše studie má svá omezení. Byla provedena retrospektivní dvoucentrová studie s relativně malým počtem pacientů, avšak riziko iCMP je obecně nízké u pacientů s AT a dosud jsou k dispozici jen velmi omezené údaje o MT u těchto pacientů. Ačkoliv jsme analyzovali retrospektivní kohortu pacientů za sedm let, všichni pacienti byli léčeni stent-retrievery a byli zařazováni k léčbě podle stejných kritérií během celého analyzovaného období (viz Metodika).



## **4. Studie 2 – Mechanická trombektomie a vliv krevního tlaku v prvních 24**

### **hodinách na klinický výsledek**

#### **4.1. Klinická sestava a metodika**

Do této retrospektivní bicentrické studie byli zařazeni neselektovaní pacienti, kteří byli léčeni MT v letech 2010 až 2016 v obou centrech. U všech pacientů byla zjištěna symptomatická okluze mozkové arterie na CTA nebo MRA. MT se provádí v případě okluze ACM (segment M1 nebo M2) nebo distální části ACI nebo v případě okluze AB. V případě arteriální okluze v přední cirkulaci byla MT zahájena během prvních šesti hodin po nástupu CMP. V případě AB se MT prováděla během prvních 24 hodin po nástupu CMP. Velikost hypodenzních změn odpovídající akutní CMP většímu než 2/3 povodí ACM přítomného na vstupním CT u pacientů s iCMP v přední cirkulaci byla vylučujícím kritériem pro MT. Předchozí těžká invalidita a známá malignita byly klinickým vylučujícím kritériem pro MT. Pacienti s tzv. "Wake-up" CMP v přední cirkulaci byli léčeni MT, pokud nebyla přítomna hypodenzní oblast odpovídající akutní CMP na CT, nebo nebyla přítomna hypersignální oblast odpovídající akutní CMP na vstupní MRI v sekvenci FLAIR. Klinický stav byl hodnocen dle stupnice NIHSS neurologem. U pacientů s CMP v přední cirkulaci byla IVT podána během prvních 4,5 hodin od počátku CMP před MT, pokud nebyla kontraindikována. U pacientů s okluzí AB byla IVT provedena během prvních 24 hodin od počátku CMP. MT byla provedena za použití stent-retrieverů (Solitaire<sup>®</sup>, Catch Device<sup>®</sup>, Trevo<sup>®</sup> a pRESET<sup>®</sup>). Dosažený rekanalizační stav byl hodnocen na škále TICI na konečném angiogramu [124].

U všech pacientů byl výskyt ICH hodnocen na kontrolní CT nebo MRI po 24 hodinách. SICH byla definována jako lokální vzdálený parenchymální hematom (typ 2) nebo subarachnoidální krvácení spojené s alespoň čtyřbodovým zvýšením skóre NIHSS nebo vedoucí k úmrtí [14].

Neurologický deficit byl hodnocen pomocí NIHSS po 24 hodinách a klinický výsledek po třech měsících s použitím mRS. Skóre 0-2 bylo považováno za dobrý klinický výsledek. Hodnocení mRS bylo provedeno zkušenými neurology a většinou během plánovaných ambulantních návštěv. U některých pacientů bylo vyhodnocování prováděno cestou telefonního rozhovoru s příbuznými pacienta.

Hodnoty TK u pacientů během prvních 24 hodin po MT byly shromážděny ve formě hodnot STK a DTK každou hodinu během hospitalizace na jednotce intenzivní péče (JIP) po provedení MT. Léčba zvýšených hodnot TK a cílové hodnoty TK závisely na rozhodnutí lékaře a klinickém stavu jednotlivých pacientů. V případě dříve provedeného IVT byla hodnota TK 185/110 mmHg respektována jako maximální horní hranice [11,129]. IV podávaný urapidil (Ebrantil<sup>®</sup>, Takeda GmbH, Singen, Německo) byl první volbou pro léčbu TK u většiny pacientů ve formě opakovaných injekcí nebo infúze. Pro analýzu byli pacienti rozděleni do dvou skupin podle přítomnosti / nepřítomnosti dobrého výsledku a porovnání v hodnotách STK a DTK. Následně byly analyzovány podskupiny pacientů s mediánem STK <140 mm Hg a  $\geq 140$  mm Hg.

Studijní protokol byl v souladu s Helsinskou deklarací (1975) a byl schválen Etickou komisí našich nemocnic.

Pro vyhodnocení STK a DTK byla použita univariantní a multivariační logistická regresní analýza jako možný prediktor dobrého tříměsíčního klinického výsledku. Multivariační regresní model byl upraven pro následující možné poruchy: věk, arteriální hypertenzi, DM, FS, vstupní NIHSS, IVT, glykémie, čas rekanalizace a SICH.

Pro statistickou analýzu byl použit software SPSS (verze 22.0; SPSS, Chicago, Illinois). Fisherův test a test Kruskal-Wallis byly použity pro neparametrické proměnné. Normální rozložení dat byla testována za použití Shapiro-Wilkova testu. Pro

identifikaci možných prediktorů ICH, SICH a dobrého klinického výsledku byla použita multivariační logistická regresní analýza. Všechny testy používaly hodnotu  $\alpha = 0,05$  pro posouzení významnosti.

## 4.2.Výsledky

Celkem 703 pacientů bylo léčeno v průběhu sledovaného období (roky 2010–2016) MT pomocí stent-retrieveru ve dvou centrech. U 690 pacientů (350 mužů, průměrný věk  $71 \pm 13$  let) byly shromážděny hodnoty TK během prvních 24 hodin po MT. Demografické a základní charakteristiky analyzovaných pacientů jsou uvedeny v Tabulce 11.

Tabulka 11. Demografické a základní charakteristiky pacientů

Parametry	Všichni	mRS 0-2	mRS 3-6	<i>p</i>
N (muži, %)	690 (352, 51 %)	332 (176, 53 %)	358 (174, 49 %)	0,247
Věk (roky, průměr ± SD)	71 ± 13	67 ± 13	72 ± 12	<0,0001
Vstupní NIHSS-medián (rozsah)	17 (1-42)	15 (1-36)	18 (1-42)	<0,0001
Art. hypertenze (n, %)	525 (76 %)	229 (69 %)	296 (83 %)	<0,0001
DM (n, %)	188 (27 %)	71 (21 %)	117 (33 %)	0,001
ICHS (n, %)	191 (28 %)	80 (24 %)	111 (31 %)	0,043
HLP (n, %)	297 (43 %)	140 (42 %)	157 (44 %)	0,655
FS (n, %)	299 (43 %)	130 (39 %)	168 (47 %)	0,039
Okluze ACM (n, %)	567 (82 %)	285 (86 %)	282 (79 %)	0,015
Okluze ACI (n, %)	160 (23 %)	70 (21 %)	90 (25 %)	0,207
Okluze AB (n, %)	84 (12 %)	32 (10 %)	52 (15 %)	0,05
IVT (n, %)	519 (75 %)	272 (82 %)	247 (69 %)	<0,0001

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, DM = Diabetes Mellitus, ICHS = Ischemická choroba srdeční, HLP = Hyperlipidemie, FS = Fibrilace síní, ACM = Arteria cerebri media, ACI = Arteria carotis interna, AB = Arteria basilaris, IVT = intravenózní trombolýza

Rekanalizace (TICI 2b-3) byla dosažena u 551 (79,9 %) pacientů a úplná rekanalizace (TICI 3) u 444 (64,3 %) pacientů. Dobrý tříměsíční klinický výsledek (mRS 0–2) byl přítomen u 331 (48 %) pacientů a 186 (27 %) pacientů zemřelo do třech měsíců. ICH po MT bylo pozorováno u 200 (29 %) a SICH u 35 (5 %) pacientů (Tabulka 12).

Tabulka 12. Výsledky mechanické trombektomie a porovnání pacientů dle hodnot systolického tlaku krve < 140 mm Hg a ≥ 140 mm Hg v průběhu prvních 24 hodin po výkonu

Parameter	Všichni	STK med < 140 mm Hg	STK med ≥ 140 mm Hg	<i>p</i>
Rekanalizační čas (min, průměr ± SD)	240 ± 95	240 ± 80	240 ± 110	0,271
Rekanalizace (TICI ≥ 2b, n, %)	551 (79,9 %)	305 (81,1 %)	246 (78,3 %)	0,366
Kompletní rekanalizace (TICI3, n, %)	444 (64,3 %)	249 (66,2 %)	195 (62,1 %)	0,260
ICH (n, %)	199 (29 %)	103 (27,4 %)	96 (30,6 %)	0,359
SICH (n, %)	35 (5 %)	19 (5,1 %)	16 (5,1 %)	0,980
Medián 3M mRS	3	2	4	0,0002
3M mRS ≤ 2 (n, %)	332 (48 %)	202 (53,7 %)	130 (41,4 %)	0,001
7D mortalita (n, %)	58 (8 %)	29 (7,7 %)	29 (9,2 %)	0,473
3M mortalita (n, %)	189 (27 %)	88 (23,4 %)	101(32,2 %)	0,010

ICH = intracerebrální hemoragie, SICH = symptomatická intracerebrální hemoragie, mRS = modified Rankin Scale, SD = standardní odchylka, TICI = Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale, 3M = tříměsíční, 7D = sedmidenní

Pacienti s dobrým klinickým výsledkem měli signifikantně nižší medián STK a medián maximálního zaznamenaného STK ve srovnání s pacienty se špatným klinickým výsledkem (131 vs. 140 mmHg,  $p < 0,0001$ ; 160 vs. 170 mmHg,  $p < 0,0001$ ; tabulka 13).



Tabulka 13. Porovnání krevního tlaku pacientů s dobrým a špatným klinickým výsledkem v závislosti na stupni rekanalizace

Pacienti		Všichni			TICI 3			TICI $\geq$ 2b			TICI<2b		
		mRS 0-2	mRS 3-6	<i>p</i>	mRS 0-2	mRS 3-6	<i>p</i>	mRS 0-2	mRS 3-6	<i>p</i>	mRS 0-2	mRS 3-6	<i>p</i>
N		332	358		249	195		301	250		31	108	
STK (mm Hg)	Průměr ± SD	133 ± 15	139 ± 16	<0,0001	132 ± 15	137 ± 15	0,0004	132 ± 15	138 ± 15	<0,0001	135 ± 14	139 ± 18	0,138
	Medián	131	140		130	139		131	140		135	140	
	25. percentil	120	128		120	128		120	128		122	130	
	75. percentil	144	150		143	150		143	150		148	152	
DTK (mm Hg)	Průměr ± SD	69 ± 9	70 ± 10	0,094	68 ± 9	69 ± 9	0,599	68 ± 9	69 ± 10	0,201	73 ± 9	71 ± 10	0,572
	Medián	70	70		69	70		69	70		71	70	
	25. percentil	60	63		60	62		60	62		67	64	
	75. percentil	75	76		74	73		74	75		78	80	
Max.STK (mm Hg)	Průměr ± SD	161 ± 22	172 ± 24	<0,0001	161 ± 22	171 ± 23	<0,0001	161 ± 22	171 ± 23	<0,0001	164 ± 23	174 ± 25	0,032
	Medián	160	170		160	170		160	170		160	177	
	25. percentil	147	155		145	155		147	155		147	160	
	75. percentil	175	188		175	185		175	185		180	190	
Max.DTK (mm Hg)	Průměr ± SD	90 ± 15	93 ± 15	0,002	89 ± 13	93 ± 15	0,015	90 ± 14	93 ± 15	0,008	95 ± 22	94 ± 15	0,628
	Medián	90	90		90	90		90	90		90	90	
	25. percentil	80	85		80	84		80	82		84	85	
	75. percentil	98	100		96	100		96	100		100	101	

STK = systolický tlak krve, DTK = diastolický tlak krve, Max. = maximální, mRS = modified Rankin Scale, TICI = Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale

V podskupině pacientů s dosaženou rekanalizací (TICI 2b-3) a s úplnou rekanalizací (TICI 3) měli pacienti s dobrým výsledkem opět nižší medián STK (131 vs. 140 mm Hg,  $p < 0,0001$ ; 130 vs. 139 mm Hg,  $p = 0,004$ , Tabulka 14). Pacienti s dobrým výsledkem byli také významně mladší a častěji léčeni IVT, měli nižší vstupní NIHSS, méně často arteriální hypertenzi, FS a DM (Tabulka 12).

V analýze podskupin měli pacienti s mediánem STK  $< 140$  mm Hg podstatně lepší klinický výsledek a nižší tříměsíční mortalitu (Tabulka 12), zatímco u obou analyzovaných podskupin nebyl zjištěn významný rozdíl v době rekanalizace a četnosti dosažené rekanalizace. Podobně se počet ICH a SICH nelišil mezi pacienty s mediánem STK  $< 140$  mm Hg a  $\geq 140$  mm Hg (27,4 % vs. 30,6 %,  $p = 0,980$ ) (Tabulka 12).

Pacienti se SICH měli podobný medián STK a DTK během prvních 24 hodin po MT ve srovnání s pacienty bez SICH (Tabulka 14).

Tabulka 14. Srovnání pacientů bez a s přítomným SICH po mechanické trombektomii

Parametr	Pacienti se SICH	Pacienti bez SICH	<i>p</i>
N (muži, %)	35 (20,57)	649 (327, 50)	0,436
Věk (roky, průměr ± SD)	72,0 ± 8,7	71,0 ± 12,6	0,264
Vstupní NIHSS (medián, rozsah)	18 (5-42)	16 (2-36)	0,095
IVT (n, %)	24 (68,6 %)	492 (75,8 %)	0,333
STK (medián, rozsah)	130 (100-164)	135 (60-180)	0,813
DTK (medián, rozsah)	69 (46-86)	70 (40-102)	0,590
Maximální STK (medián, rozsah)	175 (135-230)	165 (130-250)	0,029
Maximální DTK (medián, rozsah)	90 (72-118)	90 (56-198)	0,862

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, STK = systolický tlak krve, DTK diastolický tlak krve, SD = standard deviation, SICH = symptomatická intracebrální hemoragie, ICH = intracerebrální hemoragie, IVT = intravenózní trombolýza

Univariantní logistická regresní analýza ukázala medián STK ( $p = 0,0001$ , OR: 0,976, 95 % CI: 0,966-0,0986), medián maximální hodnoty STK ( $p = 0,0001$ , OR: 0,979, 95 % CI: 0,972-0,986) a medián maximální hodnoty DTK ( $p = 0,008$ , OR: 0,986, 95 % CI: 0,976-0,996) jako nezávislé prediktory dobrého klinického výsledku po MT (Tabulka 15). Podobné výsledky byly prokázány i v podskupině pacientů s dosaženou rekanalizací (TICI 2b-3) a s úplnou rekanalizací (Tabulka 15).

Tabulka 15. Univariantní logistická regresní analýza pro identifikaci nezávislých prediktorů dobrého tříměsíčního klinického výsledku; analyzovány skupiny-všichni pacienti, pacienti s rekanalizací TIC1 2b-3 a s kompletní rekanalizací (TIC1 3).

Proměnné	Všichni pacienti			TIC1 2b-3			TIC1 3		
	<i>p</i>	OR	95 % CI	<i>p</i>	OR	95 % CI	<i>p</i>	OR	95 % CI
Věk	<0,0001	0,968	0,956-0,981	<0,0001	0,968	0,954-0,983	0,0004	0,971	0,955-0,987
NIHSS	<0,0001	0,897	0,873-0,921	<0,0001	0,895	0,869-0,922	<0,0001	0,892	0,864-0,921
DM	0,001	0,560	0,398-0,790	0,0004	0,511	0,352-0,741	0,0003	0,465	0,308-0,702
Hypertense	<0,0001	0,466	0,325-0,667	0,003	0,534	0,354-0,805	0,009	0,540	0,340-0,857
FS	0,040	0,728	0,538-0,985	0,113	0,761	0,542-1,067	0,183	0,774	0,530-1,129
IVT	0,0001	2,037	1,424-2,915	0,002	1,893	1,264-2,834	0,001	2,129	1,361-3,332
Čas rekanalizace	<0,0001	0,995	0,993-0,997	<0,0001	0,995	0,993-0,998	0,0001	0,995	0,993-0,998
SICH	0,0005	0,028	0,004-0,208	0,0004	0,026	0,004-0,195	0,001	0,030	0,004-0,224
Medián STK	<0,0001	0,976	0,966-0,986	<0,0001	0,975	0,964-0,986	0,0004	0,977	0,965-0,990
Medián max. STK	<0,0001	0,979	0,972-0,986	<0,0001	0,979	0,971-0,987	<0,0001	0,980	0,971-0,988
Medián DTK	0,097	0,987	0,971-1,002	0,195	0,988	0,970-1,006	0,815	0,998	0,977-1,018
Medián max. DTK	0,008	0,986	0,976-0,996	0,010	0,984	0,972-0,996	0,012	0,983	0,970-0,996

CI = Confidenční interval, DTK = Diastolický tlak krve, max. = Maximalní, MT = Mechanická trombektomie, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, OR = Odds ratio, STK= Systolický tlak krve, SICH = Symptomatická intracerebrální hemoragie, TIC1 = Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale, DM = Diabetes mellitus, FS = Fibrilace síní

Multivariační regresní model ukázal medián DTK ( $p=0.024$ , OR: 0.977, 95 % CI: 0.957-0.997) jako prediktor pouze dobrého tříměsíčního klinického výsledku (Tabulka 16). V analýze podskupin byl medián maximální hodnoty STK ( $p=0,038$ , OR: 0,990, 95 % CI: 0,981-0,999) prokázán jako prediktor u pacientů s dosaženou rekanalizací (TICI 2b-3) a medián maximální hodnoty DTK ( $p = 0,046$ , OR: 0,984, 95 % CI: 0,969-1,000) u pacientů s kompletní rekanalizací (Tabulka 16).

Tabulka 16. Signifikantní prediktory dobrého tříměsíčního klinického výsledku v multivaričním logistickém regresním modelu adjustovaném na věk, vstupní NIHSS, arteriální hypertenzi, diabetes mellitus, fibrilaci síní, IVT, vstupní glykémii, čas rekanalizace, SICH, medián STK a DTK, medián maximální hodnoty STK a medián maximální hodnoty DTK.

Proměnné	Všichni			TICI 2b-3			TICI 3		
	<i>p</i>	OR	95 % CI	<i>p</i>	OR	95 % CI	<i>p</i>	OR	95 % CI
Věk	<0,0001	0,959	0,942-0,976	0,001	0,970	0,952-0,988	0,002	0,967	0,947-0,987
Vstupní NIHSS	<0,0001	0,898	0,870-0,927	<0,0001	0,900	0,871-0,931	<0,0001	0,891	0,859-0,925
Vstupní glykémie	0,0001	0,839	0,767-0,918	0,001	0,861	0,785-0,944	0,0004	0,828	0,745-0,919
IVT	0,003	1,985	1,255-3,140	0,015	1,811	1,122-2,923	0,005	2,137	1,250-3,653
Rekanalizační čas	<0,0001	0,995	0,993-0,997	0,0001	0,995	0,992-0,997	0,0001	0,994	0,991-0,997
SICH	0,0005	0,055	0,007-0,425	0,010	0,066	0,008-0,522	0,004	0,049	0,006-0,385
Medián max. STK	NS			0,038	0,990	0,981-0,999	NS		
Medián DTK	0,024	0,977	0,957-0,997	NS			NS		
Medián max. DTK	NS			NS			0,046	0,984	0,969-1,000

CI = Confidenční interval, DTK = Diastolický tlak krve, STK = Systolický tlak krve, IVT = intravenózní trombolýza, MT = Mechanická trombektomie, max. = Maximalní, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, NS = nesignifikantní, OR = Odds ratio, SICH = Symptomatická intracerebrální hemoragie, TICI = Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale

### 4.3. Diskuze

Výsledky naší studie ukázaly, že pacienti s akutní CMP, kteří dosáhli dobrého tříměsíčního klinického výsledku po MT, měli významně nižší hodnoty STK během prvních 24 hodin po rekanalizační intervenci. Pacienti s mediánem STK < 140 mm Hg měli významně lepší klinický výsledek a nižší tříměsíční mortalitu. Hodnoty STK a DTK po MT byly shledány jako nezávislé prediktory dobrého výsledku a naše výsledky tak podporují dříve publikovaná data z nedávných studií [81-83]. Navíc byla v nedávné době referována také souvislost mezi vyššími hodnotami STK a nižší pravděpodobností tříměsíčního příznivého funkčního výsledku a vyššího konečného objemu mozkové ischemie po MT [84].

Navzdory omezeným důkazům o hodnotách TK během a po léčbě MT mohou naše zjištění podpořit důležitost hodnot TK v péči o pacienta po MT. Jasná a spolehlivá doporučení pro léčbu TK u pacientů s akutní CMP, kteří podstoupili MT, dosud nebyla zavedena a většina center nemá standardizovaný protokol pro léčbu TK po MT [12,43,88,89]. Naše zjištění tak mohou přispět k rozsáhlejší diskusi o optimální léčbě TK po MT. Nedávný průzkum mezi americkými centry ukázal, že většina lékařů měla tendenci snižovat TK po úspěšné rekanalizaci a udržovat vyšší hodnoty TK u pacientů po neúspěšné rekanalizaci [89].

V podskupině našich pacientů bez rekanalizace (TICI <2b) nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v hodnotách STK u pacientů s dobrým a špatným klinickým výsledkem (Tabulka 13). Tato zjištění jsou v rozporu s obecně uznávaným paradigmatem, že vyšší TK udržuje kolaterální perfuzi v případě perzistující cerebrální arteriální okluze. Naše výsledky podporují dříve popsanou asociaci mezi zvýšenými hladinami STK a DTK u nerekanalizovaných pacientů a vyšší pravděpodobností tříměsíční mortality a špatného výsledku [82]. Pacienty s rekanalizačním stupněm TICI



2b a 2c jsme neanalyzovali jednotlivě, a proto jsme nebyli schopni zhodnotit, zda pacienti s neúplnou rekanalizací potřebují pro udržení kolaterální perfúze skutečně vyšší hodnoty TK. Navíc, multivariační regresní model ukázal medián maximální STK jako významný prediktor dobrého výsledku u pacientů s dosaženou rekanalizací (TICI 2b-3), ale toto již neplatilo pro medián STK. Navíc u pacientů s úplnou rekanalizací (TICI 3) multivariační model neprokázal žádnou z hodnot TK jako prediktor dobrého výsledku (Tabulka 16). To lze vysvětlit dříve publikovaným zjištěním, že variabilita TK s vyššími maximy STK, která souvisí s podporou a udržováním kolaterální perfúze u pacientů s neúplnou rekanalizací (TICI 2b-c), je silně spojena se špatným výsledkem [81, 130, 131]. Lze také spekulovat, že dříve zjištěný výrazný pokles STK během prvních osmi až 12 hodin po úspěšné rekanalizaci může mít potenciální vliv [132].

