

Atestační práce

Návrh změny managementu léčby ischemického iktu
u okluze precerebrálních a intrakraniálních tepen
velkého kalibru

MUDr. Roman Havlíček
Neurologické oddělení
Ústřední vojenská nemocnice Praha
2010

1. Prohlašuji, že jsem atestační práci „Návrh změny managementu léčby ischemického iktu u okluze precerebrálních a intrakraniálních tepen velkého kalibru“ vypracoval samostatně a použil jen pramenů, které cituji a uvádím v bibliografii (§ 31 Autorského zákona 121/2000 Sb.).

2. Souhlasím, aby moje atestační práce „Návrh změny managementu léčby ischemického iktu u okluze precerebrálních a intrakraniálních tepen velkého kalibru“ byla digitálně zpracována a v elektronické formě zpřístupněna odborné veřejnosti na webových stránkách portálu AKUTNE.CZ (dle § 14, § 18 a § 37 Autorského zákona 121/2000 Sb.).

Datum: 5. června 2010

Podpis:

Obsah

I. Úvod	4
II. Etiopatogeneze mozkové ischemie	4
III. Etiologie mozkové ischemie	5
IV. Diagnosticko–léčebný algoritmus	6
Algoritmus diagnostiky a léčby iktu ÚVN Praha:	6
V. Specifická léčba akutní ischemické mozkové příhody :	11
Intravenózní trombolýza	11
Intrarteriální trombolýza	11
Mechanická desobliterace	12
Kombinace jednotlivých metod	14
VI. Soubor pacientů	16
VII. Výsledky	19
VIII. Diskuze	21
IX. Závěr	23
X. Seznam použité literatury	24

I. Úvod

Cévní mozková příhoda (CMP) je v České republice druhou až třetí nejčastější příčinou úmrtí. Pacienti, kteří ji prodělají, jsou často výrazně handicapováni ve svých běžných denních aktivitách a jsou mnohdy plně odkázáni na pomoc okolí.

V posledních letech neurologie zaznamenala nárůst nových možností, jak efektivně nemocné s akutní CMP diagnostikovat a léčit.

V práci je prezentován soubor pacientů s akutní ischemickou CMP (i CMP) na podkladě okluze extrakraniální nebo intrakraniální tepny velkého kalibru: art. carotis interna (ACI), art. cerebri media (ACM) v M1, 2 úseku, art. vertebralis (AV), art. basilaris (AB) a art. cerebri posterior (ACP) v P1 úseku. Jsou porovnávány výsledky současného standardního terapeutického přístupu: intravenózní trombolýzy (IVT) provedené u těchto tepen v terapeutickém okně do 4,5 hod. oproti lokálním endovaskulárním výkonům provedeným v tomtéž časovém intervalu.

Ukazuje se, že správně indikovaný a včasné provedený endovaskulární desobliterační výkon by mohl být v těchto případech metodou volby.

Kontrolní skupina nemůže být k dispozici, protože pacientovi bez kontraindikací k rekanalizačnímu výkonu tento musí být poskytnut.

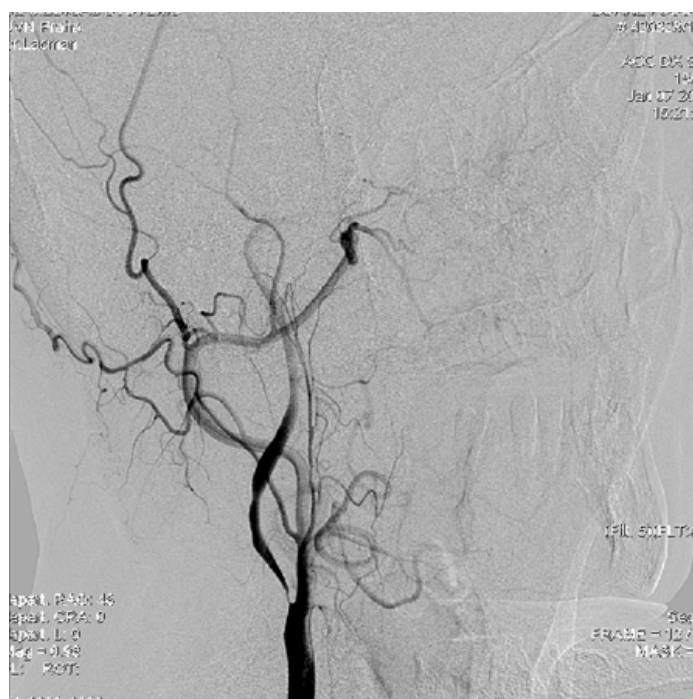
II. Etiopatogeneze mozkové ischemie

Za fyziologických okolností je průtok krve mozkovým parenchymem (CBF) 50ml/100g tkáně / min. Pokud dojde k poklesu na 20-18ml/ 100g tkáně/min dochází k poruše funkce, při zachované integritě neuronu, klinicky tedy logicky vzniku ložiskových neurologických příznaků odpovídajících lokalizaci ischemizované tkáně. Pokud je perfuse obnovena, nález restituuje ad integrum. Hlavními kompenzačními mechanismy zajišťujícími zvýšení CBF v postižené tkáni je lokální vasodilatace, zvýšení cerebrálního perfuzního tlaku (CPP) a zvýšení extrakce kyslíku z arteriální krve. V případě, že průtok i navzdory kompenzačním pochodům poklesne pod 12-10ml/ 100g/ min, je spuštěna biochemická kaskáda, na jejímž

Jádro ischemie zachránit nelze, terapeutické úsilí je tedy směřováno do okolní tkáně tzv. ischemického polostínu (penumbry), jež sice vykazuje poruchu funkce, při pokleslém CBF na výše zmíněných 20-18ml/100g/ min ale po obnovení průtoku do postižené oblasti se vrací do plné funkčnosti.

Nejvíce frekventní příčinou je tepenná aterosklerosa, a to jak extra, tak intrakraniálních tepen s trombózou plátu, dále okluze tepny vmetkem a mikroangiopatie (small vessel disease).

Obr. č. 1 – filiformní stenosa ACI l.dx., okluse ACM v M1 úseku



IV. Diagnosticko–léčebný algoritmus

Mnohá neurologická oddělení mají svůj osvědčený protokol, jiná postupují empiricky v závislosti na službu konajícím neurologovi.

