

Hyperglykemie v akutní fázi mozkové ischemie a rekanalizační léčba

D. Krajíčková

Neurologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta MUDr. Radomír Taláb, CSc.

Souhrn: Reperfuční léčba, která představuje jedinou kauzální léčbu akutní mozkové ischemie, je v současné době vyhrazena jen pro malou skupinu nemocných. V posledních letech přibývá důkazů o tom, že akutní hyperglykemie (ne chronická hyperglykemie diabetických nemocných) zhoršuje výsledky trombolytické léčby. V článku jsou diskutovány mechanismy a vzájemné vztahy hyperglykemie a mozkové ischemie. Předpoklad, že promptní korekce akutní hyperglykemie by mohla výsledky rekanalizační léčby zlepšit, je třeba ověřit.

Klíčová slova: hyperglykemie – reperfuční terapie – akutní mozková ischemie

Acute hyperglycemia and reperfusion therapy in stroke patients

Summary: Current acute therapies for ischemic stroke are limited. Only a small proportion of stroke patients are eligible to receive reperfusion therapy. Acute hyperglycemia has a deleterious effect in stroke patients by accelerating ischemic brain damage. The complex relationship between hyperglycemia and stroke is discussed. In tPA-treated patients, the acute but not chronic hyperglycemic state may hamper fibrinolytic process, delaying reperfusion of ischemic penumbra. Early measures to reduce hyperglycemia may favor early recanalization.

Key words: hyperglycemia – reperfusion therapy – acute ischemic stroke

Úvod

Rekanalizační léčba, farmakologická za pomoci rt-PA (tkáňový aktivátor plazminogenu) nebo mechanická s pomocí různých technických instrumentů, představuje v současnosti jedinou kauzální léčbu akutní mozkové ischemie. Její metodika i kritéria pro aplikaci se v posledních letech, zejména v souvislosti s obrovským pokrokem v oblasti radiodiagnostických a radiointervenčních metod, stále vyvíjejí a mění. Ačkoliv její historie sahá do 2. poloviny 90. let minulého století, i v současné době se dostává této léčby jen malé skupině nemocných. Jedním z důvodů jsou obavy z komplikací léčby.

Výsledek rekanalizační léčby nepříznivě ovlivňuje hyperglykemie, která je v akutní fázi mozkové ischemie přítomna až u 50 % nemocných [1].

Rekanalizační léčba akutní mozkové ischemie

Příčinou akutní mozkové ischemie je ve většině případů emboligenní či trombotická okluze některé z mozkových

tepen. Následný pokles mozkové perfuze (cerebral blood flow – CBF) na 30 ml/100 g tkáně/min vede k projevům mozkové dysfunkce, zprvu ještě bez ztráty morfologické integrity mozkového parenchymu (oblast ischemického polostínu – penumbra), které jsou reverzibilní, pokud je včas a v dostatečné míře obnovena normální perfuze. V opačném případě se oblast penumbry změní v ireverzibilní ischemickou nekrózu se všemi důsledky pro nemocného. Odhaduje se, že v prvních 2 hod dochází ke spontánní rekanalizaci pouze u 15–20 % nemocných. Většinou se tedy jedná o pozdní rekanalizaci.

Účelem rekanalizační léčby je dosáhnout rychlejší rekanalizace – ještě před vývojem ischemické nekrózy, u většího počtu nemocných.

Existující vztah mezi rekanalizací tepny a klinickým výsledkem byl opakovaně potvrzen. V souboru více než 2 tisíc nemocných byl ve skupině úspěšně rekanalizovaných zaznamenán dobrý výsledek u 50,9 % nemoc-

ných vs 11,1 % ve skupině nerekanalizovaných a nižší mortalita – 14,4 % vs 41,6 %, aniž by rekanalizace vedla k významnému nárůstu mozkového krvácení (13,7 % vs 12,5 %) [2].