U pacientů s kompletní rekanalizací (TICI3) vykazoval multivariační regresní model jako významný prediktor pro dobrý výsledek medián maximálního DTK (Tabulka 16). Můžeme předpokládat, že DTK nemusí podporovat mozkovou kolaterální perfuzi v případě arteriální okluze, ale může být s větší pravděpodobností spojen s dalšími přidruženými nemocemi přítomnými již před iktem a léčbou (špatně kontrolovaná arteriální hypertenze, DM, FS, ICHS, selhání ledvin), které jsou samy o sobě nezávislými prediktory horšího výsledku po MT [133,134].

Nenalezli jsme žádnou souvislost mezi výskytem SICH a hodnotami TK po MT, což podporuje předchozí zjištění Goyala et al. [81], ale je v rozporu s daty Mistry EA et al. [83]. Naše výsledky ale mohou být ovlivněny nízkým počtem našich pacientů se SICH. Lze také předpokládat, že pro riziko SICH [81] mohou být důležitější hodnoty TK během intervence a bezprostředně po skončení MT. IVT může také zvýšit riziko SICH, nicméně kombinace MT s předchozí IVT u našich pacientů riziko SICH

nezvyšovala (Tabulka 14) podobně jako v pozitivních randomizovaných studiích [41] a počet SICH v naší studii (5 %) byl podobný jako v metaanalýze HERMES (4,4 %) [41].

Naše studie má limitace. Jedná se o retrospektivní analýzu. Nejistřovali jsme hodnoty TK během intervence, první hodnota TK, kterou jsme použili pro naši analýzu byl TK při přijetí pacienta na JIP po provedení MT. Nicméně nedávná post-hoc analýza studie SIESTA neprokázala žádnou souvislost mezi rozdílem v STK, DTK a průměrným arteriálním tlakem od výchozích hodnot v různých fázích trombektomie a hodnotou NIHSS po 24 hodinách po intervenci [135] Navíc nebyla zjištěna žádná souvislost mezi hodnotami TK během intervence a hodnotou mRS po třech měsících [135].

Většina našich pacientů byla léčena pro hypertenzi po MT intravenózně podávaným urapidilem, někteří pacienti byli léčeni i jinými léky. Naše studie byla specificky zaměřena na klinické výsledky a neprováděli jsme žádnou další zobrazovací analýzu pro posouzení možného vztahu mezi velikostí infarktu, penumbry a hodnotami TK.

## 5. Závěry

### 5.1. Závěr Studie 1

Mechanická trombektomie provedená u pacientů s akutní iCMP užívajících AT nebyla spojena se signifikantně vyšším počtem SICH. Pacienti na AT se špatným klinickým výsledkem po MT měli častěji FS, vyšší vstupní NIHSS a další komorbidity, kteří jsou sami silnými prediktory špatného klinického výsledku. K potvrzení našich výsledků je zapotřebí velká multicentrická prospektivní studie i s ohledem na fakt, že pacientů užívajících AT celosvětově významně přibývá.

Po zveřejnění naší studie bylo publikováno několik retrospektivních studií. Krajíčková et al. [136] došli k obdobným závěrům u skupiny pacientů, kteří užívali warfarin i DOAC. Dobrý výsledek byl přítomen u 34,6 % pacientů a tříměsíční mortalita byla 26,9 % (Tabulka 17). Následně Zapata-Wainberg et al. referovali shodné klinické i technické výsledky MT u pacientů s antikoagulací i bez antikoagulace [137].

Tabulka 17. MT u pacientů s antikoagulační terapií

	Benavente et al.	Krajíčková et al.	Černík et al.
N	30	26	88
Věk	73	75,5 ± 8	75,5 ± 11,8
NIHSS vstupní	17	15	17
antikoagulace	warfarin	warfarin, DOAC	warfarin, DOAC, LMWH
mRS 0-2 (%)	46,7	34,6	36
SICH (%)	16,7	7,7	9
3M mortalita (%)	6,7	26,9	35

N = počet, NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, SICH= symptomatická intracerebrální hemoragie, mRS= modifikovaná Rankinova škála, 3M = 3měsíční

## 5.2. Závěr Studie 2

Výsledky naší studie ukazují, že pacienti s nižšími hodnotami TK během prvních 24 hodin po MT mohou mít lepší klinický výsledek a nižší tříměsíční mortalitu. Medián STK a DKT během prvních 24 hodin po MT se nelišil u pacientů, kteří utrpěli SICH, a pacientů bez SICH po intervenci. Nebyl zjištěn rozdíl v počtu ICH a SICH mezi pacienty s mediánem STK  $<140$  mm Hg a  $\geq 140$  mm Hg. Multivariační logistická regresní analýza, po adjustaci možnými vlivy, identifikovala medián DTK jako prediktor dobrého klinického výsledku po MT a medián maximálního STK pak u pacientů s dosaženou rekanalizací.

Po uveřejnění naší práce byla publikována data z další retrospektivní analýzy, a to s obdobnými výsledky. Anadani et al. referovali asociaci vyššího STK s horším klinickým výsledkem po 3 měsících u 298 pacientů [138].

Vzhledem k absenci důkazů z klinických randomizovaných studií, chybějících spolehlivých doporučení a odlišným přístupem ke korekci TK mezi endovaskulárními centry na celém světě jsou velmi potřebné další velké multicentrické prospektivní studie.

### 5.3. Obecný závěr

I přes velmi dobré technické výsledky a stále větší dostupnost MT nedosahují všichni pacienti dobrého klinického výsledku. Existuje celá řada faktorů, které mohou mít vliv na dobrý klinický výsledek. Některé z faktorů dokonce můžeme aktivně ovlivnit, nicméně nám dosud chybí výsledky z velkých randomizovaných studií, které by přinesly dostatečně jasnou evidenci pro klinickou praxi a změnu odborných doporučení. Přesto by měla být těmto ovlivnitelným faktorům věnována náležitá pozornost, což potvrzují i výsledky disertační práce.

V rámci naší práce jsme prokázali, že pacienti s AT by neměli být paušálně vylučováni z léčby MT, neboť MT může být i u těchto vysoce rizikových pacientů efektivní a bezpečná.

Dále jsme prokázali pozitivní vliv snížení hodnot TK v prvních 24 hodinách na klinický výsledek po MT, nicméně stále nemáme k dispozici jednoznačné doporučení, na jakých hodnotách obecně TK udržovat. Bez provedení velké prospektivní studie nelze než doporučit individuální zvažování přínosu normotenze s ohledem na stav intra i extrakraniálního cévního řečiště u jednotlivých pacientů.

V rámci kongresových prezentací jsme publikovali také pilotní data týkající se další prediktorů klinického výsledku po MT: nižší hodnoty glykémie v prvních 48 hodinách po MT mohou mít pozitivní vliv na klinický výsledek po trombektomii a MT může být bezpečná a efektivní také u pacientů nad 80 let.

S ohledem na aktuální Americká doporučení pro MT lze předpokládat, že další vývoj MT bude směřovat k větší individuální selekci pacientů po standardním šestihodinovém terapeutickém okně. Dále by mělo dojít k zajištění dostupnosti MT pro

všechny indikované pacienty (odstranění ekonomických limitů, aktivnější přístup ve skupině výrazně starých ale dosud plně oběstačných pacientů, atd).

Další technický vývoj je nyní zaměřen na zdokonalení automatických systémů ke zpracování dat ze vstupních zobrazení mozku (CT, MR) s detekcí rozsahu ischemických změn a ischemické penumbry (např. automatické vyhodnocení ASPECTS nebo RAPID<sup>®</sup>) pro kvalifikované rozhodnutí o provedení MT po standardním terapeutickém okně. Další vývoj pokračuje také v oblasti technických vlastností intervenční instrumentáří, konkrétně v dosažení vyšší přesnosti a větší flexibility.

V současnosti je pozornost také zaměřena na MT u pacientů se vstupním ASPECTS <5; aktuálně probíhá randomizovaná studie TENSION (Efficacy and safety of Thrombectomy in Stroke with extended lesion and extended time window: a randomized, controlled trial), která by měla odpovědět na otázku, zda i tito pacienti by měli být léčeni MT.

## 6. Literatura

1. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP, et al. Merritt's neurology. 13th ed. Wolters Kluwer, Philadelphia 2016, ISBN 978-1-4511-9336-7
2. Šedová P, Brown RD, Zvolsky M, et al. Incidence of Hospitalized Stroke in the Czech Republic: The National Registry of Hospitalized Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26(5): 979-986. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.006.
3. Boursin P, Paternotte S, Dercy B, et al. Semantics, epidemiology and semiology of stroke. *Soins* 2018; 63(828): 24-27. doi: 10.1016/j.soin.2018.06.008.
4. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; 36(1): 1-5. doi: 10.1159/000352050.
5. Hart RG, Catanese L, Perera KS, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke* 2017; 48(4): 867-872. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414.
6. Chung JW, Park SH, Kim N, et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(4). pii: e001119. doi: 10.1161/JAHA.114.001119.
7. Dorňák T, Herzig R, Školoudík D, et al. Outcome Predictors in Acute Basilar Artery Occlusion. *Can J NeurolSci* 2014; 41: 368-374
8. Rentzos A, Karlsson JE, Lundqvist C, et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke in the posterior circulation. *Interv Neuroradiol* 2018; 24(4): 405-411. doi: 10.1177/1591019918762320.



9. Školoudík D, Šaňák D. Rekanalizační terapie akutní ischemické cévní mozkové příhody. Praha: Maxdorf, 2013. ISBN 978-80-7345-360-2.
10. Kalvach P, Mozkové ischemie a hemoragie. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-2765-3.
11. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee a the ESO Writing Committee, Guidelines for Management of Ischaemic Stroke 2008, Update 2009, Available from URL: <http://www.eso-stroke.org/eso-stroke/education/guidelines.html> (accessed 20 Feb 2019).
12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3): e46-e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
13. Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP, Doporučený postup pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2014, *CeskSlovNeurol N* 2014; 77/ 110(3): 381–385
14. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study Investigators. 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* 2008; 39(12): 3316-22. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510768.
15. IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12(8): 768-76. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70130-3.

16. Muchada M, Rodriguez-Luna D, Pagola J, et al. Impact of Time to Treatment on Tissue-Type Plasminogen Activator-Induced Recanalization in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2014; 45: 2734-2738, doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006222
17. Alexandrov AV, Molina C, Grotta JC, et al. Ultrasound-Enhanced Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170-2178, doi: 10.1056/NEJMoa041175
18. Molina C, Ribo M, Rubiera M, et al. Microbubble Administration Accelerates Clot Lysis During Continuous 2-MHz Ultrasound Monitoring in Stroke Patients Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *Stroke* 2006; 37: 425-429, doi: 10.1161/01.STR.0000199064.94588.39
19. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; 41(10): 2254-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535.
20. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999; 282(21): 2003-11.
21. Wikholm G1, Transarterial embolectomy in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24(5): 892-4.
22. Smith WS. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) trial, part I. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(6): 1177-82.

23. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39(4): 1205-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497115.
24. Bose A, Henkes H, Alfke K, et al. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(7): 1409-13. doi: 10.3174/ajnr.A1110.
25. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40(8): 2761-8. doi:10.1161/STROKEAHA.108.544957.
26. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 2010; 41(8): 1836-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.584904.
27. Liebig T, Henkes H, Reinartz J, et al. A novel self-expanding fully retrievable intracranial stent (SOLO): experience in nine procedures of stent-assisted aneurysm coil occlusion. *Neuroradiology* 2006; 48(7): 471-8.
28. Saver JL, Jahan R, Levy E, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 1241–9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1.
29. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 1231–40. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9.

30. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, et al. Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44(10): 2802-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001232.
31. Broderick JP, Palesh YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(13): 893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
32. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1213701.
33. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 914–923. doi: 10.1056/NEJMoa1212793.
34. Malik R, Kamal AK. State of endovascular therapy for acute ischaemic stroke. *J Pak Med Assoc* 2014; 64(4): 477-8.
35. Appireddy RM, Demchuk AM, Goyal M, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke. *J Clin Neurol* 2015; 11(1): 1-8. doi: 10.3988/jcn.2015.11.1.1.
36. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(1): 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
37. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(11): 1019–1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
38. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(24): 2285–2295. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.

39. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372(11): 1009–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
40. Jovin TG, Chamoro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
41. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
42. Šaňák D, Neumann J, Tomek A, et al. Doporučení pro rekanalizační léčbu akutního mozkového infarktu—verze 2016, *Cesk Slov Ne urol N* 2016; 79/112(2): 231– 234.,
43. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. for the American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020–35. doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
44. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. for the DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706442>.
45. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. for the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973

46. Sallustio F, Koch G, Motta C, et al. Efficacy and Safety of Mechanical Thrombectomy in Older Adults with Acute Ischemic Stroke. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65(8): 1816-1820. doi: 10.1111/jgs.14909.
47. Kurre W, Aguilar-Pérez M, Niehaus L, et al. Predictors of outcome after mechanical thrombectomy for anterior circulation large vessel occlusion in patients aged  $\geq 80$  years. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36(5-6): 430-6. doi: 10.1159/000356186.
48. Černík D, Šanáč D, Cihlár F, et al. Abstract TP45: Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Patients Over 80 Years in a Real Clinical Practice: Give All a Chance? *Stroke* 2019; 50: ATP45, doi: 10.1161/str.50.suppl\_1.TP45
49. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009; 40(4): 1082-90. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540781.
50. Wallentin M. Sex differences in post-stroke aphasia rates are caused by age. A meta-analysis and database query. *PLoS One* 2018; 13(12): e0209571. doi: 10.1371/journal.pone.0209571.
51. Ong CT, Wong YS, Sung SF, et al. Sex-related differences in the risk factors for in-hospital mortality and outcomes of ischemic stroke patients in rural areas of Taiwan. *PLoS One* 2017; 12(9): e0185361. doi: 10.1371/journal.pone.0185361.
52. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1581-7.
53. Grech R, Galvin PL, Power S, et al. Outcome prediction in acute stroke patients considered for endovascular treatment: a novel tool. *Interv Neuroradiol* 2014; 20(3): 312-24. doi: 10.15274/NRJ-2014-10029.

54. Tan IY, Demchuk AM, Hopyan J, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *Am J Neuroradiol.* 2009; 30(3): 525–531. doi: 10.3174/ajnr.A1408.
55. Renú A, Laredo C, Montejo C, et al. Greater infarct growth limiting effect of mechanical thrombectomy in stroke patients with poor collaterals. *J Neurointerv Surg* 2019: neurintsurg 2018-014668. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014668. [Epub ahead of print]
56. Volný O., Mikulík R. Kolaterální cirkulace mozku-potenciální cíl terapie mozkových infarktů. *Cesk Slov Neurol N*, 2013, roč. 76, č. 3, s. 307-314. ISSN 1210-7859.
57. Beretta S, Versace A, Carone D, et al. Cerebral collateral therapeutics in acute ischemic stroke: A randomized preclinical trial of four modulation strategies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37(10): 3344-3354. doi: 10.1177/0271678X16688705.
58. Cuccione E, Padovano G, Versace A, et al. Cerebral collateral circulation in experimental ischemic stroke. *Exp Transl Stroke Med* 2016; 8(1): 2. doi:10.1186/s13231-016-0015-0
59. Jung S, Wiest R, Gralla J, et al. Relevance of the cerebral collateral circulation in ischaemic stroke: time is brain, but collaterals set the pace. *Swiss Med Wkly* 2017; 147: w14538. doi: 10.4414/smw.2017.14538.
60. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000; 355(9216): 1670-4

61. Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, et al. Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT perfusion in early stroke visualization and assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(10): 1975-80.
62. Olive-Gadea M, Martins N, Boned Set al. Baseline ASPECTS and e-ASPECTS Correlation with Infarct Volume and Functional Outcome in Patients Undergoing Mechanical Thrombectomy. *J Neuroimaging* 2019; 29(2): 198-202. doi: 10.1111/jon.12564
63. Goebel J, Stenzel E, Guberina N, et al. Automated ASPECT rating: comparison between the Frontier ASPECT Score software and the Brainomix software. *Neuroradiology* 2018; 60(12): 1267-1272. doi: 10.1007/s00234-018-2098-x.
64. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
65. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
66. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
67. Li W-H, Huang D, Chiang C-E, et al. Efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in Chinese patients with atrial fibrillation: the Hong Kong Atrial Fibrillation Project. *Clin Cardiol* 2017; 40: 222–229. doi.org/10.1002/clc.22649
68. Sjögren V, Byström B, Renlund H, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants are non-inferior for stroke prevention but cause fewer major bleedings than well-



- managed warfarin: A retrospective register study. PLoS ONE 2017, 12(7): e0181000. doi.org/10.1371/journal.pone.0181000
69. Šaňák D, Jakubíček S, Černík D, et al. Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke after a Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab: A Real-World Clinical Experience. J Stroke Cerebrovasc Dis 2018; 27(9): 2479-2483. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.004.
70. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. Int J Stroke 2017; 12(1): 9-12. doi: 10.1177/1747493016669849.
71. Benavente L, Larrosa D, García-Cabo C, et al. Safety and Efficacy of Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke of Anticoagulated Patients-A Prospective Observational Study. J Stroke Cerebrovasc Dis 2016; 25(9): 2093-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.006.
72. Černík D, Šaňák D, Divišová P, et al. Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke on Anticoagulation Therapy. Cardiovasc Intervent Radiol 2018; 41(5): 706-711. doi: 10.1007/s00270-018-1902-7.
73. Václavík D, Mikulík R, Kadlecová P, et al. Prediktory symptomatického intracerebrálního krvácení po systémové trombolýze mozkového infarktu, Česk Slov Neurol N 2012; 75/108(6): 715-720
74. Larrue V, von Kummer R, Müller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). Stroke 2001; 32(2): 438-41.

75. Maingard J, Shvarts Y, Motyer R, et al. Outcomes of endovascular thrombectomy with and without bridging thrombolysis for acute large vessel occlusion ischaemic stroke. *Intern Med J* 2019; 49(3): 345-351 doi: 10.1111/imj.14069.
76. Al-Khaled M, Brüning T, Gottwald C, et al. Comparing outcome and recanalization results in patients with anterior circulation stroke following endovascular treatment with and without a treatment with rt-PA: A single-center study. *Brain Behav* 2018; 8(5): e00974. doi: 10.1002/brb3.974.
77. Phan K, Dmytriw AA, Maingard J, et al. Endovascular Thrombectomy Alone versus Combined with Intravenous Thrombolysis. *World Neurosurg* 2017; 108: 850-858.e2. doi: 10.1016/j.wneu.2017.08.040.
78. Takagi T, Yoshimura S, Uchida K, et al. Committee of Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism (RESCUE)-Japan Study Group. Intravenous tissue plasminogen activator before endovascular treatment increases symptomatic intracranial hemorrhage in patients with occlusion of the middle cerebral artery second division: subanalysis of the RESCUE-Japan Registry. *Neuroradiology* 2016; 58(2): 147-53. doi: 10.1007/s00234-015-1608-3.
79. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, et al. Admission hyperglycemia and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2018; 10(2): 112-117. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-012993.
80. Bandettini di Poggio M, Finocchi C, Brizzo F, et al. Management of acute ischemic stroke, thrombolysis rate, and predictors of clinical outcome. *Neurol Sci* 2019; 40(2): 319-326. doi: 10.1007/s10072-018-3644-3.
81. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, et al. Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in large vessel occlusion strokes. *Neurology* 2017; 89(6): 540-547. doi: 10.1212/WNL.0000000000004184.

82. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, et al. Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in non-recanalized large vessel occlusion patients. *J Neurointerv Surg* 2018; 10(10): 925-931 doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013581.
83. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, et al. Systolic Blood Pressure Within 24 Hours After Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Correlates With Outcome. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(5). pii: e006167. doi: 10.1161/JAHA.117.006167.
84. Goyal N, Tsivgoulis G, Iftikhar S, et al. Admission systolic blood pressure and outcome in large vessel occlusion strokes treated with endovascular treatment. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 451-454. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012386.
85. Bennett AE, Wilder MJ, McNally JS, et al. Increased blood pressure variability after endovascular thrombectomy for acute stroke is associated with worse clinical outcome. *J Neurointerv Surg* 2018; 10(9): 823-827. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013473.
86. Maier B, Gory B, Taylor G, et al. Mortality and disability according to baseline blood pressure in acute ischemic stroke patients treated by thrombectomy: A collaborative pooled analysis. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006484. doi: 10.1161/JAHA.117.006484.
87. Schönenberger S, Uhlmann L, Ungerer M, et al. Association of Blood Pressure with Short- and Long-Term Functional Outcome After Stroke Thrombectomy: Post Hoc Analysis of the SIESTA Trial. *Stroke* 2018; 49(6): 1451-1456. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019709.
88. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015 supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016; 11(1): 134-147. doi: 10.1177/1747493015609778

89. Mistry EA, Mayer SA, Khatri P. Blood Pressure Management after Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Survey of the StrokeNet Sites. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27(9): 2474-2478 doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.003.
90. Černík D, Šaňák D, Divišová P, et al. Impact of blood pressure levels within first 24 hours after mechanical thrombectomy on clinical outcome in acute ischemic stroke patients *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2019. Epub: 06 February 2019. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014548
91. Lu GD, Ren ZQ, Zhang JX, et al. Effects of Diabetes Mellitus and Admission Glucose in Patients Receiving Mechanical Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care* 2018. doi: 10.1007/s12028-018-0562-4.
92. Kim JT, Jahan R, Saver JL; SWIFT Investigators. Impact of Glucose on Outcomes in Patients Treated With Mechanical Thrombectomy: A Post Hoc Analysis of the Solitaire Flow Restoration With the Intention for Thrombectomy Study. *Stroke* 2016; 47(1): 120-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010753.
93. Gordon WR, Salamo RM, Behera A, et al. Association of Blood Glucose and Clinical Outcome after Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Interv Neurol* 2018; 7(3-4): 182-188. doi: 10.1159/000486456.
94. Kim JT, Liebeskind DS, Jahan R, et al. Impact of Hyperglycemia According to the Collateral Status on Outcomes in Mechanical Thrombectomy. *Stroke* 2018; 49(11): 2706-2714. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022167.
95. Černík D, Šaňák D, Divišová P, et al. Vliv hodnot glykemie v prvních 48 hodinách po mechanické trombektomii na klinický výsledek u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou. [abstract]. *Cesk Slov Ne urol N* 2018; 81/114 (Suppl 2): 2S12.