V ÚVN se dlouhodobě osvědčuje model multioborové spolupráce na jednotném centrálním příjmu (emergency), kdy ošetřující neurolog je přímo odpovědný za provedení potřebných vyšetření a co nejrychlejšího směřování pacienta ke kauzální léčbě. V následujícím pořadí:

- a) Anamnéza a klinický obraz, zajištění a monitorace pacienta
- b) Základní biochemie sera, krevní obraz, koagulace, EKG
- c) Morfologické a funkční zobrazení mozku (CT, MR, CT- perfusion, MR-PWI/ DWI)
- d) Mozková angiografie (některé z metod: CT- AG, MR – AG, UZ včetně transkraniálního vyšetření, DSA)
- e) Sumarizace klinických, laboratorních a RDG výsledků, stanovení terapeutického postupu.

Celý algoritmus, tak jak užíván v komplexním iktovém centru ÚVN Praha, je podrobně znázorněn a interpretován níže.

Algoritmus diagnostiky a léčby iktu ÚVN Praha:

(vypracoval Roman Havlíček 2009)

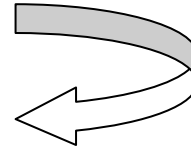
1. Emergency:

SZP

- přebírá pacienta od RZP s dg. Iktus, volá neurologa
- zavádí PŽK, odebírání KO, koagulaci, základní biochemii dle standardu emergency/ CMP, vzorky jsou zpracovávány v režimu „STATIM“
- do PŽK aplikuje krystaloid 500ml/hod.

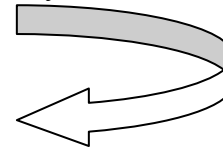
Neurolog

- odebírá anamnézu (RZP, parere, pacient, svědci...)
- vyšetří pacienta, vyjadřuje podezření na CMP

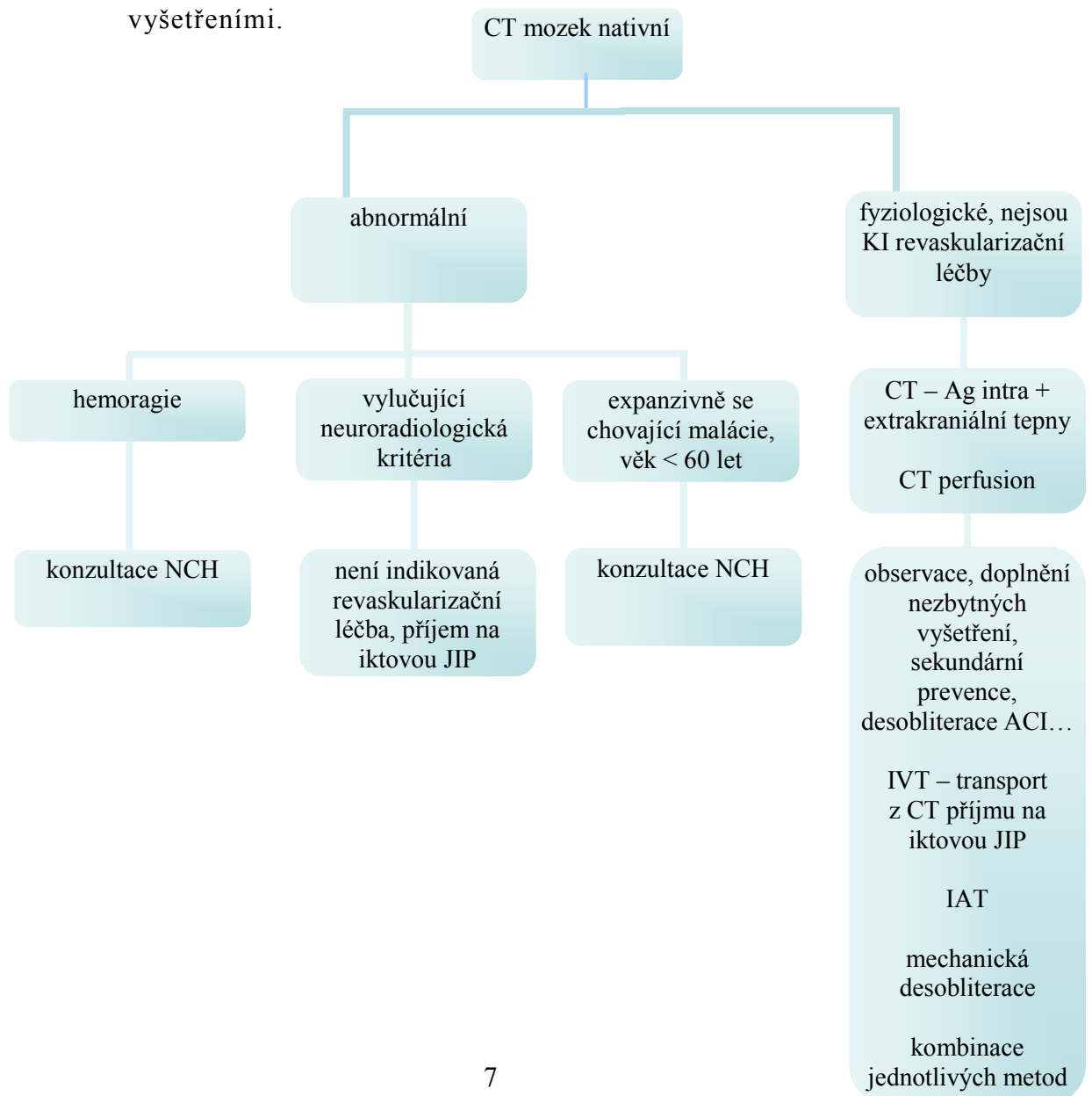


- Zhodnotí vitální funkce, EKG, dostupnou laboratoř

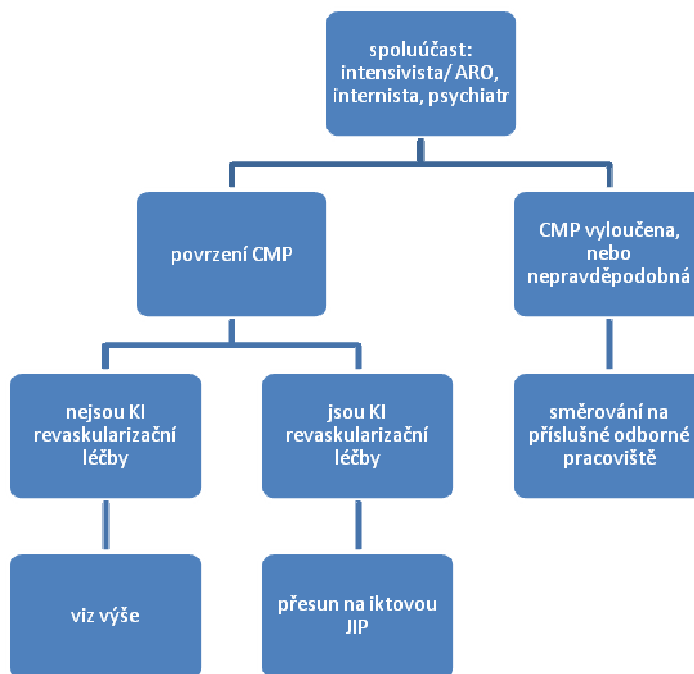
I. Pacient je stabilní, není přítomna porucha srdečního rytmu, nebo závažná laboratorní abnormita



- Provádí CT mozku, které je upřednostněno před plánovanými vyšetřeními.



