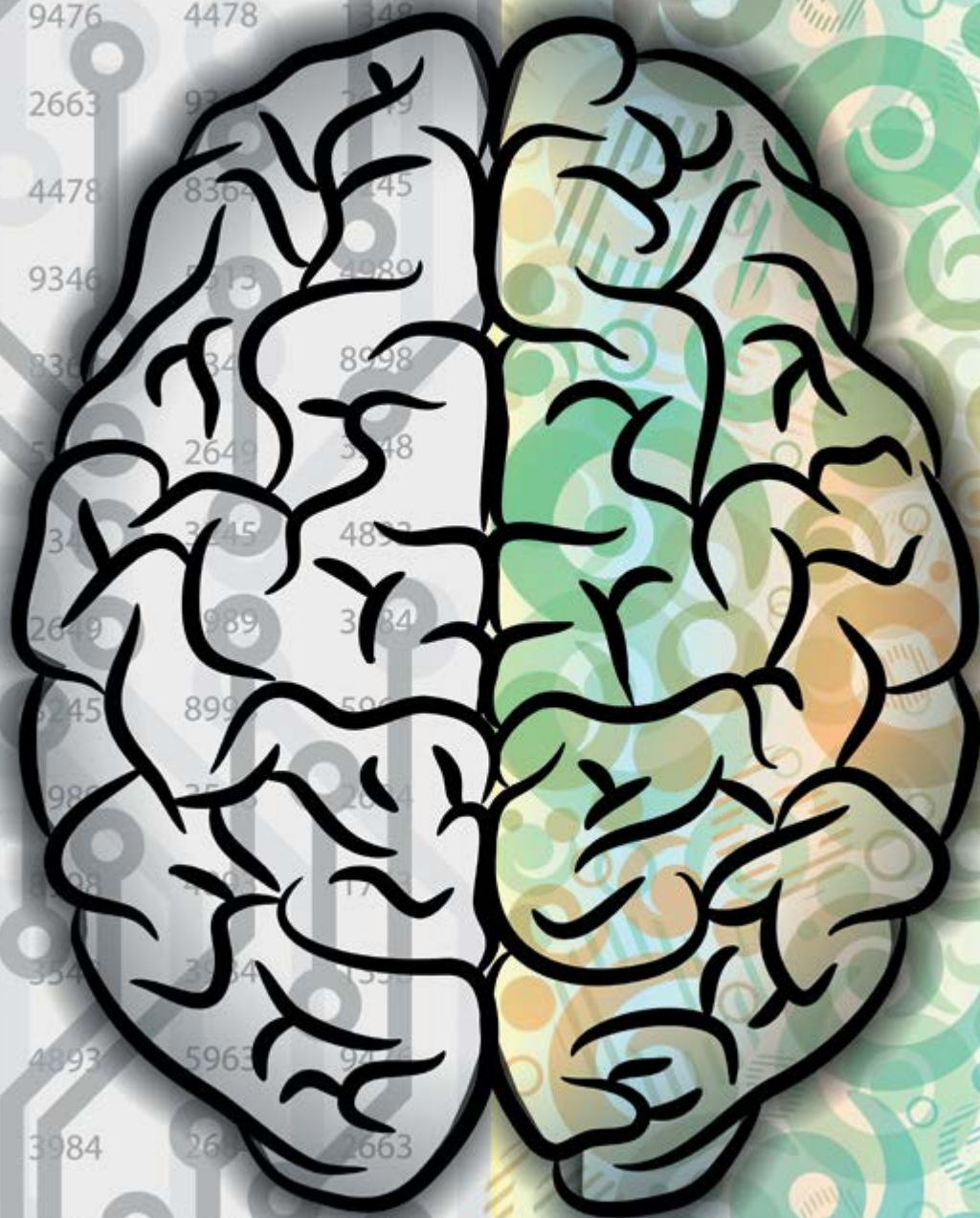


Časopis pro prevenci  
a léčbu cévních  
mozkových příhod

# CMP

## JOURNAL

1/2019



# proLékaře.cz

největší informační zdroj pro lékaře



Vzdělávací projekt **proLékaře.cz**  
Vám pravidelně přináší odborné články  
napříč specializacemi.