96. Berkhemer OA, van den Berg LA, Fransen PS, et al.; MR CLEAN investigators. The effect of anesthetic management during intra-arterial therapy for acute stroke in MR CLEAN. *Neurology* 2016; 87(7): 656-64. doi: 10.1212/WNL.0000000000002976.
97. Tinoco CSL, Santos PMCD. Anesthetic management of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Influences on outcome and complications. *Rev Bras Anesthesiol* 2018; 68(6): 613-623. doi: 10.1016/j.bjan.2018.06.004.
98. Brinjikji W, Pasternak J, Murad MH, et al. Anesthesia-Related Outcomes for Endovascular Stroke Revascularization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48(10): 2784-2791. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017786.
99. Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, et al. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(19): 1986-1996. doi: 10.1001/jama.2016.16623
100. Gravel G, Boulouis G, Benhassen W, et al. Anaesthetic management during intracranial mechanical thrombectomy: systematic review and meta-analysis of current data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(1): 68-74. doi: 10.1136/jnnp-2018-318549.
101. Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M, et al. HERMES collaborators. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2018; 17(1):47-53. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30407-6.
102. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-

- world experience and a call for action. *Stroke* 2010; 41(10): 2254-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535.
103. Mueller-Kronast NH, Zaidat OO, Froehler MT, et al. STRATIS Investigators. Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke: Primary Results of the STRATIS Registry. *Stroke* 2017; 48(10): 2760-2768. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016456.
104. Menon BK, Almekhlafi MA, Pereira VM, et al. STAR Study Investigators. Optimal workflow and process-based performance measures for endovascular therapy in acute ischemic stroke: analysis of the Solitaire FR thrombectomy for acute revascularization study. *Stroke* 2014; 45(7): 2024-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005050.
105. Köcher M, Šaňák D, Zapletalová J, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Czech Republic: Technical Results from the Year 2016. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41(12): 1901-1908. doi: 10.1007/s00270-018-2068-z
106. Gupta R, Horev A, Nguyen T, et al. Higher volume endovascular stroke centers have faster times to treatment, higher reperfusion rates and higher rates of good clinical outcomes. *J Neurointerv Surg* 2013; 5(4): 294-7. doi: 10.1136/neurintsurg-2011-010245.
107. Rinaldo L, Brinjikji W, Rabinstein AA. Transfer to High-Volume Centers Associated With Reduced Mortality After Endovascular Treatment of Acute Stroke. *Stroke* 2017; 48(5): 1316-1321. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016360.
108. Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke: From the American Association of Neurological Surgeons

(AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO). *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29(4): 441-453. doi: 10.1016/j.jvir.2017.11.026

109. Cihlář F, Smolka F, Černík Det al. Srovnání technických výsledků endovaskulární léčby ischemické cévní mozkové příhody při použití 4 mm a 6 mm stentrievru. *Ces Radiol* 2018; 72(2): 84-89
110. Dargazanli C, Consoli A, Barral M, et al. Impact of Modified TIC1 3 versus Modified TIC1 2b Reperfusion Score to Predict Good Outcome following Endovascular Therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38(1): 90-96. doi: 10.3174/ajnr.A4968.
111. Vargas J, Spiotta A, Fargen K, et al. Long term experience using the ADAPT technique for the treatment of acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2017; 9(5): 437-441. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012211.
112. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. ASTER Trial Investigators. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(5): 443-452. doi: 10.1001/jama.2017.9644.

113. Tsang COA, Cheung IHW, Lau KK, et al. Outcomes of Stent Retriever versus Aspiration-First Thrombectomy in Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39(11): 2070-2076. doi: 10.3174/ajnr.A5825.
114. Wei D, Mascitelli JR, Nistal DA, et al. The Use and Utility of Aspiration Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38(10): 1978-1983. doi: 10.3174/ajnr.A5309.
115. Massari F, Henninger N, Lozano JD, et al. ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): Initial clinical experience. *Interv Neuroradiol* 2016; 22(3): 325-32. doi: 10.1177/1591019916632369.
116. Václavík D, Bar M, Klečka L, et al. Prehospital stroke scale (FAST PLUS Test) predicts patients with intracranial large vessel occlusion. *Brain Behav* 2018; 8(9): e01087. doi: 10.1002/brb3.1087.
117. Ismail M, Armoiry X, Tau N, et al. Mothership versus drip and ship for thrombectomy in patients who had an acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2019; 11(1): 14-19. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014249.
118. Gerschenfeld G, Muresan IP, Blanc R, et al. Two Paradigms for Endovascular Thrombectomy After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol* 2017; 74(5): 549-556. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5823.
119. Bücke P, Pérez MA, Schmid E, et al. Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Outcome in Referred Versus Directly Admitted Patients. *Clin Neuroradiol* 2018; 28(2): 235-244. doi: 10.1007/s00062-017-0558-z.



120. Holodinsky JK, Williamson TS, Demchuk AM, et al. Modeling Stroke Patient Transport for All Patients With Suspected Large-Vessel Occlusion. *JAMA Neurol* 2018; 75(12): 1477-1486. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.242
121. Černík D, Cihlár F, Neumann J. Organizace iktového programu v Ústeckém kraji, [abstract]. 46. Český a slovenský cerebrovaskulární kongres, Mikulov. *Cesk Slov Neurol N* 2018; Elektronické supplementum.
122. Linfante I, Starosciak AK, Walker GR, et al. Predictors of poor outcome despite recanalization: a multiple regression analysis of the NASA registry. *J Neurointerv Surg* 2016; 8(3): 224-9. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011525.
123. Sallustio F, Motta C, Pizzuto S, et al. CT angiography-based collateral flow and time to reperfusion are strong predictors of outcome in endovascular treatment of patients with stroke. *J Neurointerv Surg* 2017; 9(10): 940-943. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012628.
124. Higashida RT, Furlan AJ. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 109-37. DOI: 10.1161/01.STR.0000082721.62796.09
125. Liang J, Liu W, Sun J, et al. Analysis of the risk factors for the short-term prognosis of acute ischemic stroke. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 21915-24. eCollection 2015.
126. Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1066-81. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70258-2.
127. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000.

128. Diener HC, Kleinschnitz C. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Stroke Patients: Practical Issues. *J Stroke* 2016; 18: 138-45. doi: 10.5853/jos.2016.00157.
129. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(3): 870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
130. de Havenon A, Bennet A, Stoddard GJ, et al. Determinants of the impact of blood pressure variability on neurological outcome after acute ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol* 2017; 2(1): 1-6. doi: 10.1136/svn-2016-000057.
131. Bennett AE, Wilder MJ, McNally JS, et al. Increased blood pressure variability after endovascular thrombectomy for acute stroke is associated with worse clinical outcome. *J Neurointerv Surg* 2018; 10(9): 823-827. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013473.
132. John S, Hazaa W, Uchino K, et al. Timeline of blood pressure changes after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke based on recanalization status. *J NeuroIntervent Surg* 2017; 9: 455–458. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012369
133. Manabe Y, Kono S, Tanaka T, et al. High blood pressure in acute ischemic stroke and clinical outcome. *Neurol Int* 2009; 16; 1(1): e1. doi: 10.4081/ni.2009e1
134. Maier B, Gory B, Taylor G, et al. Mortality and disability according to baseline blood pressure in acute ischemic stroke patients treated by thrombectomy: A collaborative pooled analysis. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006484. doi: 10.1161/JAHA.117.006484.

135. Schöenberger S, Uhlmann L, Ungerer M, et al. Association of Blood Pressure with Short and Long-Term Functional Outcome After Stroke Thrombectomy: Post Hoc Analysis of the SIESTA Trial. *Stroke* 2018; 49(6):1451-1456. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019709.
136. Krajíčková D, Krajina A, Herzig R, et al. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy with stent-retrievers in anticoagulated patients with anterior circulation stroke. *Clin Radiol* 2019; 74(2): 165.e11-165.e16. doi: 10.1016/j.crad.2018.10.009.
137. Zapata-Wainberg G, Ximénez-Carrillo Á, Trillo S, et al; Madrid Stroke Network. Mechanical thrombectomy in orally anticoagulated patients with acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2018; 10(9): 834-838. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013504.
138. Anadani M, Orabi Y, Alawieh A, et al. Blood pressure and outcome post mechanical thrombectomy. *J Clin Neurosci* 2019; 62: 94-99. doi: 10.1016/j.jocn.2018.12.011.

## 7. Souhrn

*Úvod a cíle:* I přes včas provedenou a technicky úspěšnou mechanickou trombektomii (MT) pro akutní ischemickou cévní mozkovou příhodu (iCMP) bohužel všichni pacienti nedosáhnou dobrého klinického výsledku. Vliv mohou mít rozličné faktory, přičemž některé z nich jsou ovlivnitelné. Cílem disertační práce bylo porovnat bezpečnost a účinnost MT u pacientů s akutní iCMP užívajících antikoagulační terapii (AT) a dále vyhodnotit vliv hodnot krevního tlaku (TK) během prvních 24 hodin po MT na tříměsíční klinický výsledek.

*Soubor a metodika:* Do retrospektivní analýzy byli zařazeni pacienti s iCMP, u kterých byla provedena MT pomocí stent-retrieverů v letech 2010 - 2016 ve dvou centrech. Neurologický deficit byl hodnocen pomocí škály National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) a výsledný stav po třech měsících pomocí škály modified Rankin scale (mRS), přičemž dobrý výsledek byl skórován 0-2. K hodnocení dosažené rekanalizace byla užitá škála Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI). Přítomnost symptomatického intracerebrálního hematomu (SICH) byla hodnocena podle SITS-MOST kritérií. Ve studii 1 byly srovnány a analyzovány klinické a technické výsledky MT u pacientů užívajících AT s výsledky pacientů bez AT. Ve studii 2 bylo analyzováno 24 hodnot systolického (STK) a diastolického TK (DTK) během prvních 24 hodin po MT u každého z léčených pacientů. Pro analýzu byli pacienti rozděleni do skupin podle klinického výsledku (dobrý/špatný) a dále podle hodnoty mediánu STK na skupinu s  $STK < 140$  mm Hg a  $STK \geq 140$  mm Hg.

*Výsledky studie 1:* Z celkem 703 pacientů léčených MT, bylo 88 (12,5 %) pacientů (46 % mužů, průměrný věk  $75,5 \pm 11,8$  let) na AT s mediánem vstupního NIHSS 17 bodů. 57 % pacientů užívalo warfarin a 17 % na přímá perorální antikoagulancia.

Rekanalizace (TICI 2b-3) byla dosažena u 89 % a úplná rekanalizace (TICI 3) u 65 % pacientů. ICH po MT byla zjištěna u 34 % pacientů a SICH u 9 % pacientů. Tříměsíční dobrý výsledek byl přítomen u 36 % pacientů a 35 % pacientů zemřelo. Pacienti se špatným výsledkem měli častěji fibrilaci síní (93 %,  $p = 0,005$ ), vyšší vstupní NIHSS (17,  $p = 0,004$ ) a vyšší četnost SICH (14,5 %,  $p = 0,047$ ).

*Výsledky Studie 2:* Kompletní hodnoty TK v prvních 24 hodinách po MT byly získány od 690 pacientů (350 mužů, průměrný věk  $71 \pm 12,5$  let) léčených MT. Medián vstupního NIHSS byl 17 bodů a 88 % pacientů mělo iCMP v přední cirkulaci. Pacienti s mRS 0-2 měli významně nižší medián systolického TK (STK) oproti pacientům se špatným výsledkem (131 vs. 140 mm Hg,  $p < 0,0001$ ). Četnost výskytu SICH se nelišila u pacientů s mediánem STK  $< 140$  mm Hg a  $\geq 140$  mm Hg (27,4 % vs. 30,6 %,  $p = 0,980$ ). Logistická regresní analýza identifikovala medián STK ( $p < 0,0001$ ; OR: 0,976, 95 % CI: 0,965-0,987) a medián diastolického TK ( $p = 0,006$ ; OR: 0,986, 95 % CI: 0,972-0,995) jako prediktory dobrého klinického výsledku po MT.

*Závěry:* MT se zdá být bezpečná i u pacientů na AT. Špatný klinický výsledek po třech měsících může souviset s vyšším vstupním NIHSS, vyšší četností SICH a častější fibrilací síní. Snížení TK v prvních 24 hodinách po MT může mít pozitivní dopad na klinický výsledek u pacientů léčených MT.

## 8. Summary

*Background and purpose:* Despite early and successful mechanical thrombectomy (MT) for acute ischemic stroke (AIS) not all patients reach a good clinical outcome. Different factors may have an impact and some can be affected. The aim of work was to compare safety and efficacy of MT in AIS patients using anticoagulation therapy (AT) and evaluate impact of blood pressure (BP) levels within the first 24 hours after MT on 3-month clinical outcome.

*Subjects and methods:* Consecutive AIS patients treated with MT using stent-retrievers in the years 2010-2016 in two centers were enrolled in the retrospective analysis. Neurological deficit was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and clinical outcome after 3 months using the modified Rankin Scale (mRS). The achieved recanalization was scored with the Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI). Presence of symptomatic intracerebral hemorrhage (SICH) was assessed according to the SITS-MOST criteria. In the Study 1, clinical and technical results of MT were compared and analyzed in patients using AT and without AT. In the Study 2, 24 levels of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP), which were recorded within the first 24 hours after MR in each of enrolled patients, were analyzed. For the analysis, patients were divided in two groups according to presence/absence of good clinical outcome and subsequently, patients were divided in two subgroups with a median of SBP < 140 mm Hg and  $\geq$  140 mm Hg.

*Results of Study 1:* Of 703 patients treated with MT, 88 (12.5 %) patients (46 % of males, mean age  $75.5 \pm 11.8$  years) were on AT with a median of admission NIHSS 17 points. 57 % of patients used warfarin and 17 % direct oral anticoagulants. Recanalization (TICI 2b-3) was achieved in 89 % and complete (TICI 3) in 65 % of

patients. ICH after MT was observed in 34 % and SICH in 9 % of patients. Good clinical outcome after 3 months was present in 36 % of patients and 35 % of patients died. Patients with poor outcome had more frequently atrial fibrillation (93 %,  $p = 0.005$ ), higher admission NIHSS (17,  $p = 0.004$ ) and SICH (14.5%,  $p = 0.047$ ).

*Results of Study 2:* Completed BP levels within the first 24 hours after MT were collected from 690 patients (350 males, mean age  $71.0 \pm 12.5$  years). Median of admission NIHSS was 17 points and 88% of patients had stroke in anterior circulation. Patients with mRS 0-2 had significantly lower median of SBP (131 vs. 140 mm Hg,  $p < 0.0001$ ). The occurrence of SICH did not differ between patients with median of SBP  $< 140$  mg and  $\geq 140$  mm Hg (27.4 % vs. 30.6 %,  $p = 0.980$ ). Logistic regression analysis showed median of SBP ( $p < 0.0001$ , OR: 0.976, 95% CI: 0.965 - 0.987) and median of DBP ( $p = 0.006$ , OR: 0.986, 95% CI: 0.972 - 0.995) as predictors of good clinical outcome after MT.

Conclusions: MT seems to be safe also in patients on AT. Poor outcome after 3 months may be related to higher admission NIHSS, higher rate SICH and presence of atrial fibrillation. Lowering of BP within the first 24 hours after MT may have positive impact on clinical outcome in patients treated with MT.

## 9. Přílohy

### Příloha 1 Škála NIHSS-National Institute of Health Stroke Scale

NIHSS	Jméno	Rodné číslo				
		PŘIJETÍ	2 HOD	24 HOD	72 HOD	7 DNÍ/ PROP
<b>Hodnocení</b>						
<b>Datum</b>						
<b>1a. Úroveň vědomí</b> zvolit takový testovací impuls, aby obešel případné překážky (otrochach, trauma, jazyk, bariéra, intubace), testuje se vždy.	0 - plně při vědomí, spolupracující 1 - spavý, po mírné stimulaci poslechne, odpoví 2 - opakovaná stimulace k pozornosti, sopor 3 - koma (reflexní či žádná odpověď)					
<b>1b. Slovní odpovědi</b> ptáme se na věk pacienta a měsíc počítá se první a pouze zcela správná odpověď, bez nápovědy.	0 - obě odpovědi zcela správně 1 - jedna správně, těžká dysarthrie či jiná bariéra (OTI) 2 - obě špatně, afázie, kóma					
<b>1c. Vyhovnění výzvam</b> požádat o otevření a zavření očí a stisknutí a otevření neparetické ruky, úkon lze pacientovi předvést.	0 - oba úkony správně 1 - jeden úkon správně 2 - žádný správně, kóma					
<b>2. Okulomotorika</b> testuje se pouze horizontální pohyb, pacient s bariérou (slepota, bandáž, trauma) je testován reflexními pohyby (ne kalorické testování). Testujeme i pac. v komatu.	0 - bez patologie 1 - izol. paresa okohybného nervu, deviace či pohledová paresa potlačitelná OC manévry 2 - nepotlačitelná deviace či pohledová paresa					
<b>3. Zorné pole</b> vysvětlovat i simultánní pohyb prstů kvůli fenoménu extinkce. Testujeme i u pac. s poruchou vědomí pomocí mrkacího reflexu.	0 - bez postižení 1 - částečná hemianopsie, fenomén extinkce 2 - kompletní hemianopsie 3 - oboustranná hemianopsie (slepota, včetně kortikální slepoty)					
<b>4. Faciální paresa</b> Cenění zubů, zavření očí, elevace obočí.	0 - symetrický pohyb, bez postižení 1 - lehká paresa (např. asymetrie NL rýhy) 2 - úplná nebo částečná paréza dolní větve centrální paresa 3 - kompletní (perf.) paréza uni- či bilaterální, koma					
<b>5. a 6. Motorika</b> HKK do 90 st v sedě resp. 45 st. vleže DKK do 30 st., kolísání na HKK je behdy, pokud kláse dříve než za 10 sekund a na DKK dříve než za 5 sekund. Testují se všechny končetiny, 9 se uděluje při jiném postižení končetiny - vysvětlit.	0 - bez kolísání 1 - kolísání nebo pokles, bez úplného pádu na podložku 2 - určitý pohyb proti gravitaci, neudrží nad podložkou 3 - pohyb po podložce 4 - plegie, bez pohybu, koma (pro všechny konč.) 9 - amputace, ankylóza a příčiny patoloq. nálezu nesouvisející s příhodou	LHK				
		PHK				
		LDK				
		PDK				
<b>7. Ataxie končetin</b> testování prst-nos-prst na HKK a na DKK paťa-koleno. Nehodnotí se u pac., který nerozumí. U slepých: nos-natažení HK. V komatu, při plegii atd. se hodnotí 0.	0 - nepřítomna, nebo jen důsledek paresy. Koma. 1 - na jedné končetině 2 - přítomna na více končetinách 9 - amputace, ankylóza aj.					
<b>8. Senzitivita</b> zkouší se ostřejším předmětem, u nespolepracujících algickým podnětem (únikový reskce, grimasa). Koma hodnotíme 2.	0 - bez poruchy čti 1 - lehká a střední porucha sense (hypestezie, hypalgezie) 2 - těžká porucha sense až anestezie uni, či bilat. Kóma.					
<b>9. Řeč</b> testovací slova: MÁMA, PÍSEK, TRÁVA, DĚKUJI, ELEKTRÍNA, FOTBALOVÝ MÍČ. Víte jak, Došli na zem. Jsem už z práce doma. Popis obrázku.	0 - bez afázie 1 - lehká fatická porucha, lze porozumět 2 - těžká fatická porucha 3 - globální afázie, mutismus, kóma					
<b>10. Dysartrie</b> Při fatické poruše hodnotíme výslovnost. Při hodnocení 9 vysvětlit (např. OTI).	0 - nepřítomna 1 - sebléla řeč, je mu rozumět 2 - výrazně sebléla výslovnost, není rozumět, mutismus, kóma 9 - intubace, jiná bariéra					
<b>11. Neglect</b> Použij simulační stimulaci zraku a sense. Hodnotí se pouze, pokud přítomen.	0 - nepřítomen 1 - neglektuje 1 kvalitu, anosognoze 2 - neglektuje více jak 1 kvalitu, kóma.					

<b>CELKOVÉ NIHSS</b>					
----------------------	--	--	--	--	--

<b>12. Distanční motorika</b> nezapočítává se do celkového skóre Testujeme extenzi rukou a prstů HKK v předpažení. Pouze první odpověď.	0 - extenze plně na 5 sekund 1 - schopen částečné extenze po 5 sekund 2 - žádná extenze po 5 sekund. Koma	Levá HK				
		Pravá HK				

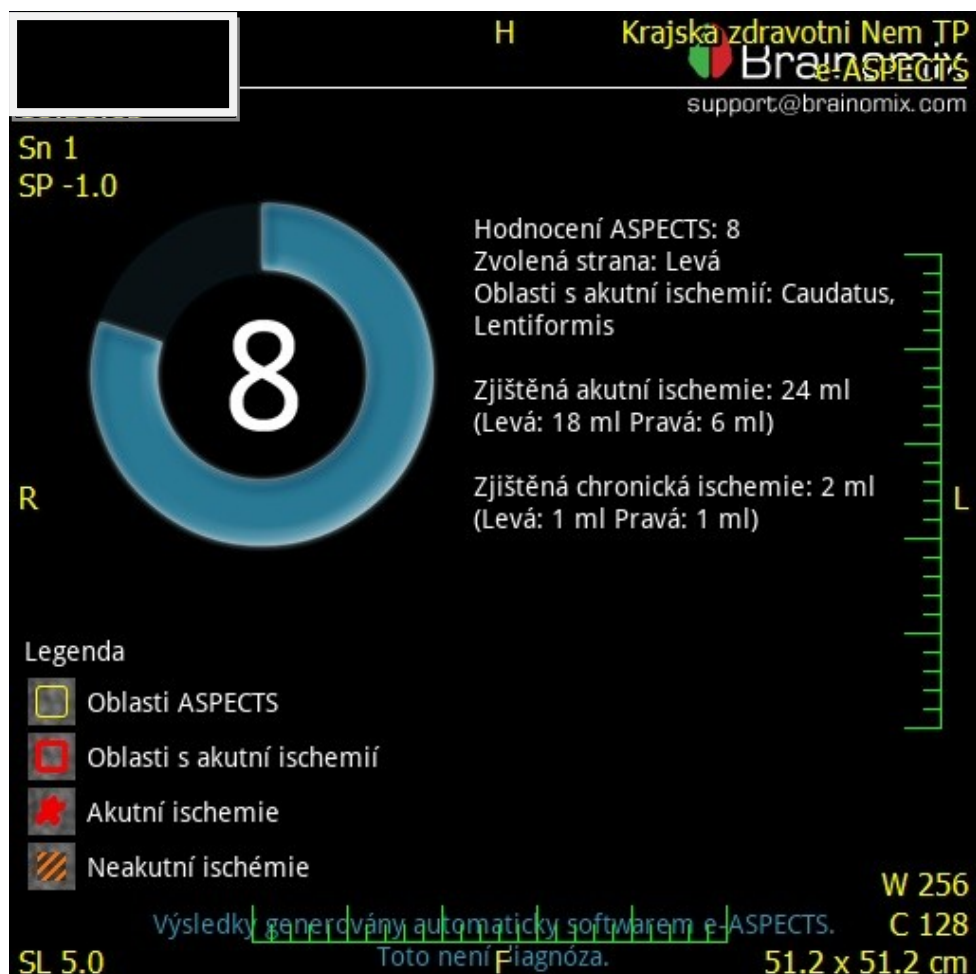
Vyšetřující					
-------------	--	--	--	--	--

Mikulík, Dufek, Goldemund, Reif, I. Neurologická klinika FN u sv. Anny, Brno. Verze 10/2003.