- II. Pacient je nestabilní eventuelně nezkliditelný natolik, že není možné validně provést CT vyšetření, nebo je přítomna porucha rytmu, či výrazná laboratorní abnormita



2. Iktová JIP

- monitorované lůžko 24 hod/denně, možnost UPV
- aplikace IVT, event. příprava k další intervenci
- komplexní neurointenzivní péče včetně došetření et. CMP (ECHO srdce, screening trombofilních stavů, lipidogram...)
- stabilizace stavu nemocného

3. Standardní lůžkové oddělení

- Pokračování v korekci patologií s možným vztahem k proběhlé CMP a určení typu sekundární prevence (TK, trvalá antikoagulační léčba, kompenzace diabetu, hyperlipidemie, režimová a dietní opatření...)

Iktový protokol má za úkol zajistit plynulou a racionální péči o nemocné s mozkovým infarktem od jejich příjezdu do nemocnice do propuštění. Ideální model by jistě doplnila těsnější spolupráce se složkami integrovaného záchranného systému, na které se ale v současné době již intenzivně pracuje.

Celý algoritmus začíná příjezdem RZP avizovaného nebo neplánovaného pacienta s podezřením na CMP na halu centrálního příjmu (emergency) ÚVN Praha.

Pacienta přejímá přítomný člen SZP. Nemocnému jsou změřeny základní vitální parametry: TK, TF, TT, SaO₂, je zajištěna žilní linka (optimálně zelená, či růžová kanyla), odebrán následující laboratorní standard:

- biochemie: K⁺, Na⁺, Cl⁻, osmolarita, urea, kreatinin, ALT, AST, GMT, bilirubin, CRP
- Glykemie, na zvážení: TAG, cholesterol, kyselina močová
- Koagulace: INR, a PTT
- KO bez diferenciálního rozpočtu.

!! Všechny náběry jsou zpracovávány v režimu STATIM !!

Dále je pořízen EKG a volán neurolog, není-li již přítomen.

Neurolog vyhodnotí dostupná anamnestická data, klinický nález event. dostupné výsledky a rozhoduje, zda se jedná, či nejedná o CMP. V případě, že ji nelze vyloučit, provádí CT zobrazení mozku v následujícím pořadí:

- CT mozku nativ: základní rozlišení hemoragické x ischem. CMP
- CT-AG: je-li v plánu akutní či odložená intervence. Pokud je zřejmé již z nativního vyšetření, že další léčba bude pouze symptomatická, nemá CT angiografie racionální zdůvodnění.
- CT perfusion: u iCMP, kde je plánován urgentní výkon. Není přínosná u iktů v zadní cirkulaci.

!!! CT u CMP má přednost před plánovanými vyšetřeními!!!

V případě, že je pacient nestabilní, nebo CT pro výrazný neklid validně neproveditelné, je plně indikováno intenzivistické konzilium k zabezpečení a bezpečnému ztlumení nemocného. Zavádění CŽK, či art. katetrů, pokud není nevyhnutelné z vitální indikace, se neprovádí.

Pacienti indikovaní po CT vyšetření k IVT jsou přímo s CT transportováni na iktovou JIP.

Podání IVT se řídí protokolem trombolytické terapie s přihlédnutím k výsledkům perfusního CT. Za relativní kontraindikaci lze považovat patolog. CBF nad 1/3 povodí příslušné mozkové tepny přední cirkulace i při normálním nativním CT.

Pacienti primárně indikovaní k endovaskulárnímu výkonu:

- ✓ se přesouvají přímo na angiosál v nejbližší možné kvótě.
- ✓ v případě nutnosti výkonu v CA jsou podrobeni urgentnímu internímu předoperačnímu vyšetření, domluven anesthesiolog a poté transportováni na angiosál v nejbližší možné kvótě.

!!! Jsou předřazeni plánovaným výkonům vyjma probíhajících!!!

Patologické CT nálezy s nutností akutní NCH intervence jsou ihned předkládány ke konzultaci NCH konziliáři.

Je-li CMP vyloučena a není podezření na jiné neurologické onemocnění (neuroinfekt, polyradikuloneuritis, MS....), je pacient předán odpovídajícímu ordináři. Neurolog ale zůstává k dispozici k event. dalším konzultacím službu konajících kolegů - z praxe nejvíce internista, psychiatr.

Neurologická JIP, nebo standardní lůžka:

Péče zaměřená buď na cílenou léčbu, event. timing dalších postupů po nezdařené IVT, nebo péče symptomatická, popřípadě výkony spojené se sek. prevencí (CEA, STENT, dekompresní kraniektomie). A to jak přímo vyplývající z intrakran. patolog. pochodů, či sympt. léčba přidružených komorbidit. Samostatnou otázkou je RHB.

V. Specifická léčba akutní ischemické mozkové příhody:

Současná akutní neurologie má k dispozici v zásadě tyto možnosti:

- a) **intravenózní trombolýza (IVT), sonotrombolýza**
- b) **intraarteriální trombolýza (IAT)**
- c) **mechanická desobliterace**
- d) **kombinace jednotlivých metod**

Intravenózní trombolýza

Využívá rekombinantního tkáňového aktivátoru plasminogenu (t-PA), v dávce 0,9mg/ kg, v jednohodinové intravenosní infúzi (z toho 10% jako bolus v úvodu aplikace) v časovém okně do 4,5 hod. od počátku příznaků. Kompletní rekanalizace je dosažena ve zhruba 18% případů. V poslední době jsou zkoušena i jiná fibrinolytika (tenesteplasa, reteplasa, desmoteplasa).

Pozn.:prodloužení časového okna z původních 3 hod na 4,5 hod proběhlo v září 2008 – na základě výsledků studie ECAS III (European Cooperative Acute Stroke Study), která i navzdory vyšší incidenci symptomatického intrakraniálního krvácení oproti předchozí studii NINDS (The National Institute of Neurological Disorders an Stroke t-PA Stroke Study) prokazuje výsledný dobrý stav takto léčených pacientů. Mortalita v obou skupinách se signifikantně nelišila.