Zpravodaj si můžete přihlásit  
na adrese

[www.prolekare.cz/zpravodaj](http://www.prolekare.cz/zpravodaj)

Registrovat se můžete na

[www.prolekare.cz/registrace](http://www.prolekare.cz/registrace)

**REGISTRACE A VSTUP JE ZDARMA**



**Potřebujete pomoci  
s registrací?**

Napište nám na [info@prolekare.cz](mailto:info@prolekare.cz).

## Vyzkoušejte další možnosti

- + Zdarma je vstup i celá služba
- + Fulltextové vyhledávání ve více jak 60 časopisech včetně archívu
- + Kreditované kurzy ČLK a SLK
- + Specializované zpravodaje napříč nejnovějšími studii
- + Kongresové zpravodajství

## REDAKČNÍ SKUPINA

### ŠÉFREDAKTOR:

prim. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO  
Neurologická klinika  
2. LF UK a FN Motol, Praha

### REDAKČNÍ RADA:

prof. MUDr. Miloslav Roček, CSc.  
Klinika zobrazovacích metod  
2. LF UK a FN Motol, Praha

doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D.  
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.  
3. interní klinika – klinika endokrinologie  
a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

doc. MUDr. František Charvát, Ph.D., EBIR  
Komplexní cerebrovaskulární centrum  
ÚVN a VFN Praha

prim. MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D.  
Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava

prim. MUDr. Martin Polák  
JIP interních oborů  
Interní oddělení Oblastní nemocnice Příbram

Mgr. Petr Jaššo, MBA  
Vzdělávací a výcvikové středisko  
ZZS Moravskoslezského kraje

Partneři:



Medtronic

## OBSAH

### Editorial

Tomek A. | str. 4

### Epidemiologie a prognóza cévních mozkových příhod v ČR

Bruthans J. | str. 5–8

### Diagnostika a léčba ischemických CMP ve vertebrobasilárním povodí

Škoda O. | str. 9–15

### Nejčastější endovaskulární výkony pro léčbu iCMP – část 2: Mechanická trombektomie

Lacman J., Roček M.,  
Vrána J., Charvát F. | str. 16–20

### Kazuistika: 102letá seniorka s ischemickou cévní mozkovou příhodou aneb boření mýtu o věkovém limitu pro provedení intravenózní systémové trombolýzy

Polák, M. | str. 21–22

## CMP JOURNAL

### Vedoucí redaktor:

prim. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

### Odpovědný redaktor:

Mgr. Martin Čermák

### Vydavatel:

MeDitorial, s. r. o., Lékařský dům,  
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

### Tisk:

H.R.G., spol. s r. o., Litomyšl

### Vychází: 2× ročně

Rukopis byl předán do výroby 30. 11. 2018  
Časopis je souběžně publikován on-line na  
webu: [www.prolekare.cz/casopisy/cmp-journal](http://www.prolekare.cz/casopisy/cmp-journal)

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

**M**ilí čtenáři, přichází k Vám druhé číslo našeho časopisu. Myslím, že témata jsou opět velmi zajímavá a pokrývají, tak jako minule, celou šíři problematiky CMP.

Na začátku řešení každého problému je znalost jeho velikosti. Docent Bruthans velmi erudovaně shrnuje, kolik případů CMP vlastně v České republice máme a jak se mění jejich incidence, respektive mortalita těchto pacientů v čase. Zásadním faktem je, že incidence v ČR je stále relativně vyšší než na západ od nás, ale hospitalizační mortalita je stejná. Jinými slovy – v akutní fázi naše nemocnice vykazují stejné výsledky jako například v Německu. To ostatně vidíme i v recentní celoevropské dotazníkové akci ESO na počtu provedených rekanalizačních výkonů a trombolýz.

Primář Škoda Vám předkládá velmi rozsáhlou přehledovou práci o možnostech diagnostiky a léčby CMP ve vertebrobazilárním povodí. Tyto příhody tvoří nezanedbatelných 15 % všech CMP, navíc mají relativně vyšší mortalitu i riziko následné recidivy. Co je však pro praxi zásadní – jsou složitější z hlediska diagnostiky (zobrazení i klinických příznaků), a proto jsou nejčastěji špatně diagnostikovány jako CMP v první přednemocniční linii triáže, následkem čehož jsou pacienti následně nezřídka léčeni zbytečně pozdě. Vzhledem k menší četnosti máme významně méně důkazů o jejich terapii, a to včetně léčby rekanalizační.