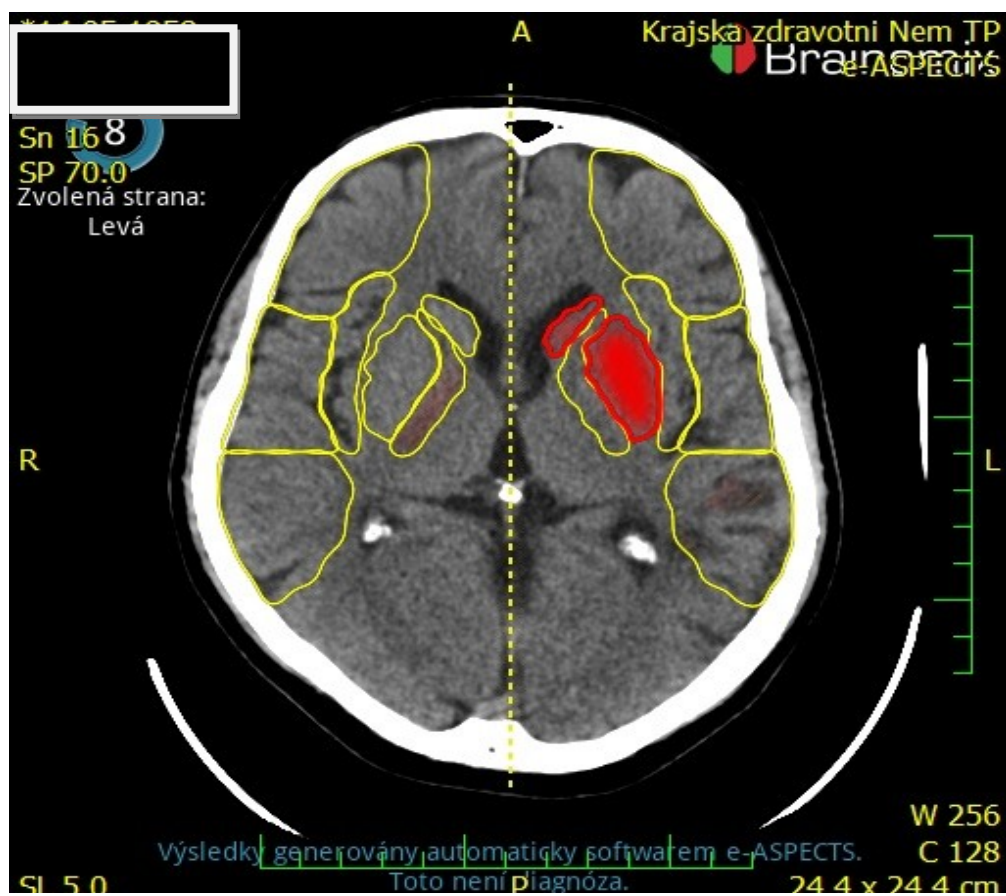
Zdroj: www.cmp.cz



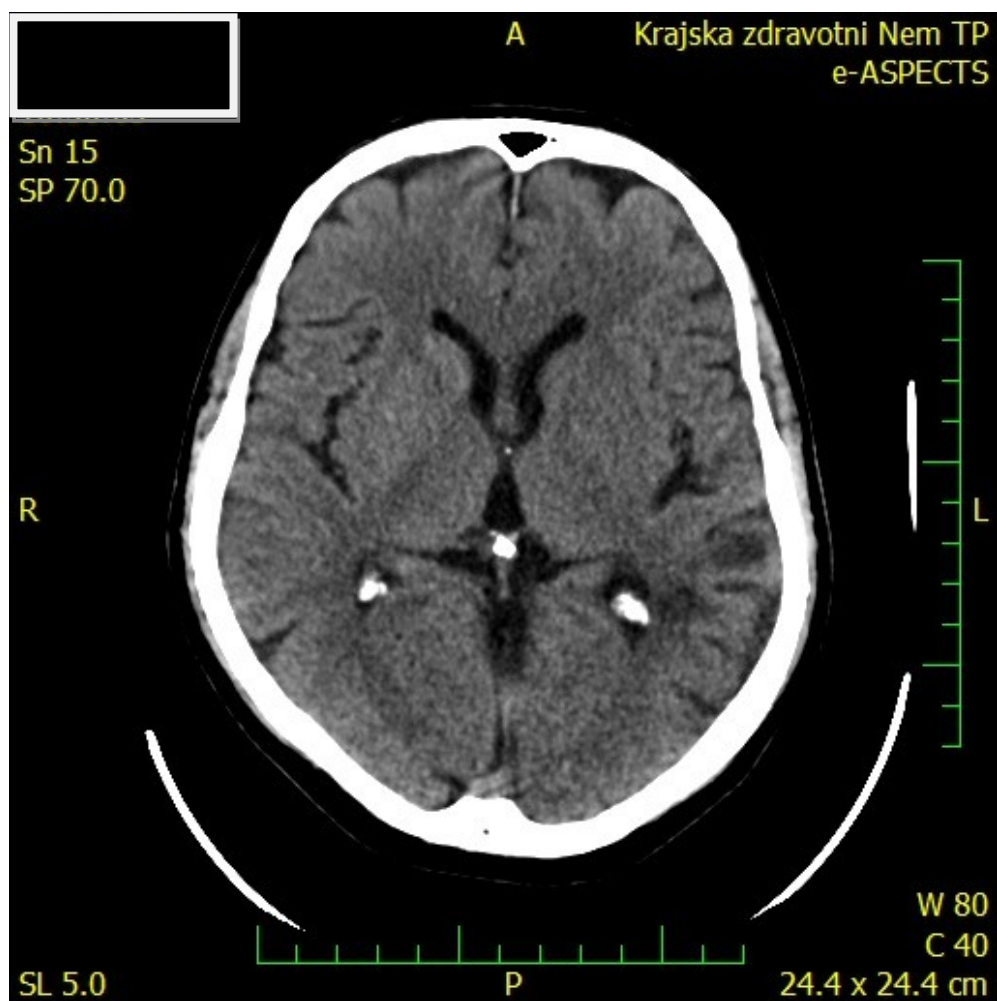
Příloha 2. Textové vyhodnocení ASPECTS



Příloha 3. Grafické vyhodnocení ASPECTS-nativní CT se zobrazením hodnocených oblastí



Příloha 4. Grafické vyhodnocení ASPECTS-nativní CT mozku



Příloha 5. Ocenění abstraktu Mechanická trombektomie u pacientů nad 80 let věku

Černík D, Šanák D, Cihlář F, Janoušová P, Divišová P, Kocher M, Zapletalová J, Veverka T, Prcúchová A, Ospalík D, Král M, Franc D, Dorňák T, Černá M, Prášil V, Kaňovský P. Abstract TP45: Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Patients Over 80 Years in a Real Clinical Practice: Give All a Chance? Stroke 2019; 50: ATP45, doi: 10.1161/str.50.suppl\_1.TP45

## ***The American Heart Association***

*Presents this*

### ***Paul Dudley White International Scholar Award***

*To Recognize the Authors with the Highest Ranked Abstract  
from Czech Republic at the International Stroke Conference 2019*

***David Černík, Daniel Šanák, Filip Cihlář, Petra Janoušová,  
Petra Divisová, Martin Kocher, Jana Zapletalová, Tomáš Veverka,  
Andrea Prcuchová, Dusan Ospalík, Michal Král, David Franc,  
Tomáš Dorňák, Marie Černá, Vojtech Prášil, Petr Kanovsky***



Miguel A. Perez-Pinzon, PhD, FAHA  
Chair, ISC Program Committee



American  
Heart  
Association.



Louise McCullough, MD, PhD, FAHA  
Vice-Chair, ISC Program Committee

Příloha 6. Původní vědecká práce-Studie 1

Černík D, Šaňák D, Divišová P, Köcher M, Cihlář F, Zapletalová J, Veverka T, Průchová A, Ospalík D, Černá M, Janoušová P, Král M, Dorňák T, Prášil V, Franc D, Kaňovský P. Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke on Anticoagulation Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41(5): 706-711. doi: 10.1007/s00270-018-1902-7.

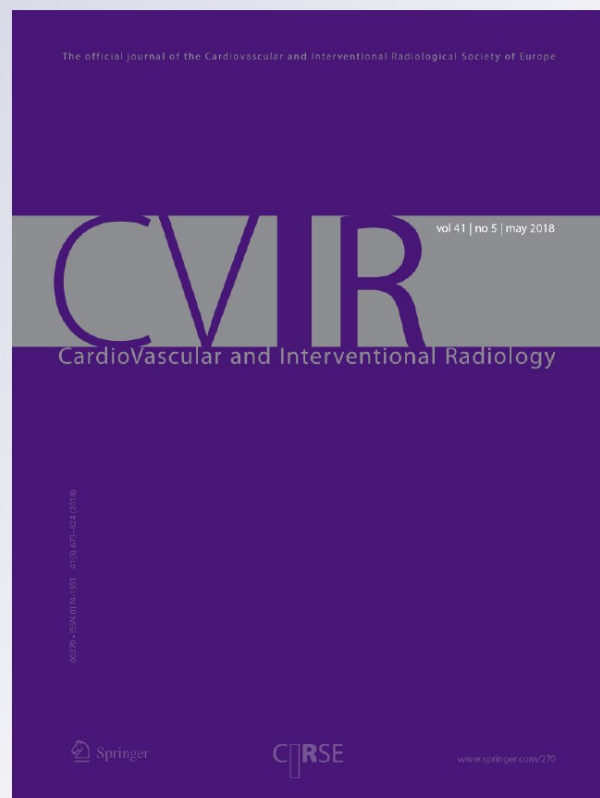
*Mechanical Thrombectomy in  
Patients with Acute Ischemic Stroke on  
Anticoagulation Therapy*

**David Černík, Daniel Šaňák, Petra  
Divišová, Martin Köcher, Filip Cihlář,  
Jana Zapletalová, Tomáš Veverka,  
Andrea Prcúchová, et al.**

**CardioVascular and Interventional  
Radiology**

ISSN 0174-1551  
Volume 41  
Number 5

Cardiovasc Intervent Radiol (2018)  
41:706-711  
DOI 10.1007/s00270-018-1902-7



 Springer

## Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke on Anticoagulation Therapy

David Černík<sup>1,2</sup> · Daniel Šaňák<sup>1</sup> · Petra Divišová<sup>1</sup> · Martin Köcher<sup>3</sup> · Filip Cihlár<sup>4</sup> · Jana Zapletalová<sup>5</sup> · Tomáš Veverka<sup>1</sup> · Andrea Preúchová<sup>1,2</sup> · Dušan Ospalík<sup>2</sup> · Marie Černá<sup>3</sup> · Petra Janoušová<sup>2,6</sup> · Michal Král<sup>1</sup> · Tomáš Dornák<sup>1</sup> · Vojtěch Prášil<sup>3</sup> · David Franc<sup>1</sup> · Petr Kaňovský<sup>1</sup>

Received: 12 January 2018 / Accepted: 7 February 2018 / Published online: 15 February 2018

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) 2018

### Abstract

**Introduction/Purpose** Mechanical thrombectomy (MT) for acute ischemic stroke (IS) can be performed also in patients on anticoagulation therapy (AT); however, sufficient and reliable data about safety and efficacy of MT are still missing. Thus, we aimed to compare these parameters between patients treated on AT and without AT.

**Materials and Methods** All consecutive IS patients treated with MT using stent retrievers were included in the retrospective analysis. Neurological deficit was scored using National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and 90-day clinical outcome using modified Rankin scale with a score 0–2 for good outcome. Recanalization was rated using Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) scale. Symptomatic intracerebral hemorrhage (SICH) was assessed according to the SITS-MOST criteria.

**Results** Out of 703 patients treated with MT, 88 (12.5%) patients (46% males, mean age  $75.5 \pm 11.8$  years) were on AT with an admission median NIHSS of 17 points. Recanalization (TICI 2b–3) was achieved in 80% and complete (TICI 3) in 65% of patients on AT and in 80 and 65% of patients without AT ( $p=1.000$ ). SICH after MT was detected in 9% of AT and 5% of non-AT patients ( $p=0.136$ ). Good outcome was present in 36% of AT patients ( $p=0.03$ ). AT patients with poor outcome had more frequently atrial fibrillation (93%,  $p=0.005$ ), higher admission NIHSS (17,  $p=0.004$ ) and higher rate of SICH (14.5%,  $p=0.047$ ).

**Conclusion** MT seems to be safe also in patients on AT. Poor outcome may be related to higher admission NIHSS, higher rate of SICH and presence of atrial fibrillation.

**Keywords** Ischemic stroke · Mechanical thrombectomy · Anticoagulation therapy · Symptomatic intracerebral hemorrhage · Clinical outcome

✉ Daniel Šaňák  
daniel.sanak@centrum.cz

<sup>1</sup> Department of Neurology, Comprehensive Stroke Center, Palacký University Medical School and Hospital, Olomouc, Czech Republic

<sup>2</sup> Department of Neurology, Comprehensive Stroke Center, Masaryk Hospital, Ústí nad Labem, KZ a.s., Ústí nad Labem, Czech Republic

<sup>3</sup> Department of Radiology, Palacký University Medical School and Hospital, Olomouc, Czech Republic

<sup>4</sup> Department of Radiology, Masaryk Hospital, Ústí nad Labem KZ a.s., Ústí nad Labem, Czech Republic

<sup>5</sup> Department of Medical Biophysics and Statistics, Palacký University Medical School, Olomouc, Czech Republic

<sup>6</sup> Department of Emergency, Masaryk Hospital, Ústí nad Labem KZ a.s., Ústí nad Labem, Czech Republic

### Introduction

Mechanical thrombectomy (MT) of occluded middle cerebral artery (MCA) or distal internal carotid artery (ICA) is a standard treatment for acute ischemic stroke within the first six hours from stroke onset [1]. However, recently published results of the randomized trials DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-UP and Late Presenting Strokes

Undergoing Neurointervention with Trevo) and DEFUSE-3 (The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke) showed that time window for MT may be extended beyond 6 hours in patients carefully selected on basis of the brain imaging findings and clinical deficit [2, 3]. In case of basilar artery occlusion (BAO), the evidence from randomized trials is still missing; however, MT may be considered regarding a high risk of fatal outcome.

Anticoagulation therapy (AT) is generally used as a prevention of systemic or cerebral embolisation; however, the patients on AT may suffer an embolic event including acute ischemic stroke (AIS) [4–8]. In case of an occlusion of large cerebral vessel, MT may be performed also in the patients using AT, but it might be associated with a higher risk of symptomatic intracerebral hemorrhage or other bleeding events and poorer outcome due to affected coagulation. Published results from the positive randomized trials and following the Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials (HERMES) meta-analysis did not provide reliable data concerning the safety and efficacy of MT in these patients [9–14]. Moreover, anticoagulation agents including a “new” direct oral anticoagulants (DOAC) have different safety profile, and the number of treated patients has an increasing trend worldwide, especially due to the DOAC in a few last years.

Thus we aimed to compare safety and efficacy of MT performed in AIS patients using AT to those without AT.

## Methods

All consecutive non-selected patients, who were treated with MT between years 2009 and 2016 in both centers, were enrolled in this retrospective bi-center study. In all patients, the symptomatic occlusion of cerebral artery was detected on computed tomographic angiography (CTA) or magnetic resonance angiography (MRA). MT was performed in case of occlusion of middle cerebral artery (MCA; M1 or M2 segment), or distal part of internal carotid artery (ICA) or in case of occlusion of basilar artery (BA). In case of arterial occlusion in anterior circulation, MT was initiated within first 6 h after stroke onset. In case of BA occlusion, MT was performed within first 24 h after stroke onset. The size of hypodense area corresponding to acute infarction larger than 2/3 of MCA territory present on admission CT in the patients with IS in the anterior circulation was only imaging exclusion criterion for MT. Prior severe disability and known fatal malignancy were the clinical exclusion criteria. Patients with “wake-up” strokes in the anterior circulation were treated with MT if no hypodense area corresponding to acute infarction was

present on admission CT or no hypersignal area corresponding to acute infarction was present on admission MRI sequence fluid attenuation inversion recovery (FLAIR). Admission clinical status was evaluated using the National Institutes of Health Stroke scale (NIHSS) by a certified neurologist. In patients without AT, intravenous thrombolysis (IVT) was administered within first 4.5 h from stroke onset prior MT. In patients with BAO, IVT was performed within first 24 h from stroke onset. No reversal agent was used for a normalization of coagulation parameters before the initiation of MT.

Mechanical thrombectomy was performed using stent retrievers (Solitaire<sup>®</sup>, Catch Device<sup>®</sup> and Trevo<sup>®</sup>). Achieved recanalization status was assessed according to the Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale (TICI) on the final angiogram [15].

In all patients, the occurrence of intracerebral hemorrhage (ICH) was assessed on the control CT or MRI after 24 h. Symptomatic ICH was defined as a local remote parenchymal hematoma (type 2) or subarachnoid hemorrhage associated with at least four-point increase in NIHSS score or leading to death [16].

In the patients using AT, the anticoagulation was restarted after the control brain CT/MRI excluding ICH. In the patients without AT, antiplatelet therapy was initiated after the control brain imaging excluding ICH.

Neurological deficit was evaluated using the NIHSS after 24 h and clinical outcome after 3 months using the modified Rankin scale (mRS). A score 0–2 points was considered a good outcome. The mRS scoring was performed by an experienced certified neurologist and mostly during scheduled outpatient visits. In some patients, the scoring was performed using phone call with patient’s relatives or caregivers.

The study protocol was in compliance with the Declaration of Helsinki (1975) and was approved by the ethical committee of our hospitals.

## Statistical analysis

SPSS software (version 22.0; SPSS, Chicago, Illinois) was used for the statistical analysis. Fisher’s exact test and Kruskal–Wallis test were used for nonparametric variables. Data normality was tested using Shapiro–Wilk test. Multivariate logistic regression analysis was used to identify possible predictors of ICH, sICH, and good clinical outcome. All tests used an  $\alpha$ -level of 0.05 for significance.



**Results**

In total, 703 patients were treated with MT using stent retrievers in both centers during the investigated period (years 2009–2016). Demographic and baseline characteristics of these patients are shown in Table 1. Eighty-eight (12.5%) patients (46% of males, mean age 75.5 ± 11.8 years,) used AT in the time of AIS and had a median baseline NIHSS score of 17 points. Patients on AT were significantly older and had more frequently atrial fibrillation (AF), ischemic cardiopathy (ICD) and hypertension without medication (Table 1). IVT was performed before MT in 501 (81.5%) patients without AT and 114 (18.5%) patients without AT were treated with MT alone.

The recanalization (TICI 2b and 3) was reached in 80% of AT patients and complete recanalization (TICI 3) in 65% of patients ( $p=1.000$ ) (Table 2). Good 90-day clinical outcome (mRS 0–2) was present in 36% of AT patients and 35% of patients died within 3 months. ICH after MT was observed in 34% ( $p = 0.38$ ) and SICH in 9% of patients on

AT ( $p = 0.136$ , Table 2). In the group of patients without AT, no difference was found in the rate of ICH and SICH according to prior IVT; 29.1% of ICH and 5.0% of SICH in patients treated with prior IVT versus 25.4% of ICH and 5.3% of SICH in patients treated with MT alone.

Patients on AT had significantly poorer 90-day clinical outcome after MT than patients without AT ( $p = 0.03$ , Table 2, Fig. 1). Patients on AT with poor outcome after MT had more frequently AF (69 vs. 93%,  $p=0.005$ ), higher admission NIHSS (13.5 vs. 17,  $p=0.004$ ), and higher rate of SICH (0 vs. 14.5%,  $p=0.047$ ) (Table 3).

Fifty (57%) of anticoagulated patients were on warfarin, 15 (17%) were on DOAC, and remaining 22 (26%) were on the therapeutic dose of low molecular weight heparin (LMWH). No significant difference was found in the recanalization rate, 90-day clinical outcome, and SICH occurrence among the individual types of AT (Table 4). In pooled analysis, no difference in the clinical outcome and rate of SICH was found between patients on warfarin with

**Table 1** Patients' demographic and baseline clinical characteristics

	Non-AT patients	AT patients	<i>p</i>
<i>N</i> (males, %)	615 (51%)	88 (46%)	0.363
Age (years, mean ± SD)	70.0 ± 12.5	75.5 ± 11.8	0.001
Admission NIHSS—median (range)	17.0 (1–42)	16.5 (2–36)	0.523
Hypertension with medication ( <i>n</i> , %)	416 (68%)	61 (69%)	1.000
Hypertension without medication ( <i>n</i> , %)	43 (7%)	18 (21%)	< 0.0001
Diabetes mellitus ( <i>n</i> , %)	160 (26%)	32 (36%)	0.052
Ischemic cardiomyopathy ( <i>n</i> , %)	147 (24%)	46 (52%)	< 0.0001
Hyperlipidemia ( <i>n</i> , %)	259 (42%)	42 (48%)	0.357
Atrial fibrillation ( <i>n</i> , %)	230 (38%)	74 (84%)	< 0.0001
MCA occlusion ( <i>n</i> , %)	503 (82%)	73 (83%)	0.883
ICA occlusion ( <i>n</i> , %)	145 (24%)	16 (18%)	0.281
BA occlusion ( <i>n</i> , %)	76 (12%)	12 (14%)	0.731

AT anticoagulation therapy, BA basilar artery, ICA internal carotid artery, MCA middle cerebral artery, NIHSS National Institute of Health Stroke Scale

**Table 2** Results

	Non-AT patients	AT patients	<i>p</i>
“Onset to recanalization” interval (mean ± SD)	240 ± 98	225 ± 73	0.006
Recanalization (TICI ≥ 2b) ( <i>n</i> , %)	492 (80%)	70 (80%)	1.000
Complete recanalization (TICI 3) ( <i>n</i> , %)	394 (64%)	57 (65%)	1.000
ICH ( <i>n</i> , %)	178 (29%)	30 (34%)	0.318
SICH ( <i>n</i> , %)	31 (5%)	8 (9%)	0.136
Median of mRS at 90 days	3	5	1.000
mRS ≤ 2 at 90 days ( <i>n</i> , %)	301 (49%)	32 (36%)	0.03
Mortality at 7 days ( <i>n</i> , %)	55 (9%)	11 (13%)	1.000
Mortality at 90 days ( <i>n</i> , %)	166 (27%)	31 (35%)	0.127

AT anticoagulation therapy, ICH intracerebral hemorrhage, SICH symptomatic intracerebral hemorrhage, mRS modified Rankin Scale, SD standard deviation, TICI Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale

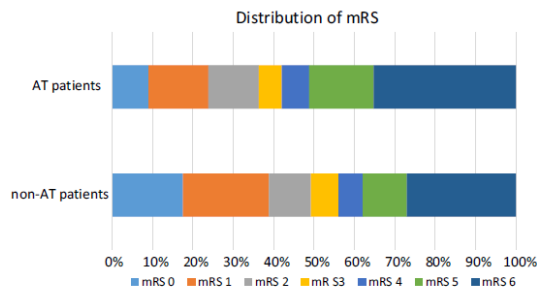


Fig. 1 Distribution of mRS in patients on AT and without AT

admission International normalized ratio (INR) < 1.7 and ≥ 1.7 (Table 5).