Intraarteriální trombolýza

Trombolytikum je aplikováno selektivně přímo do uzavřené tepny.

Časové okno je ale delší (do 6 hod. od vzniku příznaků) a počet rekanalizací ať už kompletních nebo parciálních v 66 %.

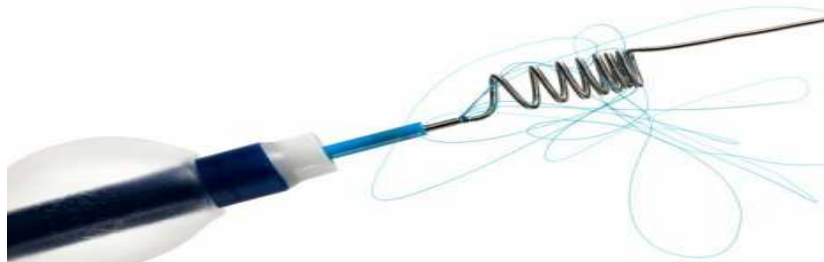
Pozn.: vedoucí studií, která prokázala efekt IAT je PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thrombolism) Ačkoliv byl předpoklad, že vyšší lokální koncentrace v trombu povede k většímu počtu kompletních rekanalizací, tak tomu ve srovnání s IVT nebylo: 19% IAT vs. 18% IVT . Také počet pacientů s dobrým klinickým stavem po 90 dnech byl obdobný. Z tohoto důvodu má v léčbě iktu do 4,5 hod od vzniku příznaku přednost IVT před IAT.

Mechanická desobliterace

V ČR jsou používány hlavně tři postupy.

1. MERCI katetr: speciální spirálka, která „jako vývrtka“ pronikne do trombu, stáhne ho do zavaděče. Studie MERCI (Mechanical Embolus Removal in cerebral Ischemia) jasně prokázala, že se jedná o bezpečnou léčbu, rekanalizace byla dosažena v 46 %, dobrý výsledný stav mRS ≤ 2 u 46 % léčných.

Obr. č. 2 – MERCI spirálka

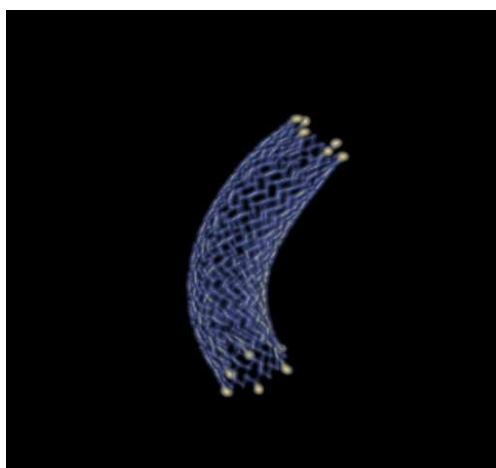


Obr. č. 3 – MERCI katetr zavedený do arteria basilaris

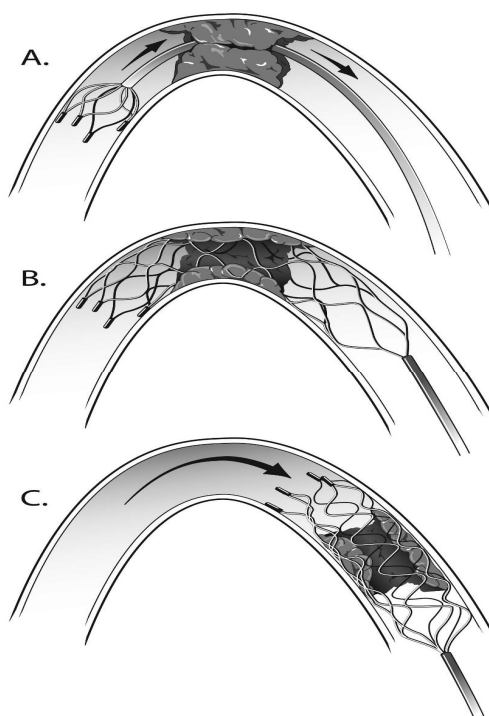


2. PTA, akutní stenting: stent je s projektivním instrumentariem zaveden do symptomatické stenozy a jejím odstraněním samostatně řeší probíhající hemodynamický iktus nebo při tandemové stenozě / stenozě + okluzi distálním řečišti bezpečně vytváří remodelaci stenozy cestu k zásahu na periferii.

Obr. č. 4 : metalický stent



3. Stent Solitaire: unikátní instrumentarium, které lze nejen rozepnout v místě trombózy a tepnu rekanalizovat, ale oproti jiným stentům ho lze následně opět po rozvinutí stáhnout a trombus „jako v síti“ extrahovat ven. Oproti MERCI systému, kde se často spirálka protáhne a trombus pro velký odpor stáhne až po několikátém pokusu a tím pádem i s větší možností disekce rekanalizované tepny, se v současnosti zdá SOLITAIRE jako velmi perspektivní.



Obr. č. 5: solitaire stent

Kombinace jednotlivých metod

V klinické praxi se velmi často stává, že pacient přijede do nemocnice včas, je správně diagnostikován jako ischemický iktus a je mu aplikována IVT. Vzhledem k výše uvedenému je ale v celkovém průměru jen poměrně malá šance, že bude dosaženo uspokojivé rekanalizace (především u tepen velkého kalibru), což se vskutku děje. Pokud je neurologický deficit neměnný, výrazně kolísá nebo se dokonce horší, je indikováno provedení kontrolního zobrazovacího vyšetření a při dodržení neuroradiologických kritérií vztažených k celkovému stavu pacienta je na zvážení doplnit proběhlou IVT některou ze selektivních metod zmíněných výše.

Časové okno se v tomto případě často relativizuje a je nahrazováno oknem „tkáňovým“. (CBF/ CBV, PWI/ DWI mismatch).

Obr. č. 6 – filiformní stenosa ACI l. dx, okluse ACM / M1 l. dx.



Obr. č. 7 - implantace stentu do ACI l. dx.