V současné době existují dvě léčebné alternativy – intravenózní systémová trombolýza s pomocí rt-PA, kterou provádí neurolog, a intraarteriální intervence – farmakologická trombolýza a mechanická rekanalizace s pomocí různých instrumentů (balónky, extrakční zařízení – Merci katétr, stenty – Solitaire aj.) [3], kterou provádí zkušený intervenční neuroradiolog, a neurolog se podílí na její indikaci. Vzhledem k tomu, že cílové skupiny nemocných pro obě metody se do jisté míry liší, mají různá časová okna (intravenózní trombolýza – 4,5 hod, intraarteriální trombolýza – v karotickém řečišti 6 hod, ve vertebrobasilárním řečišti i 24 hod, mechanická rekanalizace – 8 hod) a někdy je k dosažení efektu zapotřebí metody kombinovat, jeví se jako nejvýhodnější možnost nemocné léčit v centrech, která mají k dispozici

Tab. 1. Kontraindikace intravenózní trombolýzy [7].

	Evropa	USA	Kanada
věk < 18 let nebo > 80 let	+		
lehký či rychle regredující deficit	+	+	+
závažná CMP (NIHSS > 25)	+		
rozsáhlý infarkt na CT	+	> 1/3 hemisféry	> 1/3 MCA povodí
heparin ≤ 48 hod a zvýšené APTT	+	+	+
trombocyty ≤ 100 000 mm ³	+	+	+
užívání orálních antikoagulantů	+	a INR > 1,7	a INR > 1,7
závažné krvácení	+	≤ 21 dnů	≤ 21 dnů
křeče v úvodu	+	+	+
CMP v posledních 3 měsících	+	+	+
anamnéza intrakran. krvácení	+	+	+
susp. subarachnoid. krvácení	+	+	+
recentní punkce v nekompres. místě	+	≤ 7 dnů	≤ 7 dnů
bakteriální endokarditis, perikarditis	+		
infarkt myokardu ≤ 3 měsíce	+	+	
velká operace	≤ 3 měsíce	≤ 14 dnů	≤ 14 dnů
trauma ≤ 3 měsíce	+	hlavy	hlavy
systol. TK > 180 nebo diastol. < 110 mm Hg nebo nutná agresivní léčba k dosažení limitu glykemie (mmol/l)	++ < 2,7; > 22,2	+	++ < 3; > 22
intrakran. tumor, aneurysma nebo arteriovenózní malformace	+	+	+
akutní pankreatitis	+		
vředová choroba žaludku ≤ 3 měsíce	+		
malignita s vyšším rizikem krvácení	+		
těžké onemocnění jater	+		

ACM – a. cerebri media, APTT – Activated Partial Thromboplastin Time, INR – International Normalization Ratio

obě metody. Delší časové okno pro intraarteriální intervenci umožňuje tuto metodu použít tam, kde časové okno pro intravenózní léčbu bylo překročeno nebo tato léčba nevedla ke klinickému zlepšení.

Metoda intravenózní trombolýzy (IVT) byla schválena jako standardní léčba akutní mozkové ischemie u vybraných nemocných v USA v roce 1996 a v zemích EU v roce 2002. Doporučení pro výběr nemocného a aplikaci léčby vycházely z uspořádání studie NINDS [4], jejíž design byl navržen téměř před 20 lety, a reflektuje proto tehdejší stupeň poznání. K tomu, aby mohla být aplikována trombolýza, musel pacient splnit tři podmínky: časové okno – léčba musela být zahájena do 3 hod od počátku příznaků; klinický stav – za vhodného kandidáta

byl považován nemocný se středně těžkým deficitem (dle National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS 4-22) [5]; radiologické kritérium – na nativním CT nesměly být přímé či nepřímé (edém) známky rozsáhlého infarktu nebo krvácení [6]. Dodržení těchto kritérií mělo snížit pravděpodobnost, že bude obnovena perfuze do ložiska většího mozkového infarktu, a tím dojde ke zvýšení pravděpodobnosti jeho hemoragické transformace. Mozkové krvácení, které představuje nejzávažnější komplikaci trombolytické léčby, bylo diagnostikováno u 16% nemocných léčených IVT s NIHSS > 22 bodů. Striktní respektování všech tehdy stanovených kontraindikací (tab. 1), z nichž některé v dalších letech v souvislosti s rozvojem poznání ztratily své oprávnění, je jedním z důvodů, proč je dosud trombo-

lyzován malý počet nemocných a nedostane se léčby všem, kteří by z ní mohli profitovat [7]. V roce 2008 byly publikovány výsledky studie ECASS III, která potvrdila bezpečnost a účinnost IVT realizované po 3. hod, a umožnila proto rozšířit terapeutické okno na 4,5 hod. Výborného funkčního výsledku dosáhlo 52,4% ve skupině nemocných léčených IVT proti 45,2% neléčených. Přestože IVT zvýšila pravděpodobnost mozkového krvácení (ve skupině léčených IVT 2,4% symptomatických krvácení vs 0,2%), nevedlo to ke zvýšení mortality (7,7% ve skupině s IVT vs 8,4% u neléčených) [8].