Multivariate logistic regression analysis did not show the age, hypertension, diabetes mellitus (DM), ICD,

admission NIHSS, recanalization, and complete recanalization as predictors of SICH in patients on AT (Table 6).

Discussion

Ischemic stroke is not rare in the patients using anticoagulation therapy, especially in the presence of AF. Large randomized clinical studies showed a risk of AIS about 1–1.4%/year on warfarin and about 0.9 to 1.34/year on DOAC [4–6]. Li et al. [8] reported risk of AIS between 2.6–5.0%/year in the patients using warfarin, which depended on time in the therapeutic range. Sjögren et al. [7] recently reported the risk of AIS 1.03%/year in patients on warfarin and 1.04%/year in patients on DOAC.

The results of our study showed that MT might be safe and relatively effective also in patients using AT. The

Table 3 Comparison of patients on AT with good and poor 3-month clinical outcome after MT

	Pts with mRS 0-2	Pts with mRS 3-6	p
N	32 (36%)	56 (64%)	–
Age (years, mean ± SD)	69.5 ± 14.3	74.4 ± 9.9	0.116
AF (n, %)	22 (69%)	52 (93%)	0.005
Ischemic cardiomyopathy (n, %)	15 (47%)	31 (55%)	0.509
DM (n, %)	11 (34%)	21 (38%)	0.821
Hypertension (n, %)	26 (81%)	53 (95%)	0.067
Admission NIHSS (median)	13.5	17.0	0.004
BA occlusion (n, %)	2 (6%)	10 (18%)	0.198
TICI 3 (n, %)	24 (75%)	33 (59%)	0.166
SICH (n, %)	0 (0)	8 (14%)	0.047
“Onset to recanalization” interval (min, mean ± SD, median)	229 ± 79, 218	225 ± 70, 240	0.746

AF atrial fibrillation, BA basilar artery, DM diabetes mellitus, mRS modified Rankin Scale, TICI Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale, SD standard deviation, SICH symptomatic intracerebral hemorrhage

Table 4 Comparison of results according to individual types of AT

	Warfarin	DOAC	LMWH	p
N (%)	50 (57%)	15 (17%)	22 (26%)	0.253
Age (years, mean ± SD)	76 ± 11	77 ± 6	74 ± 15	0.328
Onset to recanalization interval (mean ± SD)	217.5 ± 69.4	180 ± 68.8	240 ± 78.2	0.114
Overall recanalization (TICI ≥ 2b) (n, %)	41 (82%)	11 (73%)	17 (80%)	0.691
Complete recanalization (TICI 3) (n, %)	31 (62%)	10 (67%)	15 (68%)	0.950
ICH (n, %)	18 (36%)	6 (40%)	6 (27%)	0.630
SICH (n, %)	6 (12%)	0	2 (9%)	0.514
mRS ≤ 2 at 90 days (n, %)	18 (36%)	7 (47%)	7 (32%)	0.781
Mortality at 7 days (n, %)	4 (8%)	2 (13%)	5 (21%)	1.000
Mortality at 90 days (n, %)	19 (38%)	4 (27%)	7 (32%)	0.858

AT anticoagulation therapy, DOAC direct oral anticoagulants, ICH intracerebral hemorrhage, mRS modified Rankin Scale, SD = standard deviation, SICH symptomatic intracerebral hemorrhage, TICI Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale

**Table 5** Mechanical thrombectomy in patients on warfarin

	INR > 1.7	INR ≤ 1.7	<i>p</i>
<i>N</i> (%)	21 (41%)	29 (59%)	1.000
Age (years, mean ± SD)	71.6 ± 13.7	75.2 ± 7.1	0.594
Overall recanalization (TICI ≥ 2b) ( <i>n</i> , %)	15 (71%)	25 (86%)	0.391
Complete recanalization (TICI 3) ( <i>n</i> , %)	12 (59%)	18 (63%)	1.000
ICH ( <i>n</i> , %)	10 (46%)	9 (30%)	0.372
SICH ( <i>n</i> , %)	4 (18%)	2 (7%)	0.388
mRS ≤ 2 at 90 days ( <i>n</i> , %)	6 (27%)	13 (44%)	0.248
Mortality at 7 days ( <i>n</i> , %)	2 (10%)	2 (7%)	1.000
Mortality at 90 days ( <i>n</i> , %)	7 (32%)	12 (41%)	0.565

ICH intracerebral hemorrhage, INR International normalized ratio, mRS modified Rankin Scale, SD standard deviation, SICH symptomatic intracerebral hemorrhage, TICI Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale

**Table 6** Multivariate logistic regression analysis for prediction of SICH after MT in AT patients

Variable	<i>p</i>	95% CI
Age	0.781	0.944–1.079
Admission NIHSS	0.179	0.819–1.038
Diabetes mellitus	0.944	0.235–4.739
Ischemic cardiomyopathy	0.893	0.211–3.871
“Onset to recanalization” interval	0.994	0.990–1.010
Complete recanalization (TICI 3)	0.529	0.323–9.007
Hypertension	0.999	N/A

AT anticoagulation therapy, CI confidential interval, MT mechanical thrombectomy, NIHSS National Institute of Health Stroke Scale, SICH symptomatic intracerebral hemorrhage, TICI Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale

higher rate of poor 90-day clinical outcome and higher 3-month mortality (35%) in the presented study may be related to higher rate of AF, higher admission NIHSS and higher rate of SICH after MT in these patients (Table 3). Presence of AF is generally associated with a poor outcome and with a higher mortality after IS [17].

Up to date, only very limited data are available in terms of MT performed in AIS patients treated with anticoagulants; however, MT is being performed in some patients on AT in experienced centers. Benavente et al. [18] analyzed retrospectively 30 patients on warfarin treated with MT. Good outcome was present in 46.7% of patients with the rate of 3-month mortality 6.7% in the analyzed group and SICH was detected in 16.7% of cases [18].

Patients using AT have generally a higher risk of ICH, and thus the occurrence of SICH after MT in our AT patients (9%) exceeded reported numbers from previous positive randomized trials (4.4%) [14], but the difference in the SICH rate between patients on AT and without AT was found not significant in our cohort (Table 2). A trend of

low SICH rate was observed in subgroup of patients on DOAC (Table 4), which may correspond to a known better safety profile of DOAC with lower incidence of ICH compared to warfarin [19]. Moreover, a specific antidotum for immediate reversal of anticoagulant effect of dabigatran was approved recently [20] and may be considered to use before MT in patients with high risk of bleeding complications [21].

Interestingly, no difference was found in the rate of ICH, SICH, and mortality between subgroups of patients using warfarin according to the admission INR (Table 5), even though Benavente et al. [18] reported significantly higher mortality in the patients with admission INR ≥ 1.7. Our results showed no difference in the recanalization rate between both groups. Moreover surprisingly, none of the analyzed baseline, clinical, and recanalization parameters was found as a predictor of SICH after MT including the value of INR (Table 6).

Our study has some limitations. Retrospective bi-center study was conducted with a relatively small sample size; however, the risk of ischemic stroke is generally low in patients on AT, and only very limited data about MT in these patients are available up to now. We present retrospective patients’ cohort for 7 years, but all patients were treated with stent retrievers and were enrolled for the treatment according to the same criteria during whole analyzed period (see “Methods” section).

In conclusion, MT performed in patients using AT was not associated with a significantly higher rate of SICH. Patients on AT with poor outcome after MT had more frequently AF, higher admission NIHSS, and higher rate of SICH. Further large multicenter prospective studies are strongly needed, because of an increasing number of patients on AT worldwide.

**Acknowledgements** The study was supported by the grant of the IGA LF UP\_010\_2017, IGA-KZ-2016-1-2 and partially by the grant of Ministry of Health Czech Republic, No. 17-30101A.

### Compliance with Ethical Standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

### References

1. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, American Heart Association Stroke Council, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:3020–35. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000074>.
2. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, for the DAWN Trial Investigators, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706442>.
3. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, for the DEFUSE 3 Investigators, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713973> (Epub 2018 Jan 24).
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, RE-LY Steering Committee and Investigators, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, ROCKET AF Investigators, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, ARISTOTLE Committees and Investigators, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
7. Sjögren V, Byström B, Renlund H, Svensson PJ, Oldgren J, Norving B, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants are non-inferior for stroke prevention but cause fewer major bleedings than well-managed warfarin: a retrospective register study. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0181000. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181000>.
8. Li W-H, Huang D, Chiang C-E, Lau C-P, Tse H-F, Chan EW, et al. Efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in Chinese patients with atrial fibrillation: the Hong Kong Atrial Fibrillation Project. *Clin Cardiol*. 2017;40:222–9. <https://doi.org/10.1002/clc.22649>.
9. Berkhemer OA, Fransen PPS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11–20.
10. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, for the ESCAPE Trial Investigators, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019–30.
11. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, for the STAR Investigators, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285–95.
12. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–306.
13. Campbell BC, Mitchel PJ, Kleinig HM, et al. Endovascular treatment for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009–18.
14. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, HERMES collaborators, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X).
15. Higashida RT, Furlan AJ. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:109–37.
16. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy Investigators, et al. 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*. 2008;39:3316–22. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.107.510768>.
17. Liang J, Liu W, Sun J, Gu X, Ma Q, Tong W. Analysis of the risk factors for the short-term prognosis of acute ischemic stroke. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:21915–24 (eCollection 2015).
18. Benavente L, Larrosa D, García-Cabo C, Pérez ÁI, Rico M, Vega P, et al. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke of anticoagulated patients—a prospective observational study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:2093–8. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.006>.
19. Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2012;11:1066–81. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70258-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70258-2).
20. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502000>.
21. Diener HC, Kleinschnitz C. Non-vitamin K oral anticoagulants in stroke patients: practical issues. *J Stroke*. 2016;18:138–45. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00157>.

Příloha 7. Původní vědecká práce: Studie 2

Černík D, Šaňák D, Divišová P, et al. Impact of blood pressure levels within first 24 hours after mechanical thrombectomy on clinical outcome in acute ischemic stroke patients *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2019. Epub: 06 February 2019. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014548

## ORIGINAL RESEARCH

## Impact of blood pressure levels within first 24 hours after mechanical thrombectomy on clinical outcome in acute ischemic stroke patients

David Cernik,<sup>1</sup> Daniel Sanak,<sup>2</sup> Petra Divisova,<sup>2</sup> Martin Kocher,<sup>3</sup> Filip Cihlar,<sup>4</sup> Jana Zapletalova,<sup>5</sup> Tomas Veverka,<sup>2</sup> Andrea Prcuchova,<sup>1</sup> Dusan Ospalik,<sup>1</sup> Marie Cerna,<sup>3</sup> Petra Janousova,<sup>2</sup> Michal Kral,<sup>2</sup> Tomas Dornak,<sup>2</sup> Vojtech Prasil,<sup>3</sup> David Franc,<sup>2</sup> Petr Kanovsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Krajska zdravotni as Masarykova nemocnice v Usti nad Labem oz, Usti nad Labem, Czech Republic

<sup>2</sup>Department of Neurology, Univ Hosp Olomouc, Olomouc, Czech Republic

<sup>3</sup>Department of Radiology, Univ Hosp Olomouc, Olomouc, Czech Republic

<sup>4</sup>Department of Radiology, Krajska zdravotni as Masarykova nemocnice v Usti nad Labem oz, Usti nad Labem, Czech Republic

<sup>5</sup>Department of Biometry and Statistics, Palacký University Medical School, Olomouc, Czech Republic

## Correspondence to

Dr Daniel Sanak, Department of Neurology, Univ Hosp Olomouc, Olomouc 779 00, Czech Republic; daniel.sanak@centrum.cz

Received 8 November 2018  
Revised 12 December 2018  
Accepted 17 December 2018



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

**To cite:** Cernik D, Sanak D, Divisova P, et al. *J NeuroIntervent Surg* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/neurintsurg-2018-014548

## ABSTRACT

**Introduction** Despite early management and technical success of mechanical thrombectomy (MT) for acute ischemic stroke (AIS), not all patients reach a good clinical outcome. Different factors may have an impact and we aimed to evaluate blood pressure (BP) levels in the first 24 hours after MT.

**Methods** Consecutive AIS patients treated with MT were enrolled in the retrospective bi-center study. Neurological deficit was assessed with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and functional outcome after 3 months with modified Rankin scale (mRS) with a score 0–2 for good outcome. The presence of symptomatic intracerebral hemorrhage (SICH) was assessed according to the SITS–MOST criteria.

**Results** Of 703 treated patients, completed BP levels were collected in 690 patients (350 males, mean age 71±13 years) with median of admission NIHSS 17 points. Patients with mRS 0–2 had a lower median of systolic BP (SBP) compared with those with poor outcome (131 vs 140 mm Hg,  $P<0.0001$ ). The rate of SICH did not differ between the patients with a median of SBP <140 mm Hg and ≥140 mm Hg. (5.1% vs 5.1%,  $P=0.980$ ). Multivariate regression analysis with adjustment for potential confounders showed a median of diastolic BP ( $P=0.024$ , OR: 0.977, 95% CI: 0.957 to 0.997) as a predictor of good functional outcome after MT, and a median of maximal SBP ( $P=0.038$ ; OR: 0.990, 95% CI: 0.981 to 0.999) in the patients with achieved recanalization.

**Conclusion** Lowering of BP within the first 24 hours after MT may have a positive impact on clinical outcome in treated patients.

## INTRODUCTION

Since the positive randomized trials and following the Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials (HERMES) meta-analysis showed a substantial clinical efficacy of mechanical thrombectomy (MT) in acute ischemic stroke (AIS),<sup>1</sup> all centers performing MT worldwide are being challenged to achieve similar or better clinical results. Despite an experienced multidisciplinary stroke team, well organized hospital management, and good technical results, not all treated patients reach a good outcome.

Different factors may have an impact on functional outcome after MT,<sup>2–4</sup> nevertheless, some cannot be affected and some have not yet been sufficiently established.

Although the levels of blood pressure (BP) are generally considered very important for recanalization therapy of AIS, only limited data about levels of BP before and after MT and its impact on clinical outcome are available up to date.<sup>5–7</sup> Moreover, the management of optimal BP in patients undergoing MT is not yet established, formal recommendations are missing, and most centers do not have a standardized protocol for post-MT BP treatment.<sup>8–11</sup>

The aim of our study was to evaluate the influence of BP values within the first 24 hours after MT on a 3-month clinical outcome.

## METHODS

All consecutive non-selected patients, who were treated with MT between 2010 and 2016 in both centers, were enrolled in this retrospective bi-center study. In all patients, the symptomatic occlusion of cerebral artery was detected on computed tomographic angiography or magnetic resonance angiography (MRA). MT was performed in case of occlusion of the middle cerebral artery (MCA; M1 or M2 segment), or distal part of internal carotid artery (ICA), or in the case of occlusion of basilar artery (BAO). In the case of arterial occlusion in anterior circulation, MT was initiated within the first 6 hours after stroke onset. In the case of BAO, MT was performed within the first 24 hours after stroke onset. The size of the hypodense area corresponding to acute infarction larger than one-third of MCA territory present on admission CT in the patients with IS in the anterior circulation was the only imaging exclusion criterion for MT. Prior severe disability and known fatal malignancy were the clinical exclusion criteria. Patients with “wake-up” strokes in the anterior circulation were treated with MT if no hypodense area corresponding to acute infarction was present on admission CT or no hypersignal area corresponding to acute infarction was present on admission MRI sequence fluid attenuation inversion recovery. Admission clinical status was evaluated using the National Institutes of Health Stroke scale

**Table 1** Patients' demographic and baseline clinical characteristics

Parameter	All	mRS 0–2	mRS 3–6	P value
N (males, %)	690 (352, 51%)	332 (176, 53%)	358 (174, 49%)	0.247
Age (years, mean±SD)	71±13	67±13	72±12	<0.0001
Admission NIHSS – median (range)	17 (1–42)	15 (1–36)	18 (1–42)	<0.0001
Hypertension (n, %)	525 (76%)	229 (69%)	296 (83%)	<0.0001
Diabetes mellitus (n, %)	188 (27%)	71 (21%)	117 (33%)	0.001
Ischemic cardiopathy (n, %)	191 (28%)	80 (24%)	111 (31%)	0.043
Hyperlipidemia (n, %)	297 (43%)	140 (42%)	157 (44%)	0.655
Atrial fibrillation (n, %)	299 (43%)	130 (39%)	168 (47%)	0.039
MCA occlusion (n, %)	567 (82%)	285 (86%)	282 (79%)	0.015
ICA occlusion (n, %)	160 (23%)	70 (21%)	90 (25%)	0.207
BA occlusion (n, %)	84 (12%)	32 (10%)	52 (15%)	0.05
Prior IV thrombolysis (n, %)	519 (75%)	272 (82%)	247 (69%)	<0.0001

BA, basilar artery; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

(NIHSS) by a certified neurologist. Intravenous thrombolysis (IVT) was administered within the first 4.5 hours from stroke onset prior to MT if indicated. In patients with BAO, IVT was performed within the first 24 hours from stroke onset. Mechanical thrombectomy was performed using stent retrievers (Solitaire, Catch Device, Trevo, and pRESET). Achieved recanalization status was assessed according to the Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale (TICI) on the final angiogram.<sup>12</sup>

In all patients, the occurrence of intracerebral hemorrhage (ICH) was assessed on the control CT or MRI after 24 hours. Symptomatic ICH was defined as a local remote parenchymal hematoma (type 2) or subarachnoid hemorrhage associated with at least a 4-point increase in NIHSS score or leading to death.<sup>13</sup> Neurological deficit was evaluated using the NIHSS after 24 hours and clinical outcome after 3 months using the modified Rankin scale (mRS). A score of 0–2 points was considered a good outcome. The mRS scoring was performed by an experienced certified neurologist and mostly during scheduled outpatient visits. In some patients, the scoring was performed by phone call with patient's relatives or caregivers.

The patient's BP levels in the first 24 hours after MT were collected as 24 values of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) recorded each hour during hospitalization at the intensive care unit (ICU) after performed MT. The treatment of elevated BP and target BP levels depended on treating physician's decision and clinical status of an individual patient. In the case of previously performed IVT, the BP level 185/110 mm Hg was respected as the maximal upper limit.<sup>14 15</sup> IV administered urapidil (Ebrantil,

Takeda GmbH, Singen, Germany) was the first choice for the BP treatment in most patients in a form of repeated injections or infusion. For the analysis, patients were divided into two groups according to presence/absence of good outcome and compared in values of SBP and DBP. Subsequently, subgroups of patients with a median of SBP <140 mm Hg and ≥140 mm Hg were analyzed.

The study protocol was in compliance with the Declaration of Helsinki (1975) and was approved by the ethical committee of our hospitals.

Statistical analysis SPSS software (version 22.0; SPSS, Chicago, IL) was used for the statistical analysis. Fisher's exact test and the Kruskal–Wallis test were used for nonparametric variables. Data normality was tested using the Shapiro–Wilk test. Univariable and multivariable logistic regression analysis were used to evaluate SBP and DBP as possible predictors of a good 3-month clinical outcome. A multivariate regression model was adjusted for the following potential confounders: age, arterial hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, admission NIHSS, IVT, admission glycemia, recanalization time (onset to maximal achieved recanalization time), and SICH. All tests used  $\alpha$ -level of 0.05 for significance.

## RESULTS

In total, 703 patients were treated with MT using stent retrievers in both centers during the investigated period (2010–2016). Completed BP values within the first 24 hours after MT were collected in 690 patients (350 males, mean age 71±13 years).

**Table 2** Treatment results and their comparison between patients with median of SBP <140 mm Hg and ≥140 mm Hg within first 24 hours after mechanical thrombectomy

Parameter	All	SBP med<140 mm Hg	SBP med≥140 mm Hg	P value
Recanalization time (min, mean±SD)	240±95	240±80	240±110	0.271
Recanalization (TICI≥2b, n, %)	551 (79.9%)	305 (81.1%)	246 (78.3%)	0.366
Complete recanalization (TICI 3, n, %)	444 (64.3%)	249 (66.2%)	195 (62.1%)	0.260
ICH (n, %)	199 (29%)	103 (27.4%)	96 (30.6%)	0.359
SICH (n, %)	35 (5%)	19 (5.1%)	16 (5.1%)	0.980
Median of mRS at 90 days	3	2	4	0.0002
mRS≤2 at 90 days (n, %)	332 (48%)	202 (53.7%)	130 (41.4%)	0.001
Mortality at 7 days (n, %)	58 (8%)	29 (7.7%)	29 (9.2%)	0.473
Mortality at 90 days (n, %)	189 (27%)	88 (23.4%)	101 (32.2%)	0.010

ICH, intracerebral hemorrhage; mRS, modified Rankin Scale; SICH, symptomatic intracerebral hemorrhage; TICI, Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale.