Obr. č. 7 – st. p. desobliteraci ACM l. dx. pomocí stent SOLITAIRE



VI. Soubor pacientů

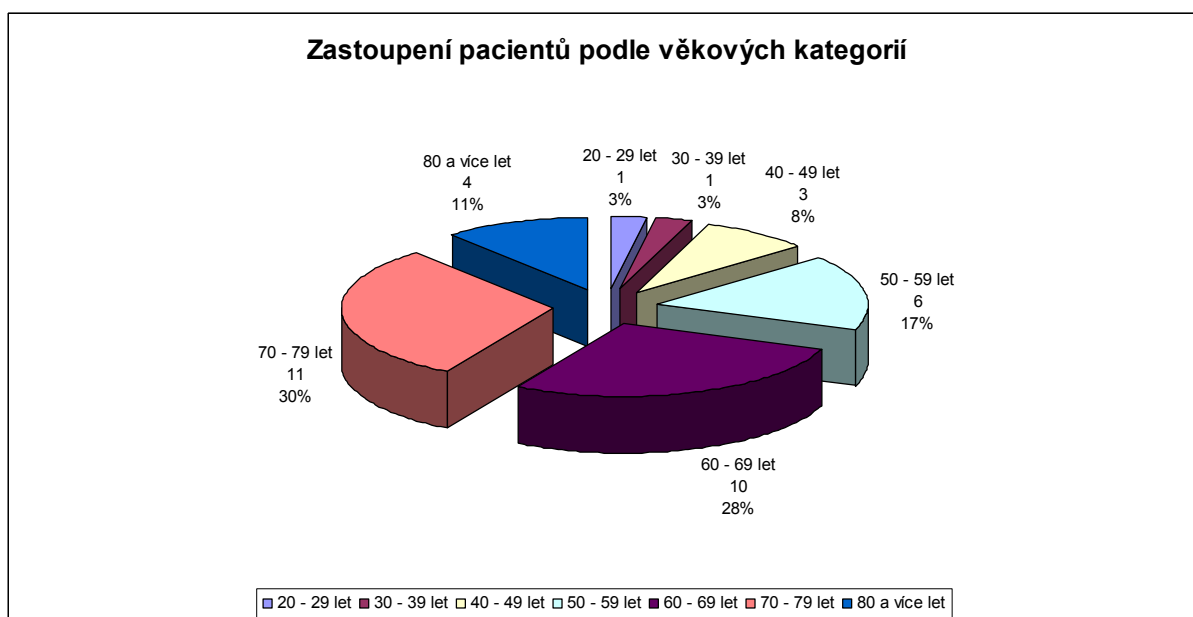
Od ledna 2006 do ledna 2010 bylo vybráno 100 pacientů s akutní iCMP, kteří byli na neurologickém oddělení Ústřední vojenské nemocnice léčeni některou z výše uvedených intervencí pro uzávěr, nebo těsnou symptomatickou stenosu tepny velkého kalibru. (viz graf č. 4) a byli podrobeni léčbě v časovém okně do 4,5 hod, tedy finálnímu prahu pro IVT. Celkem se jednalo o 36 pacientů (tj. pravděpodobnost, že pacient bude mít uzavřenou tepnu velkého kalibru, byla 36%), mužů 22 celkem, žen bylo celkem 14 (viz tab. 1).

Minimální věk v souboru 28 let, maximální věk 87 let, průměrný věk 64,6 let. Vstupní NIHSS se pohybovalo od 5ti do 21 bodů, v průměru 12 bodů.

Byly porovnávány výsledky jednotlivých postupů. Výsledný klinický stav byl hodnocen po 90 dnech dle **modifikované Rankinovy škály:**

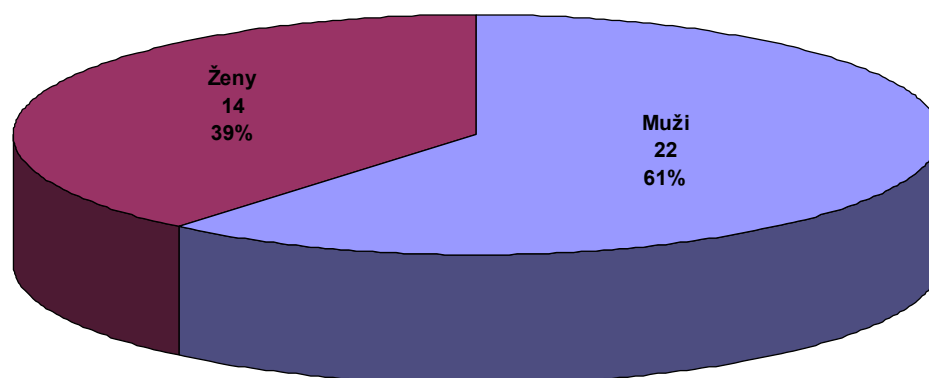
- 0 žádné symptomy
- 1 bez zřetelného omezení, schopen běžných denních aktivit
- 2 lehké omezení, pacient není schopen zvládnout všechny předchozí aktivity, je však plně soběstačný bez cizí pomoci
- 3 středně těžká nemohoucnost, pacient vyžaduje pomoc, ale je schopen chůze bez pomoci
- 4 středně těžká až těžká nemohoucnost, pacient je schopen chůze jen s pomocí, není schopen bez cizí pomoci zvládnout své tělesné potřeby
- 5 bezmocnost, pacient je inkontinentní, upoután na lůžko a vyžaduje trvalou péči
- 6 smrt

Graf č. 1



Graf č. 2

Zastoupení pacientů dle pohlaví



Metodika: Retrospektivní analýzou chorobopisů pacientů a ambulantních zpráv byly vyselektovány jednotlivé podskupiny (IVT primárně, lokální výkon primárně, lokální výkon po nezdařené IVT) a bylo zkoumáno výsledné skóre dle modifikované Rankinovy škály (mRS) po třech měsících po iktu.

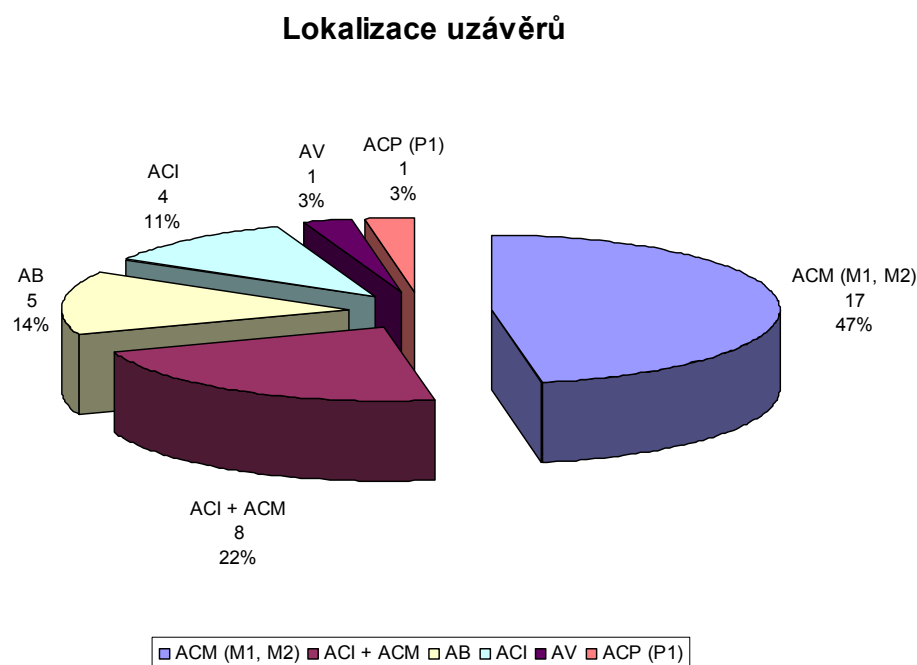
Jako dobrý výsledek bylo bráno skóre 0-2, tedy do stavu lehkého postižení, kdy si své záležitosti pacient zvládne obstarat sám.