Kolektiv intervenčních radiologů v čele s doktorem Lacmanem velmi názorně a s bohatou obrazovou dokumentací představuje zásadní novou metodiku v našem iktovém armamentáriu – mechanickou trombektomií. Vedle srozumitelného popisu možných technik uvádí také přehled recentních studií, jež potvrdily efektivitu této léčby.

Poslední příspěvek primáře Poláka dokumentuje na pozoruhodné kazuistice, že rekanalizační léčba intravenózní trombolýzou nemá věkovou hranici. Myslím, že ve světové literatuře dosud nebyl popsán případ, aby jedna pacientka byla léčena intravenózní trombolýzou dvakrát po svých stých narozeninách! Stejně tak se domnívám, že tým primáře Poláka zřejmě léčil vůbec nejstarší pacientku v ČR v této indikaci tímto způsobem. A naprosto neuvěřitelné pak je, že pacientka byla léčená dvakrát úspěšně, s regresí neurologického deficitu.

Dovolte mi popřát Vám i všem Vaším pacientům stejné štěstí při léčbě CMP, jako měla pacientka primáře Poláka!

Za redakci CMP journal s pozdravem „CMP zmar“!

*Aleš Tomek*

doc. MUDr. Jan Bruthans, CSc., FESC  
Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

**Analýza epidemiologických dat týkajících se morbidity a mortality spojené s CMP pomáhá hodnotit vliv prevence a léčby a určit postupy vedoucí ke zlepšení prognózy CMP v populaci.**

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou v České republice jednou z nejčastějších příčin úmrtí, počet zemřelých je vyšší než například počet zemřelých na akutní infarkt myokardu. V posledních letech CMP představují cca 6 % všech úmrtí; v roce 2010 v jejich důsledku zemřelo 3219 mužů a 4801 žen. CMP postihují převážně starší populaci, 85 % zemřelých umírá ve věku  $\geq 70$  let. Počet úmrtí na CMP v ČR ovšem od druhé poloviny 90. let 20. století trvale a významně klesá, a to rychleji než u jiných chorob (např. akutních forem ICHS); podíl CMP na celkové úmrtnosti se tak snižuje. Přesto je úmrtnost na CMP v ČR dosud výrazně vyšší než ve většině rozvinutých zemí.

CMP jsou také významnou příčinou nemoci, invalidity a výrazných zdravotních omezení, zejména ve vyšším věku. V roce 2010 bylo pro CMP hospitalizováno 30 993 pacientů, vykázáno však bylo 41 111 hospitalizací. Incidence CMP v ČR sice v posledních letech dále klesá, ale méně výrazně než mortalita. Prevalence osob s prodělanou CMP by se tak měla zvyšovat. Z níže uvedených dat se ovšem nezdá, že by snížená mortalita CMP a lepší přežívání pacientů po CMP zvyšovalo zdravotní omezení české populace.

## Definice, členění

CMP je definována jako klinický syndrom charakterizovaný rychle se vyvíjejícími klinickými známkami ložiskové (nebo globální) poruchy mozkové funkce, se symptomy trvajících 24 hodin či déle nebo vedoucích ke smrti, bez jiné zjevné příčiny jiné než cévního původu. Do syndromu zahrnujeme mozkový infarkt, intracerebrální a subarachnoidální krvácení. Dle mezinárodní klasifikace nemocí (MKN) se jedná o I60 (subarachnoidální krvácení), I61 (intracerebrální krvácení), I62 (jiná neúrazová intrakraniální krvácení), I63 (mozkový infarkt) a I64

(CMP neurčená jako krvácení nebo infarkt). Nezahrnujeme subdurální a epidurální krvácení a infarkt nebo krvácení na podkladě infekce či malignity. Tranzitorní ischemické ataky (TIA), se symptomatologií kratší než 24 hodin, jsou v MKN vykazovány odděleně, ale pro účely primární a sekundární prevence a do jisté míry i léčby jsou často pojednávány společně s CMP.