**Table 3** Comparison of BP levels between patients with good and poor outcome in subgroups analysis according to achieved recanalization status

Patient group		All		TICI 3		TICI $\geq$ 2b		TICI<2b		P value			
		mRS 0–2	mRS 3–6	mRS 0–2	mRS 3–6	mRS 0–2	mRS 3–6	mRS 0–2	mRS 3–6				
N		332	358	249	195	301	250	31	108				
SBP (mm Hg)	Mean $\pm$ SD	133 $\pm$ 15	139 $\pm$ 16	<0.0001	132 $\pm$ 15	137 $\pm$ 15	0.0004	132 $\pm$ 15	138 $\pm$ 15	<0.0001	135 $\pm$ 14	139 $\pm$ 18	0.138
	Median	131	140		130	139		131	140		135	140	
	25 percentile	120	128		120	128		120	128		122	130	
	75 percentile	144	150		143	150		143	150		148	152	
DBP (mm Hg)	Mean $\pm$ SD	69 $\pm$ 9	70 $\pm$ 10	0.094	68 $\pm$ 9	69 $\pm$ 9	0.599	68 $\pm$ 9	69 $\pm$ 10	0.201	73 $\pm$ 9	71 $\pm$ 10	0.572
	Median	70	70		69	70		69	70		71	70	
	25 percentile	60	63		60	62		60	62		67	64	
	75 percentile	75	76		74	73		74	75		78	80	
Max.SBP (mm Hg)	Mean $\pm$ SD	161 $\pm$ 22	172 $\pm$ 24	<0.0001	161 $\pm$ 22	171 $\pm$ 23	<0.0001	161 $\pm$ 22	171 $\pm$ 23	<0.0001	164 $\pm$ 23	174 $\pm$ 25	0.032
	Median	160	170		160	170		160	170		160	177	
	25 percentile	147	155		145	155		147	155		147	160	
	75 percentile	175	188		175	185		175	185		180	190	
Max.DBP (mm Hg)	Mean $\pm$ SD	90 $\pm$ 15	93 $\pm$ 15	0.002	89 $\pm$ 13	93 $\pm$ 15	0.015	90 $\pm$ 14	93 $\pm$ 15	0.008	95 $\pm$ 22	94 $\pm$ 15	0.628
	Median	90	90		90	90		90	90		90	90	
	25 percentile	80	85		80	84		80	82		84	85	
	75 percentile	98	100		96	100		96	100		100	101	

DBP, diastolic blood pressure; Max., maximal recorded BP value within first 24 hours after mechanical thrombectomy; mRS, modified Rankin Scale; SBP, systolic blood pressure; TICI, Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale.

Demographic and baseline characteristics of analyzed patients are shown in table 1.

The recanalization (TICI 2b–3) was reached in 551 (79.9%) patients and complete recanalization (TICI 3) in 444 (64.3%) patients. Good 90-day clinical outcome (mRS 0–2) was present in 331 (48%) patients and 186 (27%) patients died within 3 months. ICH after MT was observed in 200 (29%) and SICH in 35 (5%) patients (table 2).

Patients with good outcome had a significantly lower median of SBP and median of maximal recorded SBP compared with those with poor outcome (131 vs 140 mm Hg,  $P<0.0001$ ; 160 vs 170 mm Hg,  $P<0.0001$ ; table 3). Similarly, in the subgroup of patients with achieved recanalization (TICI 2b–3) and with complete recanalization (TICI 3): patients with good outcome had again lower median of SBP (131 vs 140 mm Hg,  $P<0.0001$ ; 130 vs 139 mm Hg,  $P=0.0004$ , table 3). Patients with good outcome were also significantly younger and more frequently treated with IVT, had lower admission NIHSS, less frequently arterial hypertension, atrial fibrillation, and diabetes (table 1).

In the subgroup analysis, patients with a median of SBP <140 mm Hg had significantly better clinical outcome and lower 3-month mortality (table 2), whereas no significant difference was found in the recanalization times and rates between both analyzed subgroups. Similarly, the rate of ICH and SICH did not differ between the patients with a median of SBP <140 mm Hg and  $\geq$ 140 mm Hg (27.4% vs 30.6%,  $P=0.980$ ) (table 2). Patients with SICH had a similar median of SBP and DBP within the first 24 hours after MT compared with those without SICH (table 4).

Univariate logistic regression analysis showed median of SBP ( $P<0.0001$ , OR: 0.976, 95% CI: 0.966 to 0.0986), median of maximal recorded SBP ( $P<0.0001$ , OR: 0.979, 95% CI: 0.972 to 0.986), and DBP ( $P=0.008$ , OR: 0.986, 95% CI: 0.976 to 0.996) as independent predictors of good outcome after MT (table 5). Similar results were shown also in the subgroup of patients with achieved recanalization (TICI 2b–3) and with complete

recanalization (table 5). A multivariate regression model with adjustment for potential confounders showed a median of DBP ( $P=0.024$ , OR: 0.977, 95% CI: 0.957 to 0.997) as a predictor of a good 3-month clinical outcome only (table 6). In the subgroup analysis, a median of maximal recorded SBP ( $P=0.038$ , OR: 0.990, 95% CI: 0.981 to 0.999) was shown as a predictor in the patients with achieved recanalization (TICI 2b–3) and a median of maximal recorded DBP ( $P=0.046$ , OR: 0.984, 95% CI: 0.969 to 1.000) in the patients with complete recanalization (table 6).

## DISCUSSION

Results of our study showed that AIS patients with a good 3-month outcome after MT had significantly lower SBP values within the first 24 hours after recanalization intervention. Patients with a median of SBP <140 mm Hg had significantly better clinical outcome and a lower 3-month mortality. Post-treatment SBP and DBP were found as independent predictors of good outcome and our results support the previously reported data

**Table 4** Comparison of patients with SICH and without SICH after mechanical thrombectomy

Parameter	SICH patients	Non-SICH patients	P value
N (males, %)	35 (20.57)	649 (327, 50)	0.436
Age (years, mean $\pm$ SD)	72.0 $\pm$ 8.7	71.0 $\pm$ 12.6	0.264
Admission NIHSS (median, range)	18 (5–42)	16 (2–36)	0.095
Prior IV thrombolysis (n, %)	24 (68.6%)	492 (75.8%)	0.333
SBP (median, range)	130 (100–164)	135 (60–180)	0.813
DBP (median, range)	69 (46–86)	70 (40–102)	0.590
Maximal SBP (median, range)	175 (135–230)	165 (130–250)	0.029
Maximal DBP (median, range)	90 (72–118)	90 (56–198)	0.862

DB, diastolic blood pressure; ICA, internal carotid artery; IV, intravenous; MCA, middle cerebral artery; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SBP, systolic blood pressure; SICH, symptomatic intracerebral hemorrhage.



**Table 5** Univariate logistic regression analysis for identification of independent predictors of a good 3-month clinical outcome: subgroup analysis of all patients, patients with achieved recanalization (TICI 2b–3), and complete recanalization (TICI 3)

Subgroup	All patients			TICI 2b–3 patients			TICI 3 patients		
	P value	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	OR	95% CI
Age	<0.0001	0.968	0.956 to 0.981	<0.0001	0.968	0.954 to 0.983	0.0004	0.971	0.955 to 0.987
NIHSS	<0.0001	0.897	0.873 to 0.921	<0.0001	0.895	0.869 to 0.922	<0.0001	0.892	0.864 to 0.921
Diabetes mellitus	0.001	0.560	0.398 to 0.790	0.0004	0.511	0.352 to 0.741	0.0003	0.465	0.308 to 0.702
Hypertension	<0.0001	0.466	0.325 to 0.667	0.003	0.534	0.354 to 0.805	0.009	0.540	0.340 to 0.857
Atrial fibrillation	0.040	0.728	0.538 to 0.985	0.113	0.761	0.542 to 1.067	0.183	0.774	0.530 to 1.129
IV thrombolysis	0.0001	2.037	1.424 to 2.915	0.002	1.893	1.264 to 2.834	0.001	2.129	1.361 to 3.332
Recanalization time	<0.0001	0.995	0.993 to 0.997	<0.0001	0.995	0.993 to 0.998	0.0001	0.995	0.993 to 0.998
SICH	0.0005	0.028	0.004 to 0.208	0.0004	0.026	0.004 to 0.195	0.001	0.030	0.004 to 0.224
Median SBP	<0.0001	0.976	0.966 to 0.986	<0.0001	0.975	0.964 to 0.986	0.0004	0.977	0.965 to 0.990
Median max. SBP	<0.0001	0.979	0.972 to 0.986	<0.0001	0.979	0.971 to 0.987	<0.0001	0.980	0.971 to 0.988
Median DBP	0.097	0.987	0.971 to 1.002	0.195	0.988	0.970 to 1.006	0.815	0.998	0.977 to 1.018
Median max. DBP	0.008	0.986	0.976 to 0.996	0.010	0.984	0.972 to 0.996	0.012	0.983	0.970 to 0.996

CI, CI interval; DBP, diastolic blood pressure, max., maximal; MT, mechanical thrombectomy; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio; SBP, systolic blood pressure; SICH, symptomatic intracerebral hemorrhage; TICI, Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale

from recent studies.<sup>5–7</sup> Furthermore, the associations between a higher admission SBP and a lower likelihood of 3-month favorable functional outcome and increased final infarction volume after MT were reported recently.<sup>16</sup>

Despite limited evidence on BP levels during and after MT, our findings may support an importance of BP levels in the management after MT. Clear and reliable recommendations for the management of BP in patients with AIS, who undergo MT, have not yet been established and most centers do not have a standardized protocol for BP treatment after MT.<sup>8–11</sup> Thus we suggest that our findings might contribute to a large discussion on optimal BP management after MT. A recent survey among US centers showed that the majority tended to lower BP levels in patients with successful recanalization and kept higher BP levels in those with unsuccessful recanalization.<sup>11</sup>

In the subgroup of our patients without achieved recanalisation (TICI <2b), no significant difference was found in SBP levels between those with good and poor outcome (table 3). These findings contradict a generally accepted paradigm that higher BP

maintains collateral perfusion in the case of persistent cerebral arterial occlusion. Our results support a previously reported association between increased SBP and DBP levels in non-recanalized patients and a higher likelihood of 3-month mortality and poor outcome.<sup>6</sup> We did not analyze patients with the recanalization grade of TICI 2b and 2c individually, thus we were not able to evaluate whether patients with incomplete recanalization required really higher BP levels to maintain collateral perfusion. In addition, a multivariate regression model with adjustment for potential confounders showed a median of maximal SBP as a significant predictor of good outcome in the patients with achieved recanalization (TICI 2b–3), but not the median of SBP. Furthermore, in the patients with complete recanalization (TICI 3), the multivariate model did not show either SBP variable as a predictor of good outcome (table 6). This may be explained by a previously reported finding that variability of BP with higher maximal SBP peaks, supporting and maintaining collateral perfusion in patients with incomplete recanalization (TICI 2b–c), is strongly associated with poor outcome.<sup>5,17,18</sup> It can be also speculated that the previously

**Table 6** Significant predictors of a good 3-month clinical outcome in multivariate logistic regression model adjusted for age, admission NIHSS, arterial hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, pretreatment IVT, admission glycemia, recanalization time (onset to maximal achieved recanalization time), SICH, medians of SBP and DBP, and medians of maximal SBP and DBP. Subgroup analysis of all patients, patients with achieved recanalization (TICI 2b–3), and complete recanalization (TICI 3)

Subgroup	All patients			TICI 2b–3 patients			TICI 3 patients		
	P value	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	OR	95% CI
Age	<0.0001	0.959	0.942 to 0.976	0.001	0.970	0.952 to 0.988	0.002	0.967	0.947 to 0.987
Admission NIHSS	<0.0001	0.898	0.870 to 0.927	<0.0001	0.900	0.871 to 0.931	<0.0001	0.891	0.859 to 0.925
Admission glycemia	0.0001	0.839	0.767 to 0.918	0.001	0.861	0.785 to 0.944	0.0004	0.828	0.745 to 0.919
IV thrombolysis	0.003	1.985	1.255 to 3.140	0.015	1.811	1.122 to 2.923	0.005	2.137	1.250 to 3.653
Recanalization time	<0.0001	0.995	0.993 to 0.997	0.0001	0.995	0.992 to 0.997	0.0001	0.994	0.991 to 0.997
SICH	0.0005	0.055	0.007 to 0.425	0.010	0.066	0.008 to 0.522	0.004	0.049	0.006 to 0.385
Median max. SBP	NS			0.038	0.990	0.981 to 0.999	NS		
Median DBP	0.024	0.977	0.957 to 0.997	NS			NS		
Median max. DBP	NS			NS			0.046	0.984	0.969 to 1.000

DBP, diastolic blood pressure; IV, intravenous; MT, mechanical thrombectomy, max., maximal; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; NS, not significant; SBP, systolic blood pressure; SICH, symptomatic intracerebral hemorrhage; TICI, Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale.

reported significant decline of SBP within the first 8–12 hours after successful recanalization might have some potential effect.<sup>19</sup>

In the patients with complete recanalization, the multivariate regression model showed the median of maximal DBP as a significant predictor for good outcome (table 6). We may hypothesize that elevated DBP does not principally support cerebral collateral perfusion, but it is more likely associated with pre-treatment diseases (poorly controlled arterial hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, ischemic cardiopathy, renal failure) that are common independent predictors for worse outcome after MT.<sup>20,21</sup>

No association between the occurrence of SICH and BP levels after MT was found and our finding supports the previous report of Goyal et al,<sup>5</sup> but it contradicts the reported data of Mistry et al.<sup>7</sup> In spite of this, we admit that the low number of our patients with SICH might affect our findings. It can be hypothesized that BP levels during intervention and immediately after the end of MT may be more important for the risk of SICH.<sup>5</sup> IVT may also increase the risk of SICH, but the combination of MT with previous IVT did not increase the risk of SICH in our patients (table 4). Likewise in the positive randomized trials<sup>1</sup> and the rate of SICH in our study (5%) was similar to the reported from the HERMES meta-analysis (4.4%).<sup>1</sup>

The presented study has limitations. A retrospective observational analysis was used in the presented study. BP values during the intervention were not collected, a BP value recorded at the patient's admission to ICU after performed MT was the first collected for our analysis. Nevertheless, a recent post-hoc analysis of the Sedation vs. Intubation for Endovascular Stroke Treatment trial showed no association between the difference in SBR, DBR and mean arterial pressure from baseline to the different phases of thrombectomy intervention and NIHSS change after 24 hours.<sup>22</sup> Moreover, no association was found between BP drops during intervention and a change in mRS at 3 months.<sup>22</sup>

Although most of our patients were treated for hypertension after MT with intravenously administered urapidil, some patients were treated also with other medications. Our study was focused on clinical outcomes specifically and no additional imaging analysis was performed to assess the possible relationship between infarct and penumbral volumes and BP levels.

In conclusion, our study demonstrates that patients with lower BP levels within the first 24 hours after MT may have better clinical outcome and lower 3-month mortality. In the absence of evidence from clinical trials, missing reliable recommendations, and different management of BP among endovascular centers worldwide, a further large multicenter prospective study is strongly warranted.

**Contributors** DC, DS: study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data; drafting and critical revision of the manuscript for important intellectual content; and final approval of the version to be published. PD: acquisition of data, analysis and interpretation of data; drafting and critical revision of the manuscript for important intellectual content. MK, FC: acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. JZ: statistical analysis, interpretation of analysis. TV, AP, DO, MC, PJ, MK: acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. TD: acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting and critical revision of the manuscript for important intellectual content. VP, DF: acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. PK: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Funding** This study was funded by IGA LF UP (grant number: 018\_2018); Ministerstvo Zdravotnictví České Republiky (grant number: 17-30101A); Krajska Zdravotní, a.s. (grant number: IGA-KZ-2017-1-2).

**Competing interests** None declared.

**Patient consent for publication** Not required.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

## REFERENCES

- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723–31.
- Linfante I, Starosciak AK, Walker GR, et al. Predictors of poor outcome despite recanalization: a multiple regression analysis of the NASA registry. *J Neurointerv Surg* 2016;8:224–9.
- Sallustio F, Motta C, Pizzuto S, et al. CT angiography-based collateral flow and time to reperfusion are strong predictors of outcome in endovascular treatment of patients with stroke. *J Neurointerv Surg* 2017;9:940–3.
- Gordon WR, Salamo RM, Behera A, et al. Association of blood glucose and clinical outcome after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *Interv Neurol* 2018;7:182–8.
- Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, et al. Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in large vessel occlusion strokes. *Neurology* 2017;89:540–7.
- Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, et al. Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in non-recanalized large vessel occlusion patients. *J Neurointerv Surg* 2018;10:925–31.
- Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, et al. Systolic blood pressure within 24 hours after thrombectomy for acute ischemic stroke correlates with outcome. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006167.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:3020–35.
- Wahlgren N, Moreira T, Michel P, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: consensus statement by ESO–Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016;11:134–47.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46–110.
- Mistry EA, Mayer SA, Khatri P. Blood pressure management after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: a survey of the stroke net sites. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:2474–8.
- Higashida RT, Furlan AJ. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:109–37.
- Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. 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* 2008;39:3316–22.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870–947.
- The European Stroke Organisation (ESO). Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke. 2008 <https://eso-stroke.org/eso-guideline-directory/> (accessed 6 Jun 2018).
- Goyal N, Tsivgoulis G, Iftikhar S, et al. Admission systolic blood pressure and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with endovascular treatment. *J Neurointerv Surg* 2017;9:451–4.
- de Havenon A, Bennett A, Stoddard GJ, et al. Determinants of the impact of blood pressure variability on neurological outcome after acute ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol* 2017;2:1–6.
- Bennett AE, Wilder MJ, McNally JS, et al. Increased blood pressure variability after endovascular thrombectomy for acute stroke is associated with worse clinical outcome. *J Neurointerv Surg* 2018;10:823–7.
- John S, Hazaa W, Uchino K, et al. Timeline of blood pressure changes after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke based on recanalization status. *J Neurointerv Surg* 2017;9:455–8.
- Manabe Y, Kono S, Tanaka T, et al. High blood pressure in acute ischemic stroke and clinical outcome. *Neurol Int* 2009;16:e1.
- Maier B, Gory B, Taylor G, et al. Mortality and disability according to baseline blood pressure in acute ischemic stroke patients treated by thrombectomy: a collaborative pooled analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006484.
- Schönenberger S, Uhlmann L, Ungerer M, et al. Association of blood pressure with short- and long-term functional outcome after stroke thrombectomy: post hoc analysis of the SIESTA Trial. *Stroke* 2018;49:1451–6.

## Příloha 8. Přehledná vědecká práce

Černík D, Cihlář F, Šaňák D. Klinický výsledek u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou léčených mechanickou trombektomií: Co můžeme ovlivnit v akutní fázi léčby?

Práce je v recenzním řízení v časopise Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie (Cesk Slov Neurol N), zasláno 11. února 2019.

## Klinický výsledek u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou léčených mechanickou trombektomií: Co můžeme ovlivnit v akutní fázi léčby?

### **Abstrakt:**

Mechanická trombektomie (MT) je standardní, vysoce efektivní a bezpečná léčba symptomatického uzávěru mozkové tepny u pacientů s akutní ischemickou CMP. I přes technicky úspěšnou MT však bohužel všichni pacienti nedosáhnou dobrého klinického výsledku. Vliv na klinický výsledek mohou mít rozličné faktory, přičemž pouze některé z nich jsou potenciálně ovlivnitelné. Mezi tyto faktory patří rekanalizační čas, krevní tlak a glykémie po MT, použití celkové anestezie (CA), výběr rekanalizační techniky a instrumentária pro MT, zkušenosti intervenčního centra a logistika pacientů s akutní iCMP. Ačkoliv u většiny zmiňovaných faktorů dosud chybí data z velkých randomizovaných studií pro klinickou praxi a nejsou k dispozici odborná doporučení, měla by jim být přesto věnována náležitá pozornost. Správné porozumění a adekvátní ovlivnění zmiňovaných faktorů může zkvalitnit management MT a napomoci již nyní k lepším klinickým výsledkům.

**Klíčová slova:** Mechanická trombektomie, Ischemická cévní mozková příhoda, Klinický výsledek, Management

Clinical outcome in acute ischemic stroke patients treated with mechanical thrombectomy:  
What we can affect in acute phase of treatment?

### **Abstract:**

Mechanical thrombectomy (MT) is a standard, highly effective and safe treatment of symptomatic occlusion of cerebral vessels in acute ischemic stroke patients. Despite successful recanalization not all patients achieve a good clinical outcome. Different factors may have an impact on clinical outcome and only some of them can be potentially affected. Recanalization time, blood pressure, glycemia, general anesthesia, retrieving techniques and instruments, experience of interventional center and patients' logistics belong to these factors. However, data from large randomized trials about majority of factors are still missing for a clinical practice and expert recommendations has not yet been present, these factors should be considered carefully in the management of MT. Understanding and adequate affecting some of these factors may improve the management of MT and help to better clinical results already now.

**Key words:** Mechanical thrombectomy, Ischemic Stroke, Clinical outcome, Management

## Úvod:

Ischemické CMP (iCMP) zůstávají i přes významné pokroky v prevenci a v léčbě jednou z nejčastějších příčin morbidit a mortality v ČR. V roce 2011 byla incidence iCMP v ČR 211 případů na 100 000 obyvatel [1]. Kauzální léčbu akutní iCMP představuje rekanalizační terapie, přičemž historicky první standardní byla intravenózní trombolýza (IVT), kterou je možno podat nejpozději do čtyř a půl hodin od rozvoje příznaků iCMP [2-4]. Provedení IVT má řadu kontraindikací, které souvisí s rizikem závažného krvácení při podání fybrinolytika [2-4]. Hlavní nevýhodou IVT však představuje malá efektivita v případech okluze velké mozkové tepny (arteria carotis interna - ACI, arteria cerebri media - ACM, arteria basilaris - AB), kdy bylo dosaženo 15-30 % časně rekanalizace v závislosti na použité metodě důkazu rekanalizace a zejména na době diagnostiky rekanalizace po IVT [5-7]. Další standardní rekanalizační terapii představuje mechanická trombektomie (MT), při které je endovaskulárním přístupem mechanicky odstraněna krevní sraženina z uzavřené mozkové tepny.

## Mechanická trombektomie

Prvním zařízením pro léčbu akutní iCMP byl Merci™ retriever (USA 2004) na základě výsledků dvou prospektivních studií MERCI [8] a Multi-MERCI [9]. Retriever byl tvořen nitinolovým vodičem s tvarovou pamětí tvořící spirálu po vysunutí z katétru. Paralelně byl vyvinut odlišný koncept používající aspirační katetry, které byly zaváděny intrakraniálně před uzavěr tepny [10]. Dobré technické i klinické výsledky prospektivní multicentrické studie Penumbra Stroke Trial vedly ke schválení také této metody léčby u iCMP [11]. V roce 2010 se objevují první publikace o použití retrahovatelného samoexpandibilního stentu k léčbě iCMP [12], který byl původně vyvinut k léčbě aneurysmat intrakraniálních tepen [13]. V první publikované studii bylo léčeno 20 pacientů s úspěšnou rekanalizací u 90 % z nich a s dosažením dobrého klinického výsledku (dle modifikované Rankinovy škály-mRS  $\leq 2$ ) u 45 % pacientů [12]. Následovaly další, již prospektivní a multicentrické studie, které potvrdily vysokou bezpečnost a technickou i klinickou efektivitu stent-retrieverů [14-16] vč. randomizovaného srovnání s Merci retrieverem [14,15].