Současný uznávaný algoritmus léčby akutní iCMP nedoporučuje předřazení lokálního výkonu před IVT (jak bylo zdůvodněno v odstavci o IAT). A to i přes všeobecně známý fakt, že čím větší je uzavřená tepna a těžší neurologický deficit (kvantifikován v NIHSS škále), tím menší je pravděpodobnost, že se uzavřenou tepnu podaří zprůchodnit pomocí intravenózní trombolýzy. Nicméně i přes to byli někteří náhodně vybraní pacienti s patologií na velké precerebrální nebo intracerebrální tepně po předchozím podepsání informovaného souhlasu podrobeni primárně lokální intraarteriální intervenci. Náhodný výběr byl dán přítomností, či nepřítomností intervenčního neuroradiologa v ten daný den.

Všichni pacienti prošli naší Emergency, byly jim odebrány labor. náběry dle metodického návodu, provedeno nativní CT mozku, CT perfusion a CT-AG.

Z emergency byla část z nich transportována přímo na angiosál k provedení některého z lokálních výkonů, druhá pak na iktovou jednotku k provedení IVT. Z těchto se rekrutovali ti, jež poté, kdy IVT neměla efekt, byli v druhé době podrobeni mechanické desobliteraci. Lze tedy říci, že celá skupina kombinovaných výkonů se může zároveň zařadit do množiny neúspěšných trombolýz.

Graf č. 3



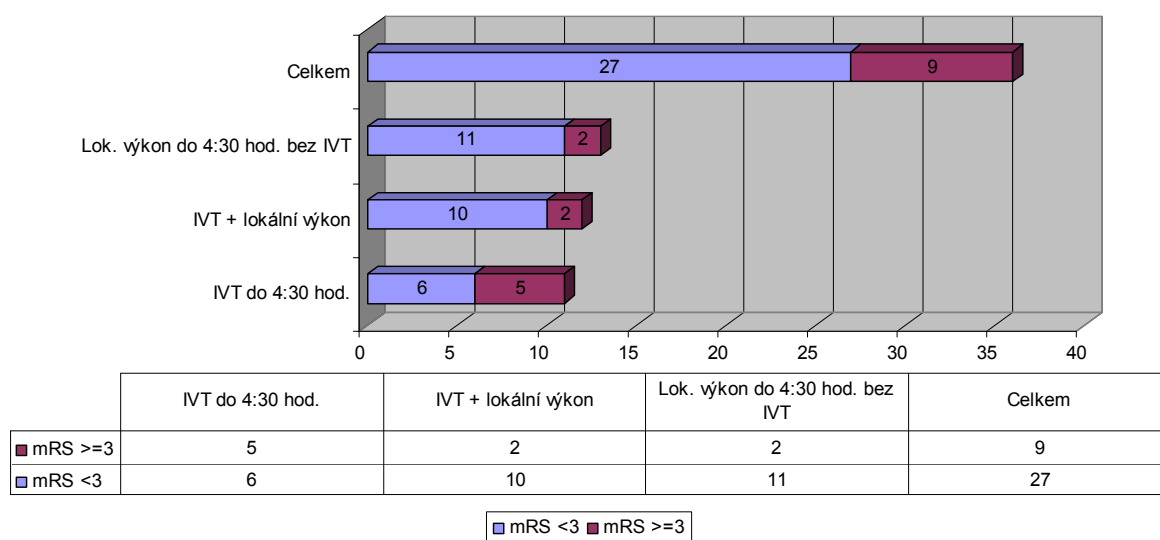
VII. Výsledky

Celkem bylo léčeno 36 pacientů (viz graf č. 4).

IVT byla účinná pouze u šesti nemocných, u 17 zklamala. Z nich bylo 12 pacientů indikováno k intravaskulárnímu výkonu, který se zdařil (měřeno mRS po 90 dnech) u 10 z nich.

Primárně lokální intervenci v čase do 4:30 hod. podstoupilo 13 pacientů, dobrý výsledný klinický stav mělo 11 nemocných.