Postup při indikaci rekanalizační léčby

Po neurologickém vyšetření s použitím škály NIHSS – ke stanovení klinické závažnosti stavu a zhodnocení anamnestických dat a laboratorních výsledků – k posouzení komorbidit a event. kontraindikací musí následovat radiologické zobrazení mozku metodou multimodálního CT (nativní CT, perfuzní skeny – PCT, angiografie – CTA) nebo MR (perfuzní zobrazení – PWI, vážené zobrazení – DWI, angiografie – MRA), které stanoví rozsah poškozené tkáně. Rekanalizace tepny má vést k reperfuzi ischemické tkáně. K tomu, aby reperfuze vedla i ke klinickému efektu, musí existovat zachránitelná tkáň – penumbra, kterou zobrazí perfuzní skeny. Odhaduje se, že penumbra je přítomná až u 80% nemocných v prvních hodinách po iktu, a vytrácí se během dalších 6–12 hod. Délka trvání penumbry, která určí čas zbývajících k reperfuzi – terapeutické okno, je individuální a závisí na řadě faktorů, zejména na geneticky podmíněné vnímavosti parenchymu k hypoxii a kvalitě kolaterálního systému. Jako optimální kandidát léčby se jeví nemocný s žádným nebo malým infarktem, protože ischemickou nekrózu již zachránit nelze, a velkou penumbrou – s tzv. „mismatch“.

Pro výběr rekanalizační metody je důležité vyšetření tepny k zobrazení lokalizace okluze. Metodou katetrizační

AG bylo ověřeno, že šance na úspěšnou rekanalizaci velké tepny metodou IVT je malá, a směrem do periferie stoupá (8% pro extrakraniální úsek a. carotis interna, 26% pro proximální úsek a. cerebri media, 38% pro distální úsek a. cerebri media) [9]. Znamená to tedy, že při uzávěru velké tepny (např. M1 úsek a. cerebri media) je vhodnější intraarteriální intervence – mechanická rekanalizace, event. v kombinaci s malou dávkou trombololytika, zatímco v případě okluze malé tepny, nebo když okluzi nezjistíme, metoda IVT.

Protože s délkou trvání ischemie pravděpodobnost přeměny penumbry v ireverzibilní infarkt narůstá a příprava intraarteriální intervence určitý čas spotřebuje, je možné volit tzv. „bridging therapy“, která kombinuje výhody obou metod – možnost bezodkladného zahájení IVT, která je v případě AG průkazu trvající okluze doplněna intraarteriální intervencí. Použití této kombinované léčby vedlo i k významně lepším klinickým výsledkům při srovnání se skupinou léčenou placebem ve studii NINDS [10].

Nejpoužívanějším prostředkem pro mechanickou embolektomii při okluzi velké tepny je v současné době MERCI katétr (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia), který byl v České republice poprvé použit v roce 2006. Toto zařízení nejenže rozšířilo terapeutické okno na 8 hod, ale je možné je použít i u nemocných s vysokým INR, což poskytuje novou naději nemocným s kardioemboligenními ikty a antikoagulační léčbou. Do studie MERCI a Multi MERCI [11,12] byli zařazeni nemocní na antikoagulační léčbě, pokud jejich INR bylo menší než 3,0, aniž by došlo k nárůstu symptomatických intrakraniálních krvácení (8,6% vs 8,5%) [13].

V současné době jsou počty nemocných léčených některou z rekanalizačních metod malé – celosvětově méně než 2%. Důvodů je více. Na straně nemocných jsou to zejména pozdní příjezdy do nemocnice (po vypršení terapeutického okna) vyplývající z malé informovanosti veřejnosti, na straně

zdravotníků nejčastěji obavy z komplikací, které zhoršují výsledky léčby, ale i respektování příliš restriktivních kritérií pro aplikaci léčby.