Snaha o potvrzení prospěšnosti endovaskulární léčby iCMP vedla k provedení tří velkých randomizovaných multicentrických studií (IMS III – Interventional Management of Stroke III [17], SYNTHESIS – Intra-arterial versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke [18], MR RESCUE – Magnetic resonance and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy [19]), jejichž výsledky byly publikovány v roce 2013. Všechny tři studie však přinesly negativní výsledky a v řadě zemí zastavily rozvoj endovaskulárních technik. Design studií byl následně podroben kritice pro významné nedostatky: dlouhý náběh pacientů, minimum pacientů léčených stent-retrievery (1,5 %), pacienti s rozsáhlými ischemickými změnami, absence zobrazení tepen u některých pacientů a velmi nízký počet dosažených rekanalizací (27 – 50 %). Zmíněné nedostatky vedly k designu nových studií se striktnějším zobrazovacím protokolem, větším důrazem na efektivní logistiku a použitím stent-retrieverů. Na podzim 2014 a začátkem roku 2015 byly publikovány pozitivní výsledky pěti randomizovaných studií [20-24] (Tab1). Ve všech studiích dopadli pacienti léčení MT proti standardní terapii (vč. IVT) významně lépe při vysokém počtu dosažených rekanalizací (Tab 1) [25]. Počet symptomatických krvácení (SICH) a ostatních komplikací byl nízký a nelišil se oproti pacientům v kontrolních skupinách. Rovněž tříměsíční mortalita nebyla významně vyšší (Tab 1) [25]. Publikace těchto výsledků znamenala převrat v léčbě akutní iCMP a MT se stala standardní terapií [26, 27]. Metanalýza výsledků ze všech pěti studií ukázala prospěšnost trombektomie u pacientů nad 80 let, dále u pacientů, kterým nebyla podána IVT, a u pacientů s Alberta Program Early CT score (ASPECTS) nad pět bodů [25]. V roce 2018 byly publikovány dvě studie, které zahrnovaly pacienty léčené po standardním časovém okně. V obou studiích bylo použito pokročilé zobrazení s cílem identifikovat pacienty s penumbrou po šesté hodině od vzniku příznaků. Ve studii DAWN (DWI or CTP Assesment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) byla použita kombinace klinické tíže deficitu (NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale) a nálezu na difúzně vážené MR nebo perfúzním CT. Pacienti byli léčeni

v časovém okně šest až 24 hodin od doby, kdy byli naposledy spatřeni bez klinických obtíží, pouze 12 % pacientů však mělo známou dobu vzniku příznaků. Nezávislosti dosáhlo ve třech měsících 49 % pacientů proti kontrolní skupině s 13 % [28]. Ve studii DEFUSE-3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke-3) byli zařazeni pacienti v časovém okně šest až 16 hodin od doby, kdy byli naposledy spatřeni bez příznaků na základě perfuzního CT a maximální velikosti jádra ischemie. Známou dobu vzniku iktu mělo jen 36 % pacientů. Nezávislosti ve třech měsících dosáhlo 45 % pacientů, proti kontrolní skupině se 17 % [29]. Celkem bylo v obou studiích léčeno 42 pacientů se známou dobou trvání symptomů iktu více než šest hodin a 60 % z nich dosáhlo dobrého klinického výsledku (mRS 0-2). Na základě pozitivních výsledků došlo i ke změně doporučení AHA/ASA [4].

### **Aktuální indikační kritéria pro MT**

Aktuálně platná (Únor 2019) indikační kritéria pro MT [26]: pacient starší 18 let, klinický obraz iCMP (minimálně dva body ve škále NIHSS) a radiologicky potvrzený symptomatický uzávěr: a) intrakraniální části ACI, b) proximální části ACM (segment M1) nebo jejího větvení (segment M2), c) AB. Léčba by měla být zahájena do šesti hodin od vzniku příznaků (krom AB, kde časové omezení neplatí [26]). Dle aktuálních doporučení AHA/ASA 2018 je možné provést MT i po šesté hodině u pacientů selektovaných dle kritérií studií DAWN a DEFUSE-3 (Tab2) [4,28,29].

I přes včas provedenou technicky úspěšnou MT všichni pacienti nedosáhnou dobrého klinického výsledku. Existuje celá řada podmínek a faktorů, které mohou mít vliv na výsledek léčby, přičemž jen některé z nich lze ovlivnit. V následující části se věnujeme ovlivnitelným faktorům, které mají význam v akutní fázi léčby iktu.

### **Glykemie po výkonu**

Ačkoliv je hyperglykemie při CMP dávana do souvislosti se stresovou reakcí na vzniklou iCMP, trvání hyperglykémie v následujících hodinách již koreluje s horším klinickým výsledkem a je doporučeno korigovat glykémii (GLY) k hodnotám 7,8 - 10 mmol/l za monitorace GLY k prevenci hypoglykémie [4]. Dle dosud publikovaných výsledků jsou diabetes mellitus a vstupní GLY považovány za neovlivnitelné prediktory špatného klinického výsledku po MT [30-32]. Pozornost se proto zaměřila na vliv hodnot GLY po MT. Gordon et al referovali signifikantně vyšší hladinu GLY v prvních 24 hodinách po výkonu u pacientů se špatným klinickým výsledkem oproti pacientům s dobrým výsledkem [33]. Kim a kol referovali význam GLY pouze u skupiny pacientů s dobrým kolaterálním zásobením teritoria postižené tepny, kdy vyšší hodnota GLY snižovala šanci na dobrý klinický výsledek [34]. V recentní retrospektivní analýze 690 pacientů byla nalezena asociace mezi klinickým výsledkem a hodnotou GLY v prvních 48 hodinách po MT [35]. I přes průkaz možné asociace mezi vyšší GLY (vstupní i v poiktovém období) a klinickým výsledkem dosud nejsou dostupná relevantní data, zda by cílené snížení GLY znamenalo zvýšení šance na dobrý klinický výsledek.

### **Krevní tlak po výkonu**

Hodnoty krevního tlaku (TK) jsou považovány za důležité pro rekanalizační terapii akutní iCMP, přesto jsou dosud k dispozici pouze omezené údaje o TK před a po MT a jeho dopadu na klinický výsledek po MT, které jsou navíc částečně kontroverzní [36-41]. Nedávno byla publikována korelace mezi vstupním systolickým TK (STK) před MT a funkčním výsledkem po třech měsících po iCMP, kdy vyšší hodnota STK byla sdružena s horším výsledkem [39,40]. Naopak studie SIESTA (Sedation vs. Intubation for Endovascular Stroke Treatment) překvapivě neprokázala vztah mezi hodnotami TK před, v průběhu a po MT a klinickým výsledkem [41]. Jasná doporučení pro léčbu TK po MT u pacientů s akutní iCMP dosud nebyla stanovena a většina center nemá ani standardizovaný protokol pro léčbu TK po MT [4,42,43]. Nedávný průzkum mezi velkými centry v USA ukázal, že ve většině center panovala tendence ke snížení TK u pacientů s úspěšnou rekanalizací a udržování vyššího TK u

pacientů s neúspěšnou rekanalizací [43]. Dle výsledků několika recentních studií vychází STK po MT jako nezávislý prediktor dobrého klinického výsledku [36-38]. K obdobným výsledkům dospěla velmi recentní retrospektivní analýza 690 pacientů. Pacienti s dobrým klinickým výsledkem měli nižší medián STK ve srovnání s pacienty se špatným klinickým výsledkem (131 vs. 140 mm Hg,  $p < 0,0001$ ). Výskyt SICH se nelišil u pacientů s mediánem STK  $< 140$  mm Hg a  $\geq 140$  mm Hg. (5.1 % vs. 5.1 %,  $p = 0.980$ ) [44].

### **Druh anestezie v průběhu výkonu**

V průběhu endovaskulárního výkonu je z anesteziologických přístupů nejčastěji volena sedace nebo celková anestezie (CA). Oba přístupy mají své benefity i komplikace [45-47]. Recentní randomizovaná studie SIESTA poněkud překvapivě neprokázala rozdíl v klinickém výsledku při srovnání obou uvedených přístupů [48]. Z dalších dosud publikovaných zkušeností však vyplývá větší prospěch z použití sedace a CA je proto doporučována pouze v nejnutejších případech [26,49-50]. Analýza výsledků studie MR CLEAN prokázala benefit z MT pouze u pacientů, u kterých nebylo přistoupeno k CA [45]. Hlavní výhodami užití sedace je možnost sledovat periprocedurální vývoj neurologického nálezu a stabilnější hemodynamické parametry v průběhu výkonu. Hlavní nevýhodami sedace je riziko vnímání bolesti, agitovanost a nespokojenost při výkonu a pohybem indikované ztížení technického provedení MT, riziko aspirace a hypoxie [46]. Naopak výhodou CA je dokonalé omezení pohybu pacienta, a tedy zjednodušení technického provedení MT se snížením rizika možných technických komplikací. Dále je to zajištění optimálních ventilačních parametrů. Hlavními nevýhodami může být časové zpoždění začátku MT, výraznější výkyvy TK (hypotenze, hypotenzí indukované selhání kolaterálního zásobení postižené oblasti [26]), riziko pneumonie a sepse, obtížná extubace obzvláště u starších pacientů [45-47]. Dle současných doporučení je obecně preferována sedace. CA je indikována v případě respirační insuficience či nebezpečí aspirace (bulární syndrom), u pacientů s těžkým deficitem s poruchou vědomí (např. okluze AB) a u výrazně neklidných a nespokojených pacientů [26].

### **Rekanalizační čas**

Při uzavěru mozkové tepny dochází v určitém rozsahu k nevratnému poškození mozkových buněk (nekróza, infarct core). Část mozkové tkáně je poškozena pouze dočasně - reverzibilně (metabolický útlum, ischemický polostín, ischemická penumbra). Ischemická penumbra je cílem terapeutických postupů akutního stadia CMP. V případě nedostatečně rychlé intervence i v této oblasti dojde k ireverzibilním změnám (patofyziologicky ke kombinaci apoptózy a nekrózy mozkových buněk) [51]. Klinický výsledek rekanalizační terapie tedy závisí na době rekanalizace. Pacienti s kratším časem od vzniku CMP do rekanalizace mají větší šanci na dobrý klinický výsledek [52]. U neselektovaných pacientů významně klesá po šesté hodině klinická efektivita technicky úspěšné MT [25, 53]. Podstatná část této doby stále spadá do přednemocniční péče a je tedy velmi žádoucí soustavně vzdělávat jak laickou veřejnost, tak zdravotnickou záchrannou službu (ZZS). Důležitým aspektem je také logistika pacientů, která bude diskutována dále. Rovněž v rámci samotného technického provedení MT je vyvíjena snaha, co nejvíce zkrátit intervenci.

### **Zkušenost intervenčního radiologa a zkušenosti intervenčního centra**

Zkušenost intervenčních center a intervenčního radiologa výrazně ovlivňuje jak dobu do zahájení MT, tak dobu a úspěšnost samotného výkonu. Recentně publikované srovnání intervenčních center v ČR ukazuje výrazně rozdílné klinické výsledky po MT u stejné populace mezi jednotlivými centry [54]. Gupta a kol. prokázal u center s vysokým počtem léčených pacientů (více než 50 výkonů ročně) významně kratší časy do zahájení intervence, významně kratší dobu intervence a vyšší procento úspěšné rekanalizace. Výsledkem byl i lepší klinický výsledek léčby, a to i přes vyšší podíl sekundárních transportů u těchto center [55]. Rinald a kol. prokázali významně nižší mortalitu u pacientů léčených v centrech vysokým počtem výkonů ( $> 132$  výkonů ročně) ve srovnání s centry s nízkým počtem výkonů ( $< 27$  výkonů ročně). Tyto výsledky naznačují, že zkušenost centra může být důležitější než zpoždění v rekanalizaci

způsobené sekundárním transportem [56]. Dnes je již široce akceptována důležitost sledování a pravidelného vyhodnocování tzv. klíčových intervalů v jednotlivých centrech (např. čas od příjezdu do nemocnice k punkci třísla, čas od punkce třísla po první retrakci atd.) a současně také srovnávání těchto parametrů mezi jednotlivými centry [57].

### **Technické provedení MT**

V současnosti je dostupná celá řada instrumentárií, která se liší rozměry, designem i principem použití. Volba instrumentu či techniky může mít zásadní vliv na výsledek intervence. V pozitivních randomizovaných studiích byly použity výlučně stent-retrievery, a analýza dat z registru STRATIS ukázala, že velice dobré technické výsledky randomizovaných studií mohou být reprodukovány i v běžné klinické praxi [58]. V retrospektivní analýze 176 pacientů byl demonstrován vliv velikosti použitého stent-retrieveru (6 mm vs. 4 mm) na technický výsledek (stupeň rekanalizace). Užitím 6 mm stent-retrieveru bylo dosaženo vyššího stupně rekanalizace při zachování stejné bezpečnosti výkonu [59]. Další druh intervence představuje aspirační trombektomie. Ve studii Vargase et al. na 191 pacientech byla použita metoda primární aspirace (the direct aspiration first pass technique, ADAPT), přičemž rekanalizace TICI 2b-3 (Thrombolysis in Cerebral Infarction) bylo dosaženo u 94,2 % pacientů a 54,1 % pacientů dosáhlo nezávislosti po třech měsících [60]. V roce 2017 byla publikována randomizovaná studie ASTER (The Contact Aspiration vs Stent Retriever for Successful Revascularization), ve které bylo dosaženo úspěšné rekanalizace u 85,4 % (n = 164) pacientů léčených kontaktní aspirací oproti 83,1 % (n = 157) pacientům léčeným stent-retrieverem (p = 0,53). Nicméně u pacientů léčených aspirací byla častěji potřeba doplňková léčba (32,8 % oproti stent-retrieverům (23,8 %, p=0,05) [61]. Trombektomie stent-retrieverem tak zůstává úspěšnější metodou v dosažení rekanalizace bez aditivních technik, nicméně za cenu lehce prodlouženého intervalu od punkce třísla do rekanalizace [62]. Kombinace aspirace a stent-retrieveru po selhání primární trombektomické metody může zvýšit úspěšnost při rekanalizaci [63]. Některá pracoviště proto již používají primárně různé kombinace aspirační trombektomie a použití stent-retrieveru, např. metodu ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke, ARTS) [64].

### **Logistika akutní péče o CMP**

V souvislosti se zavedením MT jako standardní léčby akutní iCMP nastala potřeba změny logistiky přednemocniční péče tak, aby pacienti - kandidáti MT byli léčeni co nejdříve. Změna se týká zejména oblastí, kde jsou většinou pacienti primárně směřováni do center, která neprovádí MT. V ČR se jedná o iktová centra (IC), ze kterých je nutný transport do vyššího centra (Komplexní cerebrovaskulární centrum – KCC). V současnosti jsou nejvíce diskutovány dva hlavní logistické přístupy. První představuje koncept označovaný „drip ‘n’ ship“. Jedná se o transport pacienta z terénu do nejbližšího centra, kde je pacient vyšetřen, léčen IVT a při nálezů okluze velké tepny je pak pacient sekundárně transportován do centra, kde je provedena MT. Výhodou tohoto konceptu je selekce indikovaných pacientů v primárních centrech a včasné podání IVT. Jedinou, ale zásadní nevýhodou tohoto konceptu je výrazná časová ztráta způsobená sekundárními transporty. Druhým konceptem je přímý transport pacienta do centra provádějícího MT – tzv. „Mothership“. Hlavní výhodou je eliminace časových ztrát v důsledku sekundárního transportu z primárních center. Velkou nevýhodou je významně vyšší zatížení sekundárního centra pacienty, kteří k MT nakonec indikováni nejsou pro absenci vhodného uzávěru mozkové tepny, přičemž současně dochází ke zdržení podání IVT v důsledku delšího transportu pacienta z místa vzniku iktu. Navíc, avízo kandidáta k MT často vede ke zbytečnému zastavení elektivního programu na angiolince. Významnou limitací představuje také identifikace pacienta s uzávěrem mozkové tepny v terénu na základě orientačního klinického vyšetření ZZS. V současnosti jsou testovány různé koncepty identifikace vhodného kandidáta pomocí jednoduchých klinických testů s různou senzitivitou a specificitou [65]. S ohledem na aktuální časové zdržení dané sekundárním transportem je při srovnání konceptů Mothership a drip ‘n’ ship preferován Mothership a některá recentně publikovaná data potvrzují vyšší šanci na lepší klinický výsledek u pacientů přímo transportovaných k MT [66]. Některé práce však tento



rozdíl nepotvrdily [67]. Koncept drip'n'ship může být prospěšný v oblastech, kde je výrazně rozdílná časová dostupnost ve prospěch IC oproti KCC [68]. V ČR při velké hustotě sítě IC a KCC však tato možnost prakticky nenastává. V rámci ČR je nyní diskutován ještě třetí přístup (pokračující primární transport, modifikovaný sekundární transport), který minimalizuje nevýhody předchozích konceptů a funguje nyní v Ústeckém kraji, kde je iktový program zajišťován jedním KCC a čtyřmi IC. Ve spolupráci se ZZS je nastaven pokračující primární transport z terénu přes IC do KCC. V IC probíhá akutní diagnostika na pracovišti výpočetní tomografie (CT), kde je v indikovaných případech zahájena i IVT. Z CT pracoviště následně pokračuje primární transport ZZS do KCC, kde je provedena MT. Systém předpokládá fungující komunikaci a součinnost ZZS - IC, IC - intervenční radiolog (KCC) a optimalizaci nemocniční logistiky v rámci jednotlivých center. Výhodou je, že se pacient dostává bez prodlev ke specifické terapii (IVT) v IC, nedochází k prodlevám v rámci organizace sekundárního transportu (pacient není v IC hospitalizován a pokračuje s primární výjezdovou skupinou ZZS), do KCC jsou směřováni pouze indikovaní pacienti, intervenční tým je připraven již při příjezdu pacienta, je zastaven elektivní program na angiolinece pouze v indikovaných případech. Nevýhodou jsou vyšší nároky na výše uvedenou spolupráci IC-KCC-ZZS [69]. Srovnání přímého transportu a uvedeného pokračujícího primárního transportu přes CT iktového centra nebylo dosud publikováno.

## **Závěr**

I přes velmi dobré technické výsledky a stále větší dostupnost MT nedosahují všichni pacienti dobrého klinického výsledku. Existuje celá řada faktorů, které mohou mít vliv na dobrý klinický výsledek. Některé z faktorů dokonce můžeme aktivně ovlivnit, nicméně nám dosud chybí výsledky z velkých randomizovaných studií, které by přinesly dostatečně jasnou evidenci pro klinickou praxi a změnu odborných doporučení. Přesto by měla být těmto ovlivnitelným faktorům již nyní věnována náležitá pozornost. Správné porozumění a adekvátní ovlivnění zmiňovaných faktorů může zkvalitnit management MT a napomoci již nyní k lepším klinickým výsledkům.

## **Literatura:**

1. Šedová P, Brown RD, Zvolisky M, et al. Incidence of Hospitalized Stroke in the Czech Republic: The National Registry of Hospitalized Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26(5): 979-986. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.006.
2. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee a the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke 2008, Update 2009, Available from URL: <http://www.eso-stroke.org/esostroke/education/guidelines.html> (accessed 20 Jan 2019).
3. Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP. Doporučený postup pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2014, *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(3): 381–385.
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3): e46-e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
5. Muchada M., Rodriguez-Luna D. Pagole J, et al. Impact of Time to Treatment on Tissue-Type Plasminogen Activator-Induced Recanalization in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2014; 45: 2734-2738.
6. Molina C, Ribo M, Rubiera M, et al. Microbubble Administration Accelerates Clot Lysis During Continuous 2-MHz Ultrasound Monitoring in Stroke Patients Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *Stroke* 2006; 37: 425-429.
7. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; 41(10): 2254-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535.
8. Smith WS. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) trial, part I. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(6): 1177-82.

9. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Multi MERCI Investigators, Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39(4): 1205-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497115.
10. Bose A, Henkes H, Alfke K, et al. Penumbra Phase 1 Stroke Trial Investigators. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(7): 1409-13. doi: 10.3174/ajnr.A1110.
11. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40(8): 2761-8. doi:10.1161/STROKEAHA.108.544957.
12. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, et al. A. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 2010; 41(8): 1836-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.584904.
13. Liebig T, Henkes H, Reinartz J, et al. A novel self-expanding fully retrievable intracranial stent (SOLO): experience in nine procedures of stent-assisted aneurysm coil occlusion. *Neuroradiology* 2006; 48(7): 471-8.
14. Saver JL, Jahan R, Levy E, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 1241–9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1.
15. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 1231–40. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9.
16. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, et al. Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44(10): 2802-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001232.
17. Broderick JP, Palesh YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(13): 893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
18. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1213701.
19. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 914–923. doi: 10.1056/NEJMoa1212793.
20. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(1): 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
21. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(11): 1019–1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
22. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(24): 2285–2295. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.
23. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372(11): 1009–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
24. Jovin TG, Chamoro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
25. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723-31
26. Šaňák D, Neumann J, Tomek A, et al. Doporučení pro rekanalizační léčbu akutního mozkového infarktu – verze 2016, *Cesk Slov Ne urol N* 2016; 79/112(2): 231– 234.,
27. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. for the American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020–35. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000074>.
28. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. for the DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706442>.
29. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. for the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973
30. Lu GD, Ren ZQ, Zhang JX, et al. Effects of Diabetes Mellitus and Admission Glucose in Patients Receiving Mechanical Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care* 2018; 29(3): 426-434. doi: 10.1007/s12028-018-0562-4.
31. Kim JT, Jahan R, Saver JL, et al. for the SWIFT Investigators. Impact of Glucose on Outcomes in Patients Treated With Mechanical Thrombectomy: A Post Hoc Analysis of the Solitaire Flow Restoration