V České republice jsou základní data o CMP vyhodnocována z Národního registru hospitalizovaných (NRHOSP) Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) a ze statistiky zemřelých Českého statistického úřadu (ČSÚ). Podrobnější údaje o CMP poskytuje v posledních letech Národní registr cévních mozkových příhod IKTA. Pro analýzu počtu dispenzarizovaných s cévními onemocněními mozku lze použít roční výkazy o činnosti zdravotnických zařízení v oboru praktický lékař pro dospělé, pro sledování vývoje pracovní neschopnosti a invalidity na cévní onemocnění mozku pak data Informačního systému Pracovní neschopnost, respektive Statistik příčin invalidity Ministerstva práce a sociálních věcí ČR (MPSV). Analýzu následného postižení po CMP jsme doplnili též časovou řadou hospitalizací pro vaskulární demenci (F01).

## Incidence CMP

Řádné stanovení incidence vyžaduje adherenci k definici CMP a zachycení všech nemocných včetně těch, kteří zemřeli před přijetím k hospitalizaci. Tato data jsou však pro poslední roky většinou dosud nedostupná, respektive nedobytná. Paušálně je ve statistikách ČSÚ ale i ÚZIS vykazována jen mortalita a morbidita na cévní onemocnění mozku, což je poněkud širší klasifikační entita než CMP.

Kalkulace incidence CMP podle počtu hospitalizovaných pacientů (rodných čísel v daném roce) je přesnější než kalkulace podle počtu vykázaných hospitalizací (jejichž počet je nadhodnocen vykázaním překladů mezi různými odděleními stejného nebo různých zdravotnických zařízení s odpovídající základní hospitalizační diagnózou) a je méně podhodnocena opakovanými hospitalizacemi pro stejnou diagnózu (recidivy v daném roce). Zatímco počet recidiv CMP se nezvyšuje, překladů pacientů v rámci jedné a téže příhody narůstají.

V České republice, soudě podle hospitalizačních dat, se incidence CMP v 80. a 90. letech 20. století zvyšovala a začala setrvale klesat až od roku 2003. V roce 2010 bylo pro CMP vykázáno 41 111 hospitalizací. Obdobně se snižoval počet pacientů hospitalizovaných pro CMP na 30 993 v roce 2010 (v roce 1986 to bylo 33 484 pacientů). Jen nevýrazně se zkrátila doba hospitalizace (tab. 1). Počet hospitalizací pro CMP představuje zhruba 3/4 hospitalizací pro cévní onemocnění mozku (COM). Do roku 2017 je dovedeno vykázání dat hospitalizací pro COM (Demografická ročenka ČSÚ; ročenky ÚZIS nabírají zpoždění): 47 238 hospitalizací. Je tak zřejmý pokračující výrazný pokles hospitalizací, když v roce 2010 to bylo 57 484. Lze předpokládat, že se obdobně dále snižuje rovněž incidence CMP.

Celkový počet CMP (= počet hospitalizovaných + celkový počet úmrtí – počet úmrtí při hospitalizaci) se v letech 2003–2010 snížil ze 40 563 na 34 372 (–15,1 %), nejvýrazněji ve věkové skupině 70–79 let. Roční incidence všech CMP v ČR tak v roce 2010 dosáhla 340/100 000 osob, recentní bude ještě nižší. Incidence CMP u obou pohlaví výrazně narůstá s věkem, u osob starších 80 let je 75× vyšší než u osob do 49 let. K 85 % CMP dochází

u osob starších 69 let. Celková incidence CMP je mužů a žen podobná, v mladších věkových skupinách je vyšší u mužů, ve starších věkových skupinách u žen. Zvyšoval se věk pacientů, ve kterém prodělali CMP, a to ve všech formách CMP. Nejnižší průměrný věk měli pacienti se subarachnoidálním krvácením, nejvyšší pacienti s ischemickou CMP a neurčenou CMP.