Dosavadní výsledky rekanalizační léčby

1. Rekanalizace je dosahováno jen u části nemocných. V případě IVT asi u 1/3 nemocných (studie, jejichž součástí bylo angiografické vyšetření, uvádějí 21–43% rekanalizací), v případě intraarteriální intervence u 60–80% nemocných.
2. Léčba v průměru 3krát zvyšuje riziko symptomatického intrakraniálního krvácení (sICH)
 - na 10% (proti 3% netrombolyzovaných) a fatálního krvácení na 4% (proti 1% u netrombolyzovaných [14].
 - Lepší výsledky nejsou ani při použití desmoteplázy (ve studii DIAS 27% sICH, letalita 23%) [15].
 - Mozkové krvácení je závažnou komplikací i čistě mechanických reperfučních technik.
 - Riziko krvácení sice stoupá s časovou prodlevou, ale existuje vždy.
3. IVT snižuje mortalitu mozkové ischemie
 - kromě NINDS (17% vs 21%) a ECAS III (8,4% vs 7,7%), ostatní randomizované kontrolované studie (RCT) vykázaly signifikantní zvýšení mortality u trombolyzovaných nemocných.
 - Zvýšení mortality při léčbě IVT je zjišťováno i mimo RCT – ve 29 nemocnicích v oblasti Clevelandu na 15,7% proti 5,1% ve skupině neléčených [16], v jiných 137 nemocnicích v USA na 9,9% proti 6,8% [17].
 - V evropském registru SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke), do kterého jsou od ledna roku 2003 povinně hlášeny všechny mozkové trombolýzy, v analyzovaném vzorku 6 843 nemocných byla mortalita 15,5% (sICH 8,5%, nezávislosti dosáhlo 50,4%) [18].
 - V USA v největší databázi hospitalizovaných nemocných „Nationwide Inpatient Sample“ ve skupině 2 594 nemocných léčených IVT

(z 248 964 s diagnózou akutní CMP, tj. pouze 1% nemocných se dostalo trombolytické léčby) byla hospitalizační mortalita 11,4% proti 6,8% u netrombolyzovaných (a lepší výsledky nebyly ani v centrech se zkušeností s trombolytickou léčbou včetně univerzitních nemocnic), a to navzdory tomu, že trombolyzovaní nemocní byli mladší; vyšší mortalita u trombolyzovaných – 10,2% vs 6,8% – zůstala i po „vyřazení“ nemocných se sICH, což znamená, že vyšší mortalita nebyla jen na vrub krvácivých komplikací léčby; výskyt sICH v souboru trombolyzovaných byl 4,4% vs 0,4% a do domácí péče bylo z trombolyzovaných nemocných propuštěno 37,5%, zatímco z neléčených 46,4% [19].

Hyperglykemie v akutní fázi mozkové ischemie

Hyperglykemie je v akutní fázi mozkové ischemie (akutní HG) zjišťována u 25–50% nemocných [1,20,21], z nichž určitá část, 28% [22], nejsou diabetici.

Ne-diabetická hyperglykemie je považována za nezávislý prediktor špatného výsledku [23,24]. Meta-analýzou observačních studií bylo zjištěno, že relativní riziko (RR) 30denní mortality akutní mozkové ischemie u hyperglykemických nediabetických nemocných je 3,07 (vs 1,30 u diabetiků) a špatného funkčního výsledku 1,41 [25]. Problém, zda akutní hyperglykemie je příčinou špatného výsledku nebo pouze epifenomenem akutní mozkové ischemie, není dosud rozřešen [26,27].

Je diskutována řada mechanismů, jakými se akutní HG u těchto nemocných uplatňuje.

1. Zřejmě nejstarší a dosud nejpopulárnější je teorie o hyperglykemii jako stresové reakci s aktivací hypothalamo-hypofyzární osy a následným zvýšením produkce katecholaminů a kortikoidů. V tom případě by horší výsledky akutní mozkové ischemie souvisely s vyšší hladinou katecholaminů a kortikosteroidů a byly by spíše epifenomenem než vyjádřením kauzální souvislosti [28].