Graf č. 4 Souhrnný terapeutický výsledek všech sledovaných podskupin

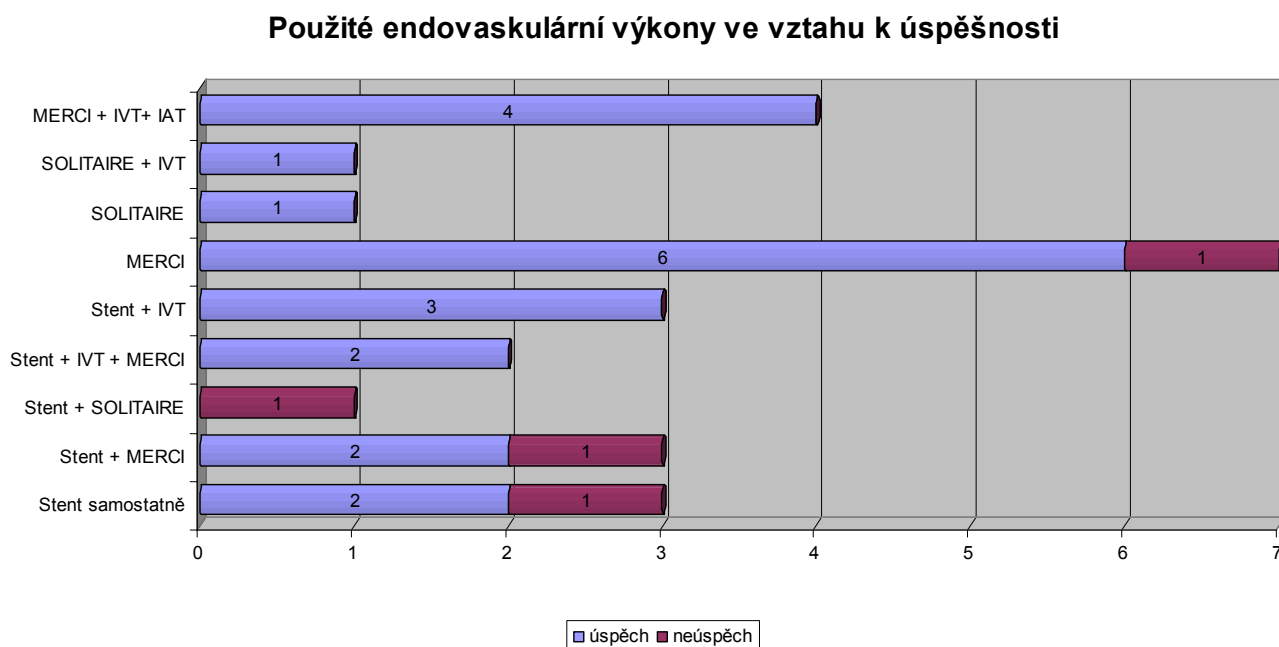


Použité endovaskulární intervence:

- | | |
|--|---|
| a) Stent samostatně (okluse, pseudookluse) : | 3 |
| b) Stent + MERCI: | 3 |
| c) Stent + SOLITAIRE: | 1 |
| d) Stent + IVT + MERCI: | 2 |
| e) Stent + IVT: | 3 |
| f) MERCI: | 7 |
| g) SOLITAIRE: | 1 |
| h) SOLITAIRE + IVT | 1 |
| i) MERCI + IVT+ IAT: | 4 |

Použité endovaskulární výkony ve vztahu k úspěšnosti: úspěch / neúspěch

a) Stent samostatně (okluse, pseudookluse) :	2/1
b) Stent + MERCI:	2/1
c) Stent + SOLITAIRE:	0/1
d) Stent + IVT + MERCI:	2/0
e) Stent + IVT:	3/0
f) MERCI:	6/1
g) SOLITAIRE:	1/0
h) SOLITAIRE + IVT	1/0
i) MERCI + IVT+ IAT:	4/0



Komplikace: práce má primárně za úkol hodnotit dlouhodobou perspektivu (mRS za 90 dní). Z tohoto hlediska lze za primární komplikaci považovat nedosažení tohoto cíle. Hlavní komplikací je ale smrt nebo krvácení (symptomatické, asymptomatické).

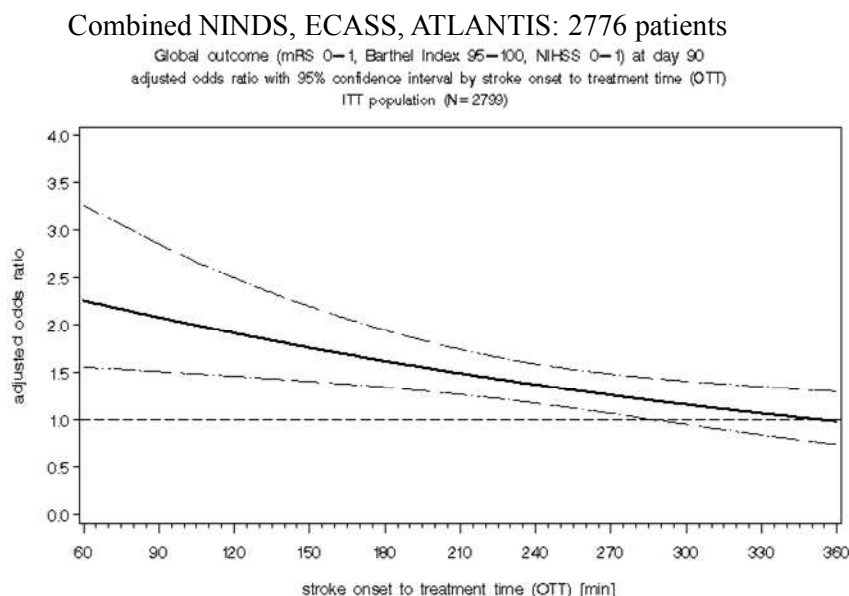
- ✓ IVT samostatně: zemřel 1x , symptomatická ICH: 1x
- ✓ IVT + lok. výkon: zemřel 1x, symptomatická ICH 0x , asympt. ICH: 3x
- ✓ Lokální výkon samostatně: zemřel 2x, symptomat ICH 1x, asymptomat. ICH: 1x

VIII. Diskuze

V České republice je v současné době v léčbě akutního ischemického iktu preferována celková intravenózní trombolýza. Jedná se jistě o moderní a účinnou metodu, která má však také své limity. Především pokud se jedná o uzávěr velkého cévního kmene. Pokud se v tomto případě nezdaří, pak často nastane situace, že se po IVT již neděje nic, a klinik s pocitem vykonaného maxima odchází od pacientova lůžka. V menším procentu případů (většinou v nemocnicích vyššího typu) je nemocnému poskytnuta ještě jedna šance uzavřenou tepnu zprůchodnit lokálním výkonem.

Jen velmi zřídka je endovaskulární intervence provedena primárně. V malém souboru našich pacientů je nastíněno, že se jedná o postup bezpečný, riziky srovnatelný.

Navíc pokud víme, že nejvíce zranitelná buňka lidského těla je neuron, je na zvážení, zda nebude v budoucnu lépe tyto případy primárně indikovat k lokálnímu výkonu rutinně (při vyloučení klinických a neuroradiologických kritérií). S otálením nebo špatně zvolenou léčbou klesá naděje na dobrý výsledek – viz graf č. 5.