- With the Intention for Thrombectomy Study. *Stroke* 2016; 47(1): 120-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010753.
32. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, et al. Admission hyperglycemia and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2018; 10(2): 112-117. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-012993.
33. Gordon WR, Salamo RM, Behera A, et al. Association of Blood Glucose and Clinical Outcome after Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Interv Neurol*. 2018; 7(3-4): 182-188. doi: 10.1159/000486456.
34. Kim JT, Liebeskind DS, Jahan R, et al. Impact of Hyperglycemia According to the Collateral Status on Outcomes in Mechanical Thrombectomy. *Stroke*. 2018; 49(11): 2706-2714. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022167.
35. Černík D, Šaňák D, Divišová P, et al. Vliv hodnot glykemie v prvních 48 hodinách po mechanické trombektomii na klinický výsledek u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou. [abstract]. *Cesk Slov Ne urol N* 2018; 81/114 (Suppl 2): 2S12.
36. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, et al. Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in large vessel occlusion strokes. *Neurology* 2017; 89(6): 540-547. doi: 10.1212/WNL.0000000000004184.
37. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, et al. Systolic Blood Pressure Within 24 Hours After Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Correlates With Outcome. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(5). pii: e006167. doi: 10.1161/JAHA.117.006167.
38. Bennett AE, Wilder MJ, McNally JS, et al. Increased blood pressure variability after endovascular thrombectomy for acute stroke is associated with worse clinical outcome. *J Neurointerv Surg*. 2018; 10(9): 823-827. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013473.
39. Goyal N, Tsivgoulis G, Ifthikhar S, et al. Admission systolic blood pressure and outcome in large vessel occlusion strokes treated with endovascular treatment. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 451-454. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012386.
40. Maier B, Gory B, Taylor G, et al. Mortality and disability according to baseline blood pressure in acute ischemic stroke patients treated by thrombectomy: A collaborative pooled analysis. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006484. doi: 10.1161/JAHA.117.006484.
41. Schönenberger S, Uhlmann L, Ungerer M, et al. Association of Blood Pressure with Short- and Long-Term Functional Outcome After Stroke Thrombectomy: Post Hoc Analysis of the SIESTA Trial. *Stroke* 2018; 49(6): 1451-1456. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019709.
42. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015 supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016; 11(1): 134-147. doi: 10.1177/1747493015609778
43. Mistry EA, Mayer SA, Khatri P. Blood Pressure Management after Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Survey of the StrokeNet Sites. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27(9): 2474-2478. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.003.
44. Černík D, Šaňák D, Divišová P, et al. Impact of blood pressure levels within first 24 hours after mechanical thrombectomy on clinical outcome in acute ischemic stroke patients *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2019. Epub: 06 February 2019. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014548
45. Berkhemer OA, van den Berg LA, Fransen PS, et al.; MR CLEAN investigators. The effect of anesthetic management during intra-arterial therapy for acute stroke in MR CLEAN. *Neurology* 2016; 87(7): 656-64. doi: 10.1212/WNL.0000000000002976.
46. Tinoco CSL, Santos PMCD. Anesthetic management of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Influences on outcome and complications. *Rev Bras Anesthesiol* 2018; 68(6): 613-623. doi: 10.1016/j.bjan.2018.06.004.
47. Brinjikji W, Pasternak J, Murad MH, et al. Anesthesia-Related Outcomes for Endovascular Stroke Revascularization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017; 48(10): 2784-2791. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017786.
48. Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, et al. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(19): 1986-1996. doi: 10.1001/jama.2016.16623
49. Gravel G, Boulouis G, Benhassen W, et al. Anaesthetic management during intracranial mechanical thrombectomy: systematic review and meta-analysis of current data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(1): 68-74. doi: 10.1136/jnnp-2018-318549.
50. Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M, et al. HERMES collaborators. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having

- endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2018; 17(1):47-53. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30407-6.
51. Škoulořík D., Šaňák D. Rekanalizační terapie akutní ischemické cévní mozkové příhody. Praha: Maxdorf, 2013.
  52. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; 41(10): 2254-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535.
  53. Menon BK, Almekhlafi MA, Pereira VM, et al. STAR Study Investigators. Optimal workflow and process-based performance measures for endovascular therapy in acute ischemic stroke: analysis of the Solitaire FR thrombectomy for acute revascularization study. *Stroke* 2014; 45(7): 2024-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005050.
  54. Köcher M, Šaňák D, Zapletalová J, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Czech Republic: Technical Results from the Year 2016. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41(12): 1901-1908. doi: 10.1007/s00270-018-2068-z
  55. Gupta R, Horev A, Nguyen T, et al. Higher volume endovascular stroke centers have faster times to treatment, higher reperfusion rates and higher rates of good clinical outcomes. *J Neurointerv Surg* 2013; 5(4): 294-7. doi: 10.1136/neurintsurg-2011-010245.
  56. Rinaldo L, Brinjikji W, Rabinstein AA. Transfer to High-Volume Centers Associated With Reduced Mortality After Endovascular Treatment of Acute Stroke. *Stroke* 2017; 48(5): 1316-1321. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016360.
  57. Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke: From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO). *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29(4): 441-453. doi: 10.1016/j.jvir.2017.11.026.
  58. Mueller-Kronast NH, Zaidat OO, Froehler MT, et al. STRATIS Investigators. Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke: Primary Results of the STRATIS Registry. *Stroke* 2017; 48(10): 2760-2768. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016456.
  59. Cihlář F, Smolka F, Černík D, et al. Srovnání technických výsledků endovaskulární léčby ischemické cévní mozkové příhody při použití 4 mm a 6 mm stentrievru. *Ces Radiol* 2018; 72(2): 84 -89
  60. Vargas J, Spiotta A, Fargen K, et al. Long term experience using the ADAPT technique for the treatment of acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2017; 9(5): 437-441. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012211.
  61. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. ASTER Trial Investigators. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(5): 443-452. doi: 10.1001/jama.2017.9644.
  62. Tsang COA, Cheung IHW, Lau KK, et al. Outcomes of Stent Retriever versus Aspiration-First Thrombectomy in Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018; 39(11): 2070-2076. doi: 10.3174/ajnr.A5825.
  63. Wei D, Mascitelli JR, Nystal DA, et al. The Use and Utility of Aspiration Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017; 38(10): 1978-1983. doi: 10.3174/ajnr.A5309.
  64. Massari F, Henninger N, Lozano JD, et al. ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): Initial clinical experience. *Interv Neuroradiol*. 2016; 22(3): 325-32. doi: 10.1177/15910199166632369.
  65. Václavík D, Bar M, Klečka L, et al. Prehospital stroke scale (FAST PLUS Test) predicts patients with intracranial large vessel occlusion. *Brain Behav* 2018; 8(9): e01087. doi: 10.1002/brb3.1087.
  66. Ismail M, Armoiry X, Tau N, et al. B. Mothership versus drip and ship for thrombectomy in patients who had an acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2019; 11(1): 14-19. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014249.
  67. Gerschenfeld G, Muresan IP, Blanc R, et al. Two Paradigms for Endovascular Thrombectomy After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol* 2017; 74(5): 549-556. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5823.
  68. Holodinsky JK, Williamson TS, Demchuk AM, et al. Modeling Stroke Patient Transport for All Patients With Suspected Large-Vessel Occlusion. *JAMA Neurol* 2018; 75(12): 1477-1486. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.242

69. Černík D, Cihlář F, Neumann J. Organizace iktového programu v Ústeckém kraji, [abstract]. 46. Český a slovenský cerebrovaskulární kongres, Mikulov Česk Slov Neurol N 2018; Elektronické supplementum.

Legenda k tabulkám

Tabulka 1. Hlavní výsledky pozitivních randomizovaných studií s mechanickou trombektomií a jejich metaanalýzy HERMES [22-25]

Tabulka 2. Aktuální platná (Únor 2019) indikační kritéria pro mechanickou trombektomii dle doporučení CVS ČNS 2016 a AHA/ASA 2018

Tabulka 1. Hlavní výsledky pozitivních randomizovaných studií s mechanickou trombektomií a jejich metaanalýzy HERMES [20-25]

Studie	MR CLEAN	ESCAPE	SWIFT-PRIME	EXTEND-IA	REVASCAT	HERMES
	[20]	[21]	[22]	[23]	[24]	[25]
N	233	165	98	35	103	634
Věk (medián)	65,8	71	65	68,6	65,7	68
NIHSS při přijetí (medián)	17	16	17	17	17	17
TICI 2b-3 (%)	58,7	72,4	88	86	65,7	71
SICH (%)	7,7	3,6	0	0	1,9	4,4
mRS 0-2 (%)	32,6	3,6	60	71	43,7	46
3M mortalita (%)	18,9	10,4	9	9	18,4	15,3

mRS = modified Rankin Scale, N = počet intervenovaných pacientů, NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, TICI = Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale, SICH = symptomatická intracerebrální hemoragie

Tabulka 2. Aktuální platná (Únor 2019) indikační kritéria pro mechanickou trombektomii dle doporučení CVS ČNS 2016 a AHA/ASA 2018

Terapeutický interval	0-6 h od vzniku příznaků CMP [26]	6-16 h DEFUSE-3 [4,29]	6-24 h DAWN[4,28]
Věk	Věk > 18 let	Věk 18-85 let	Věk > 18 let
Funkční stav před iCMP	N/A	mRS ≤2	mRS ≤1
Deficit	NIHSS ≥ 2 body	NIHSS > 6 bodů	NIHSS > 10 bodů
Radiologické nálezy	uzávěr: a) ACI b) proximální části ACM (segment M1) nebo jejího větvení (M2) c) AB	uzávěr: a) ACI b) ACM (segment M1)	uzávěr: a) ACI b) ACM (segment M1)
	N/A	-jádro infarktu do 70 ml, mismatch >1,8 a velikost penumbry alespoň 15 ml	-velikost infarktu méně než 1/3 povodí ACM - ≤80 let věku velikost infarktu ≤50 ml - >80 let věku velikost infarktu ≤ 21 ml.
	ASPECTS ≥ 6 na CT nebo ASCPECTS ≥ 5 na MR-DWI.	ASPECTS ≥ 6	N/A

AB = arteria basilaris, ACI = arteria carotis interna, ACM = arteria cerebri media, ASPECTS = Alberta Program Early CT score, DWI = difuzně vážené zobrazení MR, mRS = modified Rankin Scale

## Příloha 9. Potvrzení o přijetí Přehledné vědecké práce do recenzního řízení

PM

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN  
[csnn@ambitmedia.cz](mailto:csnn@ambitmedia.cz)

11. 2. 2019, 1:11

Komu: [david.cernik@seznam.cz](mailto:david.cernik@seznam.cz)

---

✉ [ČSNN] Poděkování za příspěvek



---

dr David Černík:

Děkujeme za zaslání příspěvku "Klinický výsledek u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou léčených mechanickou trombektomií: Co můžeme ovlivnit v akutní fázi léčby?" do časopisu Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. S online systémem, který používáme, budete moci sledovat postup příspěvku redakčním procesem po přihlášení na stránkách časopisu:

URL rukopisu: <http://redakce.ambitmedia.cz/nn/author/submission/1835>

Uživatelské jméno:

Pokud máte nějaké otázky, kontaktujte mě prosím. Děkujeme, že jste zvolili tento časopis pro publikování Vaší práce.

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN  
Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie

---

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN  
šéfredaktor časopisu  
Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie  
<http://redakce.ambitmedia.cz/index.php/csnn>

## 10. Publikační činnost

### 10.1. Publikace související s disertační prací

#### 10.1.1. Původní vědecké práce v časopisech s IF

1. Černík D, Šaňák D, Divišová P, Köcher M, Cihlář F, Zapletalová J, Veverka T, Precúchová A, Ospalík D, Černá M, Janoušová P, Král M, Dorňák T, Prášil V, Franc D, Kaňovský P. Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke on Anticoagulation Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41(5): 706-711. doi: 10.1007/s00270-018-1902-7.

*IF<sub>2017</sub>: 2,210*

2. Černík D, Šaňák D, Divišová P, et al. Impact of blood pressure levels within first 24 hours after mechanical thrombectomy on clinical outcome in acute ischemic stroke patients. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2019. Epub: 06 February 2019. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014548

*IF<sub>2017</sub>: 3,526*



### **10.1.2. Přehledné vědecké práce v časopisech s IF**

1. **Černík D**, Cihlář F, Šaňák D. Klinický výsledek u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou léčených mechanickou trombektomií: Co můžeme ovlivnit v akutní fázi léčby?

Práce je v recenzním řízení v časopise Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie (Cesk Slov Neurol N), zasláno 11. února 2019.

***IF<sub>2017</sub>: 0,508***

### **10.1.3. Původní vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných odborných časopisech**

1. Cihlář F, Smolka F, **Černík D**, Svoboda J, Cihlář J, Srovnání technických výsledků endovaskulární léčby ischemické cévní mozkové příhody při použití 4 mm a 6 mm stentrievru. Ces Radiol 2018; 72(2): 84-89

#### 10.1.4. Publikovaná abstrakta související se tématem disertační práce

1. Černík D, Šaňák D, Cihlář F, Janoušová P, Divišová P. Krevní tlak ve 24 hodinách po mechanické trombektomii coby významný prediktor klinického výsledku. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/ 113 (2S): 2S28
2. Černík D, Šaňák D, Divišová P, Köcher M, Cihlář F, Veverka T, Janoušová P, Král M, Prášil V, Prcúchová A, Ospalík D, Černá M, Zapletalová J, Dorňák T, Franc D, Kaňovský P. Impact of blood pressure levels within first 24 hours after mechanical thrombectomy on clinical outcome in acute ischemic stroke patients. *European Stroke Journal* 2018, Vol. 3(1S): 349, DOI: 10.1177/2396987318770127
3. Černík D, Šaňák D, Divišová P, Köcher M, Cihlář F, Veverka T, Janoušová P, Král M, Prášil V, Prcúchová A, Ospalík D, Černá M, Zapletalová J, Dorňák T, Franc D, Kaňovský P, [abstract]. Vliv hodnot krevního tlaku v prvních 24 hodinách po mechanické trombektomii na klinický výsledek u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou. 46. Český a slovenský cerebrovaskulární kongres, Mikulov, *Cesk Slov Neurol N* 2018; (Elektronické supplementum).
4. Černík D., Šaňák D., Divišová P., Köcher M., Cihlář F., Veverka T., Janoušová P., Kaňovský P. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in patients over 80 years in a real clinical practice: Give all a chance? *World Stroke Congress Abstracts*, 2018, *Int J Stroke* 2018; 13(2S): 66, doi:10.1177/1747493018789543
5. Černík D, Šaňák D, Divišová P, Köcher M, Cihlář F, Zapletalová J, Veverka T, Prcúchová A, Ospalík D, Černá M, Janoušová P, Král M, Dorňák T, Prášil V, Franc D, Kaňovský P. Vliv hodnot glykemie v prvních 48 hodinách po mechanické trombektomii

na klinický výsledek u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou.  
[abstract]. *Cesk Slov Ne urol N* 2018; 81/114 (2S): 2S12.

6. Černík D, Šanák D, Cihlár F, Janoušová P, Divišová P, Kocher M, Zapletalová J, Veverka T, Prcúchová A, Ospalík D, Král M, Franc D, Dorňák T, Černá M, Prášil V, Kaňovský P. Abstract TP45: Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Patients Over 80 Years in a Real Clinical Practice: Give All a Chance? *Stroke* 2019; 50: ATP45, doi: 10.1161/str.50.suppl\_1.TP45

### **10.1.5. Seznam přednášek/posterových sdělení přednesených na veřejných odborných fórech souvisejících s tématem disertační práce**

1. Černík D, Šaňák D, Divišová P, Köcher M, Cihlář F, Zapletalová J, Veverka T, Prcúchová A, Ospalík D, Černá M, Janoušová P, Král M, Dorňák T, Prášil V, Franc D, Kaňovský P. Bezpečnost a efektivita mechanické trombektomie u pacientů s akutním ischemickým iktem na antikoagulační terapii. 45. Slovenský a český cerebrovaskulární kongres, Košice, 3.10. - 6.10.2017
2. Černík D, Šaňák D, Cihlář F, Janoušová P, Divišová P. Krevní tlak ve 24 hodinách po mechanické trombektomii coby významný prediktor klinického výsledku. 31. Český a slovenský neurologický sjezd, Brno, 22.11. - 25. 11. 2017
3. Černík D, Šaňák D, Divišová P, Köcher M, Cihlář F, Veverka T, Janoušová P, Král M, Prášil V, Prcúchová A, Ospalík D, Černá M, Zapletalová J, Dorňák T, Franc D, Kaňovský P. Impact of blood pressure levels within first 24 hours after mechanical thrombectomy on clinical outcome in acute ischemic stroke patients. 4<sup>th</sup> European Stroke Organisation Conference, Gothenburg, Sweden, 16.5.-18.5.2018
4. Černík D., Šaňák D., Divišová P., Köcher M., Cihlář F., Veverka T., Janoušová P., Král M., Prášil V., Prcúchová A., Ospalík D., Černá M., Zapletalová J., Dorňák T., Franc D., Kaňovský P. Vliv hodnot krevního tlaku v prvních 24 hodinách po mechanické trombektomii na klinický výsledek u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou [přednáška]. Mikulov: 46. český a slovenský cerebrovaskulární kongres, 12. 9. 2018.
5. Černík D., Šaňák D., Divišová P., Köcher M., Cihlář F., Veverka T., Janoušová P., Kaňovský P. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in patients over 80

years in a real clinical practice: Give all a chance? Montreal, Canada, 11th World Stroke Congress, 17-20.10. 2018

6. Černík D, Šaňák D, Divišová P, Köcher M, Cihlár F, Zapletalová J, Veverka T, Prcúchová A, Ospalík D, Černá M, Janoušová P, Král M, Dorňák T, Prášil V, Franc D, Kaňovský P. Vliv hodnot glykemie v prvních 48 hodinách po mechanické trombektomii na klinický výsledek u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou. 32. slovenský a český neurologický zjazd, 28. 11.–1. 12. 2018, Martin, Slovensko

7. Černík D, Šaňák D, Cihlár F, Janoušová P, Divišová P, Köcher M, Zapletalová J, Veverka T, Prcúchová A, Ospalík D, Král M, Franc D, Dorňák T, Černá M, Prášil V, Kaňovský P. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Patients Over 80 Years in a Real Clinical Practice: Give All a Chance? Honolulu, USA, International Stroke Conference 2019, 6-8.2. 2019

8. Černík D, Šaňák D, Cihlár F, Janoušová P, Divišová P, Köcher M, Zapletalová J, Veverka T, Prcúchová A, Ospalík D, Král M, Franc D, Dorňák T, Černá M, Prášil V, Kaňovský P. Mechanická trombektomie při akutní cévní mozkové příhodě u pacientů nad 80 let v reálné klinické praxi-dostávají šanci všichni? Ústí nad Labem, X. ročník celostátní odborné konference Emergency 2019, 3.4.-4.4. 2019

## 10.2. Další publikace z cerebrovaskulární oblasti

### 10.2.1. Původní vědecké práce s IF

1. Šaňák D, Jakubíček S, Černík D, Herzig R, Kunáš Z, Mikulík R, Ostrý S, Reif M, Rohan V, Tomek A, Veverka T. Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke after a Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab: A Real-World Clinical Experience, J Stroke Cerebrovasc Dis 2018; 27(9):2479-2483doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.004

*IF<sub>2017</sub>: 1,598*

2. Köcher M, Šaňák D, Zapletalová J, Cihlář F, Czerný D, Černík D, Duras P, Endrych L, Herzig R, Lacman J, Lojík M, Ostrý S, Pádr R, Rohan V, Škorňa M, Šrámek M, Štěrbá L, Václavík D, Vaníček J, Volný O, Tomek A. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Czech Republic: Technical Results from the Year 2016. Cardiovasc Intervent Radiol 2018, 41(12):1901-1908. doi: 10.1007/s00270-018-2068-z

*IF<sub>2017</sub>: 2,210*

### **10.2.2. Ostatní práce uveřejněné v recenzovaných odborných časopisech**

1. Šustrová Z, Černík D, Beneš J, Cihlářová M, Cihlář F. Oboustranná ischemie paramediálního thalamu a Percheronova arterie, Ces Radiol 2018; 72(2): 90 -95
2. Černík D, Průchová A, Cihlář F, Šaňák D Mechanická trombektomie po standardním časovém okně. Neurol. praxi 2017; 18(4): 279-282



### **10.2.3. Publikovaná abstrakta**

1. **Černík D**, Prcúchová A, Ospalík D, Cihlář F, Šaňák D. Opakovaná intravenózní trombolýza u pacientů s ischemickou CMP ve VB povodí. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112 (S3)
2. **Černík D**, Šaňák D, Cihlář F. Trombektomie po standardním časovém okně. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112 (S2): 2S51

#### **10.2.4. Seznam přednášek/posterových sdělení přednesených na veřejných odborných fórech**

1. Černík D, Opakovaná intravenózní trombolýza v řádu hodin u recidivující CMP. Emergency 2016, Ústí nad Labem, 23.3.2016
2. Černík D, Opakovaná intravenózní trombolýza u pacientů s ischemickou CMP ve VB povodí. XI. Olomoucký neurovaskulární workshop, 20.5.2016
3. Černík D, Cihlář F, Šaňák D. Trombektomie po standardním časovém okně. XIII. Sympozium praktické neurologie, Brno, 2.6.2016 - 3.6.2016
4. Černík D, Prcúchová A, Ospalík D, Cihlář F, Šaňák D. Opakovaná intravenózní trombolýza u pacientů s ischemickou CMP ve VB povodí. 44. Český a slovenský neurovaskulární kongres, Mikulov, 15.6. - 17.6.2016
5. Černík D, Cihlář F, Šaňák D. Trombektomie po standardním časovém okně. 30. Český a slovenský neurologický sjezd, Praha, 23.11. - 26. 11.2016
6. Černík D, Cihlář F, Šaňák D. Mechanická trombektomie po standardním časovém okně. Emergency 2017 (VIII ročník), Ústí nad Labem 22.3.2017
7. Černík D, Cihlář F, Šaňák D. Mechanical thrombectomy beyond standard therapeutic time window. International Conference on Neurological Disorders & Stroke and Neurooncology, Dubai UAE, 24.4-25.4.2017
8. Černík D, Prcúchová A, Ospalík D, Cihlář F, Šaňák D. Repeated intravenous thrombolysis in patients with recurrent ischemic stroke in vertebrobasilar territory 3<sup>rd</sup> European Stroke Organisation Conference, Praha, 16.5.-18.5.2017

9. Černík D, Cihlář F, Šaňák D. Opakovaná intravenózní trombolýza u pacienta s ischemickou cévní mozkovou příhodou v karotickém povodí. XIV. Symposium praktické neurologie; Brno; 18.5.-19.5.2017
10. Černík D. Opakované časné podání intravenózní trombolýzy v karotickém povodí, Neurologický seminář v Teplicích, 18.10. 2017
11. Černík D. Intervence KCC a Emergency u hospitalizovaného pacienta při akutní CMP, Emergency 2018 (IX ročník), Ústí nad Labem 4.4.-5.4. 2018
12. Černík D, Wake up stroke, Krajský neurologicko – neurochirurgický seminář, Most, 3.10.2018

### **10.3. Grantová činnost**

#### **10.3.1. Granty s návazností na téma disertační práce**

Hlavní řešitel grantu KZ IGA-KZ-2016-1-2 (2016-2017), název: Identifikace faktorů ovlivňujících klinický výsledek u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou léčených mechanickou trombektomií.

Hlavní řešitel grantu KZ IGA-KZ-2017-1-2 (2017-2019), název: Identifikace faktorů ovlivňujících klinický výsledek u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou léčených mechanickou trombektomií.

#### **10.3.2. Granty bez návaznost na téma disertační práce**

Spoluřešitel grantu KZ IGA-KZ-2018-1-3 Karotická endarterektomie po podání intravenózní trombolýzy.

Spoluřešitel grantu KZ IGA-KZ-2018-1-1 Kardiorenální syndrom a detekce časných změn funkce ledvin a myokardu vč stanovení rizikových faktorů a pozitivní ovlivnění renálních funkcí optimalizací cílových hodnot diastolického krevního tlaku u asymptomatických pacientů s arteriální hypertenzí –kontrolovaná studie