2. Experimentálně bylo prokázáno, že hyperglykemie působí redukcí mozkové perfuze [29], a mohla by proto uspíšit konverzi zóny penumbry v zónu ireverzibilní ischemické nekrózy.

3. Hyperglykemie indukuje metabolické změny – signifikantně snižuje hladinu mozkových vysoce energetických fosfátů a zvyšuje hladinu mléčné kyseliny, která způsobí mitochondriální dysfunkci v ischemické tkáni. PET prokázala výraznější hypometabolismus v zóně akutní mozkové ischemie u nemocných s vyšší hladinou krevního cukru. Hyperglykemie může však i přímo poškozovat mitochondriální funkce v zóně ischemické penumbry a působit mozkovou acidózu, která ve svém důsledku vede ke konverzi penumbry v infarkt [30].

4. Hyperglykemie poškozuje homeostázu kalcia. Při pokusech s kryšami bylo zjištěno, že zvyšuje extracelulární koncentraci glutamátu v ischemické tkáni, který prostřednictvím aktivace NMDA receptorů vyvolá influx kalcia do nervové buňky, jehož následkem je smrt neuronu [31].

5. Je známo, že hyperglykemie působí prozánětlivě a vede k oxidativnímu stresu. Výsledkem je zvýšení permeability hemato-encefalické bariéry a progresu mozkového edému, který u nemocných s hyperglykemií v akutní fázi mozkové ischemie bývá více vyjádřený [32].

6. Hyperglykemie může indukovat hyperkoagulační stav. Až 80% diabetiků umírá na některou z trombotických komplikací [33]. Experimentálně bylo prokázáno, že i akutní HG může být stimulem, který vede k inhibici plazmatické fibrinolytické aktivity tím, že zvyšuje hladinu PAI-1 a snižuje aktivitu tkáňového aktivátoru plazminogenu tPA [34,35]. Zda tento vliv na fibrinolýzu s oddálením reperfuze je hlavním mechanismem, který způsobí větší poškození mozku nemocných s akutní HG v akutní fázi mozkové ischemie, v této chvíli nevíme.

Akutní hyperglykemie a výsledky rekanalizační léčby

Ve studii NINDS, na základě jejíž výsledků byla IVT schválena jako stan-

dardní léčba akutní mozkové ischemie u vybraných nemocných, vykazovali hyperglykemičtí nemocní signifikantně horší klinický výsledek a vyšší výskyt symptomatického parenchymového mozkového krvácení [36].

Vliv hyperglykemie v prvních 24 hod po vzniku mozkové ischemie byl zkoumán i ve studii ECAS-II s použitím IVT. U 748 nemocných byla stanovena vstupní glykemie a po 24 hod [37]. 15% nemocných bylo trvale normoglykemických, 13% mělo hyperglykémii pouze při prvním vyšetření, 10% pouze za 24 hod a u 62% nemocných byly zjištěny zvýšené hodnoty při obou měřeních (perzistující hyperglykemie). Zatímco pouze vstupní hyperglykemie neovlivnila výsledek mozkové ischemie, perzistující hyperglykemie u nediabetických pacientů byla při hodnocení 7., 30. a 90. den provázena horším neurologickým výsledkem, větší pravděpodobností mozkového parenchymového krvácení a zvýšenou pravděpodobností smrti do 90. dne. U diabetických pacientů souvislost mezi hyperglykemií a výsledkem potvrzena nebyla.

V jiném souboru 73 nemocných po IVT bylo s pomocí transkraniální dopplerovské sonografie (TCD) zjištěno, že hyperglykemie byla nezávislým prediktorem špatného výsledku u rekanalizovaných nemocných [38].

Studie zaměřená na morfologický efekt rekanalizační léčby prokázala, že u nemocných s akutním „mismatch“ mezi výsledkem perfuzního a difuzního MR zobrazení mozku v prvních 24 hod mozkové ischemie akutní hyperglykemie koresponduje s redukcí záchrany ohrožené tkáně, větší konečnou velikostí mozkového infarktu a horším funkčním výsledkem [39].