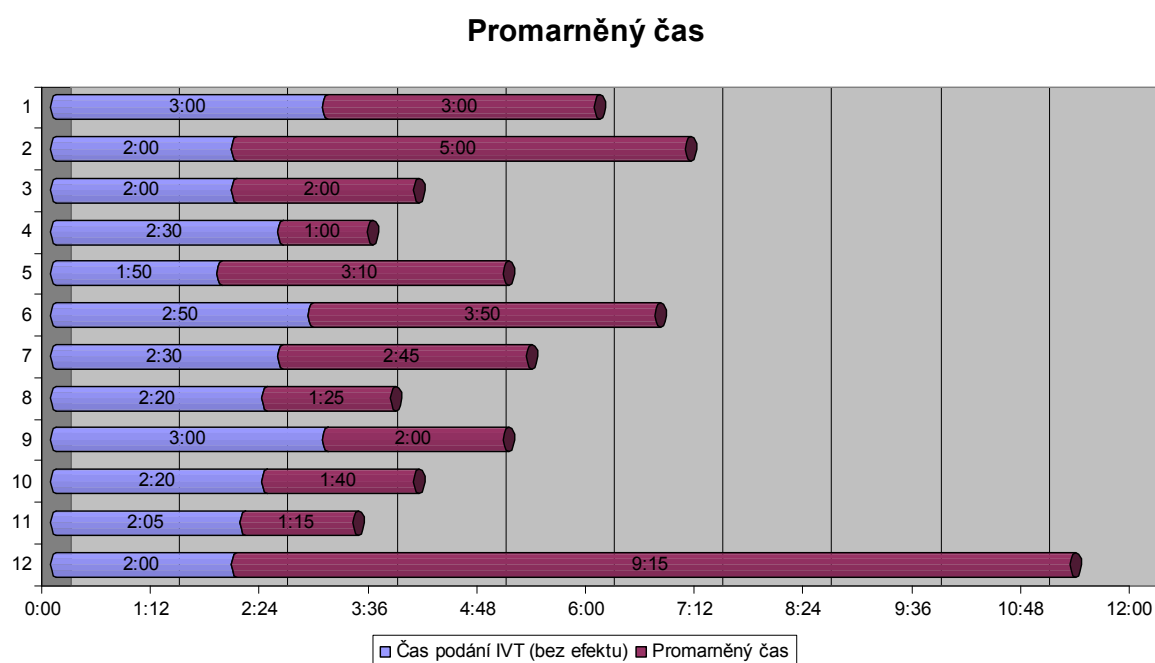


Hacke W et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. THE LANCET, 2004

Pokud navíc bereme v potaz i ekonomickou stránku věci, pak je zřejmé, že účet za IVT + endovaskulární instrumentárium je jistě výrazně vyšší než cena za instrumentárium samotné...

Cena za promarněný čas není stanovena. Tuto „hradí“ bohužel pacient. O kolik se může jednat v jednotlivých případech v našem souboru, dokumentuje graf č. 6.

Graf č. 6



IX. Závěr

Lokální endovaskulární výkon má u uzávěru tepny velkého kalibru ve srovnání s intravenózní trombolýzou výrazně lepší výsledek. V našem souboru byla úspěšnost IVT v průměru pouze 16 %, u mechanické desobliterace pak 75%. Počet závažných komplikací byl srovnatelný.

Kromě klinického hlediska je tu ještě hledisko ekonomické, a to ušetření zhruba 24 000,- Kč za preparát užívaný k IVT u těchto specifických indikací. Je totiž pravděpodobné, že u 33% až 47% z nich bude nutné IVT doplnit endovaskulární intervencí. Náklady na imobilní těžce hybně nebo duševně postižené nemocné je nutno také připočíst.

Práce má za cíl navrhnout změnu terapeutického managementu standardně prováděného u iCMP. Konkrétně – nepodávat IVT u uzávěru velkých necerebrálních či intrakraniálních tepen a tuto intervenci nahradit lokálním výkonem. Jedinou alternativou na pracovištích nedisponujících intervenčním radiologem je IVT podat, ale to již za transportu na vyšší pracoviště. Nemělo by se strnule čekat na „domácím JIPu“ na to, jaký bude mít IVT efekt.

X. Seznam použité literatury

1. D.Goldemund, R. Mikulík, M. Reif: Trombolitická terapie mozkového infarktu. Kardiologická revue 2007, p.168-176
2. Charvát F, Lacman J, Mašková J et al, Mechanická embolektomie pomocí Merci katetru u nemocných s akutním uzávěrem mozkových tepen, Cesk Slov Neurol N, 2008, 71/104 (1), p. 69-74
3. Kalina M, Akutní neurologie, p.71-125
4. Beneš V et al, Ischemie mozku
5. Nevšimalová S, Růžicka E, Tichý J et al, Neurologie 2002, p.171-185
6. Mikulík R. et al, Accuracy of serial National institutes of Health Stroke Scale scores to identify artery status in acute ischemic stroke. Circulation, 2007, 115 (20): p. 2661-2665
7. Nedeltchev K, Takahisa M, Hajime I et al, Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke, preliminary results. Radiology, 2005, 237 (3), p. 1300-1258
8. Hajduková L, akutní implantace stentu v rámci kombinované léčby akutního ischemického iktu
9. Školoudík D, Bar M, Škoda O et al, Účinnost sonotrombotripse a sonotrombolýzy v rekanalizaci střední mozkové tepny, Cesk Slov Neurol N 2007, 3, p. 248-252
10. Herzig R Král M, Oliver P et al. Ischemický krtus podmíněný akutní okluzí ACI, roční outcome pacientů léčených akutní CEA a IVT. Cesk Slo neurol N 2007, 70/103 (supl): 7
11. Bellon RJ, Putman CHM, Budzik RF et al, Rheolytic Thrombectomy of occluded Internal Carotid Artery in the Setting of Acute Ischemic Stroke, AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22: p. 526-530
12. Havlíček R, Hajduková L, Elis J, Význam PTA se zavedením stentu v akutní fázi léčby ischemické CMP (PTA/STNT)
13. Ferda J, Kastner J, Kreuzberg B et al, Zobrazení akutní mozkové ischemie, Čes Radiol 2007, 61 (3): 231-140
14. Meyer FB, Sundt TM Jr, Piepgras DG, Sandok BA, Forbes G, Emergency carotid endarterectomy for patients with acute carotid occlusion and profound neurological deficits. Ann Surg 1986, 203 (1): 82-89

15. Goldemund D, Mikulík R, Trombolytická terapie akutního mozkového infarktu. Neurol. Pro praxi 2006, 6, 310-312
16. Jovin TG, Gupta R, Uchino K et al, Emergent Stenting of Extrakranial Internal Carotid Occlusion in Acute Stroke Has a High Revascularization Rate. Stroke, 2005, 36, p.2426
17. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med 1995; 333; 1581-1587
18. Ševčík P, Černý V, Vítovec J, Intenzivní medicína, 2003, p.275-282
19. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A et al. Thrombolysis with alteplase for a cute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet 2007; 369; 275-282
20. Hacke W, Brott T, Caplan L ae al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. Neurology 1999; 53; S3-S14
21. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008; 359; 1317-1329
22. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. Stroke 2004; 35; 904-911
23. Alexandrov AV, Wojner AW, Grota JC, CLOTBUST: design of a randomized trial of ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke. J Neuroimaging 2004; 14; 108-112