V poslední době přibývá důkazů o tom, že hyperglykemie je prediktorem ne-rekanalizace při trombolytické léčbě. Ribo et al [40] analyzovali soubor po sobě jdoucích 139 nemocných léčených v akutní fázi mozkové ischemie metódou IVT. 44 nemocných (32%) mělo vstupní hyperglykémii, z nich 57% mělo anamnézu diabetes mellitus. Stav re-

kanalizace byl ověřen pomocí TCD. Za 2 hod dosáhlo rekanalizace 44 nemocných (32%), přičemž nezávislým prediktorem ne-rekanalizace se ukázala být vstupní akutní HG, zatímco chronická hyperglykemie diabetických nemocných vztah k rekanalizaci nevykazovala (identifikace za pomoci HbA_{1c} a fruktosaminu), a tito nemocní při hodnocení za 48 hod dosáhli významně horšího výsledku. Nemocní se vstupní glykemií > 158 mg/dl měli zřetelně nižší pravděpodobnost rekanalizace v prvních 2 hod (16% vs 36,1%) a vyšší NIHSS (14 vs 7) za 48 hod, znamenající těžší funkční deficit.

Management akutní hyperglykemie v akutní fázi mozkové ischemie

Skutečnost, že ne chronická, ale akutní HG snižuje pravděpodobnost rekanalizace pomocí rt-PA, podporuje myšlenku, že promptní a agresivní korekce glykemie v akutní fázi mozkové ischemie by mohla zlepšit výsledky rekanalizační léčby. Dosud platná doporučení odborných společností nejsou jednotná. EUSI (European Stroke Initiative) [41] doporučuje intervenci v případě glykemie > 10 mmol/l (181 mg/dl). ASA (American Stroke Association) nově doporučila snížit minimální práh pro inzulinoterapii z 300 mg/dl (guidelines z roku 2003) [42] na 140–185 mg/dl [43]. Tato doporučení jsou výsledkem konsenzu a nejsou podložena výsledky randomizovaných prospektivních studií (RCT).

V současné době probíhá několik studií analyzujících vliv agresivní korekce hyperglykemie na výsledek akutní mozkové ischemie. Publikované výsledky dvou RCT jsou rozporné a nedovolují formulovat závazná doporučení. Britská studie GIST (Glucose in Ischemic Stroke Trial), která analyzovala bezpečnost a efekt infuzí inzulinu k udržení glykemie v rozmezí 80–140 mg/dl, benefit korekce glykemie na výsledek mozkové ischemie neprokázala [44–46]. Studie však byla zatížena řadou metodologických nedostatků – malý počet pacientů,

větší část nemocných byla normoglykemických, inzulinoterapie snížila glykemii v průměru jen o 0,6 mmol/l. Naproti tomu výraznější redukce glykemie u nemocných se vstupní glykemií ≥ 150 mg/dl ve studii THIS (Treatment of Hyperglycemia in Ischemic Stroke) vedla k lepším výsledkům mozkové ischemie, zlepšení však nedosáhlo statistické významnosti [47].

Závěr

Přestože rekanalizační léčba je v současné době jedinou kauzální léčbou akutní mozkové ischemie, dostává se jí zatím jen malé skupině nemocných a výsledky léčby nejsou vždy pozitivní. Poslední roky jsou proto charakterizovány hledáním nových diagnostických a léčebných modifikací, které by rozšířily spektrum nemocných, kterých se léčba týká, a současně zlepšily její výsledky. Jedním z těchto opatření by mohla být promptní a agresivní korekce hyperglykemie v akutní fázi mozkové ischemie.

Literatura

- Kiers L, Davis SM, Larkins R et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 263–270.
- Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007; 38: 967–973.
- Lojík M, Krajíčková D, Krajina A et al. Endovaskulární léčba u akutní mozkové ischemie – trombolýza a mechanická embolktomie. *Čes Ger Rev* 2009; 7: 63–67.
- The NINDS t-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587.
- Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864–870.
- Krajíčková D, Krajina A. Cévní mozkové příhody u diabetiků – klinické projevy a léčba. *Vnitř Lék* 2005; 51 (Suppl 2): S12–S19.
- De Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M et al. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke* 2007; 38: 2612–2618.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmski E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–1329.
- Lee KL, Han SW, Kim SH et al. Early recanalization after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator as assessed by pre- and post-thrombolytic angiography in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2007; 38: 192–193.
- IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35: 904–911.
- Smith WS, Sung G, Starkman S et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36: 1432–1438.
- Smith WS, Sung G, Saver J et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205–1212.
- Nogueira RG, Smith WS. MERCI and Multi MERCI Writing Committee. Safety and efficacy of endovascular thrombectomy in patients with abnormal hemostasis. Pooled analysis of the MERCI and Multi MERCI trials. *Stroke* 2009; 40: 516–522.
- Wardlaw JM, Sandercock PAG, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 1437–1442.
- Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y et al. The desmoteplase in acute ischaemic stroke trial: a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36: 63–73.
- Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ et al. Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003; 34: 799–800.
- Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000; 283: 1151–1158.
- Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N et al. SITS-MOST Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomised controlled trials. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke* 2008; 39: 3316–3322.
- Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B et al. Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients. An analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006; 37: 440–446.
- Gray CS, Tailor R, French JM et al. The prognostic value of stress hyperglycaemia and previously unrecognized diabetes in acute stroke. *Diabet Med* 1987; 4: 237–240.
- Sprafka JM, Virnig BA, Shahar E et al. Trends in diabetes prevalence among stroke patients and the effect of diabetes on stroke survival: the Minnesota Heart Survey. *Diabet Med* 1994; 11: 678–684.
- Melamed E. Reactive hyperglycaemia in patients with acute stroke. *J Neurol Sci* 1976; 29: 267–275.
- Weir CJ, Murray GD, Dyker AG et al. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study. *BMJ* 1997; 314: 1303–1306.
- Williams LS, Rotich J, Fineberg N et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and outcome in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 67–71.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426–2432.
- Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F et al. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke. A mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. *Stroke* 2006; 37: 267–273.
- McCormick MT, Muir KW, Gray CS et al. Management of hyperglycemia in acute stroke. How, when, and for whom? *Stroke* 2008; 39: 2177–2185.
- Murros K, Fogelholm R, Kettunen S et al. Blood glucose, glycosylated hemoglobin, and outcome of ischemic brain infarction. *J Neurol Sci* 1992; 111: 59–64.
- Kawai N, Keep RF, Betz AL et al. Hyperglycemia induces progressive changes in the cerebral microvasculature and blood-brain barrier transport during focal cerebral ischemia. *Acta Neurochir Suppl* 1998; 71: 219–221.
- Anderson RE, Tan WK, Martin HS et al. Effects of glucose and pao2 modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke* 1999; 30: 160–170.
- Li PA, Shuaib A, Miyashita H et al. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke* 2000; 31: 183–192.
- Berger L, Hakim AM. The association of hyperglycemia with cerebral edema in stroke. *Stroke* 1986; 17: 865–871.
- Marks JB, Raskin P. Cardiovascular risk in diabetes: a brief review. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 108–115.
- Nordt TK, Klassen KJ, Schneider DJ et al. Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 in arterial endothelial cells by glucose and its impli-

cations for local fibrinolysis. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1822–1828.

35. Pandolfi A, Ciaccari A, Cilli C et al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol* 2001; 38: 71–76.

36. Bruno A, Levine SR, Frankel MR et al. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA trial. *Neurology* 2002; 59: 669–674.

37. Yong M, Kaste M. Dynamic hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. *Stroke* 2008; 39: 2749–2755.

38. Alvarez-Sabín A, Molina CA, Montaner J et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke* 2003; 34: 1235–1241.

39. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002; 52: 20–28.

40. Ribo M, Molina C, Montaner J et al. Acute hyperglycemia state is associated with

lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke* 2005; 36: 1705–1709.

41. Olsen TS, Langhorne P, Diener HC et al. European Stroke Initiative Executive Committee and Writing Committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311–337.

42. Adams HP, Adams RJ, Brott T et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056–1083.

43. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38: 1655–1711.

44. Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GK et al. GIST Collaboration. Poststroke hyperglycemia: natural history and immediate management. *Stroke* 2004; 35: 122–126.

45. Scott JF, Robinson GM, French JM et al. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia. The Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke* 1999; 30: 793–799.

46. Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 116–122.

47. Bruno A, Kent TA, Coull BM et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS). A randomized pilot trial. *Stroke* 2008; 39: 384–389.

prim. MUDr. Dagmar Krajíčková, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: krajickova@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 1. 7. 2009

www.csnn.eu