V důsledku výrazně zpřesněné diagnostiky (CT, NMR) došlo k výraznému posunu v zastoupení jednotlivých kategorií CMP. V roce 2010 představovala ischemická CMP 58 % hospitalizací pro CMP, zastoupení blíže neurčené CMP se snížilo na 26 %, subarachnoidální krvácení představovalo 4 %, intracerebrální krvácení 10,4 %, jiné neúrazové intrakraniální krvácení 1,3 % hospitalizovaných (tab. 2). Podle dat z roku 2017 (ČSÚ) se diagnostika dále výrazně zpřesnila: hospitalizovaných s neurčenou CMP bylo vykázáno jen 8 %.

U ischemických CMP vzniká trombóza přibližně ve 20 % případů ve velkých a ve 20 % v malých tepnách, embolizace se podílí 25–30 % (mají z ischemických příhod nejhorší prognózu), další příčiny (hemodynamická porucha apod.) nepřesahují 5 %, blíže klasifikovat se nedaří zhruba 25 % ischemických příhod.

Tab. 1 – Hospitalizace na cévní mozkové příhody (dg. I60–I64) v nemocnicích v ČR v letech 2003–2010

Rok	Hospitalizované osoby			Případy hospitalizace			Průměrná ošetřovací doba	Úmrtí při hospitalizaci		Celkový počet na úmrtí na CMP v ČR		
	muži	ženy	celkem	muži	ženy	celkem		absolutně	na 100 hospitalizovaných	muži	ženy	celkem
2003	17 188	18 415	35 603	21 803	22 782	44 585	14,1	6458	14,5	4609	6809	11 418
2004	16 743	17 746	34 489	21 424	22 473	43 897	14,4	5752	13,1	3915	5564	9479
2005	16 622	17 622	34 244	21 279	22 222	43 501	14,1	5702	13,1	3914	5562	9476
2006	16 249	17 025	33 274	21 010	21 776	42 786	13,6	5271	12,3	3697	5309	9006
2007	15 595	16 516	32 111	20 444	21 202	41 646	13,8	4995	12	3406	4876	8282
2008	15 313	15 799	31 112	19 994	20 261	40 255	13,4	4749	11,8	3302	4802	8104
2009	15 311	16 064	31 375	20 074	20 864	40 938	13,7	4772	11,7	3370	4939	8309
2010	15 380	15 613	30 993	20 544	20 567	41 111	13,6	4581	11,1	3219	4801	8020

(Zdroj: ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 3/2012)

**Tab. 2 – Hospitalizace na cévní mozkové příhody v nemocnicích ČR v letech 2003–2010**

Kód dg.	Název diagnózy MKN 10	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
I60	Subarachnoidální krvácení	1599	1800	1695	1705	1689	1716	1644	1697
I61	Intracerebrální krvácení	3425	3745	3688	3639	3854	4094	4036	4253
I62	Jiné neúrazové intrakraniální krvácení	469	430	445	503	545	459	453	528
I63	Mozkový infarkt	18 055	19 165	20 164	20 447	20 440	21 890	22 823	23 871
I64	CMP neurčená jako krvácení nebo infarkt	21 037	18 757	17 509	16 492	15 118	12 096	11 982	10 762

(Zdroj: ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 3/2012)

Až čtvrtinu CMP tvoří příhody opakované, riziko rekurrence je nejvyšší v prvních týdnech po prodělané příhodě. Rekurence dosahuje 10–15 % v prvním roce, až 4 % ročně pak v letech následujících. Je vyšší u starších pacientů a po těžších příhodách. Také tranzitorní ischemická ataka (TIA) výrazně zvyšuje riziko vzniku CMP: 7 % v prvním roce po TIA, 4 % v dalších letech. Rizikovými faktory recidivy jsou zejména arteriální hypertenze, fibrilace síní a diabetes mellitus.

## Mortalita na CMP

Počet zemřelých na CMP se začal snižovat cca v roce 1990 a tento trend pokračuje až do současnosti: v letech 2003–2010 došlo ke snížení z 11 418 na 8020 (–29,8 %), a to jak z hlediska počtu zemřelých při hospitalizaci (–29,1 %), tak i ostatních úmrtí na CMP (–30,7 %). Mortalita klesala ve všech věkových skupinách (tab. 3). V letech 2003–2010 se hospitalizační fatalita CMP snížila ze 14,5 na 11,1 na 100 hospitalizací; celková ze 28,15 na 23,3 na 100 případů CMP.

Úmrtí na CMP se na celkovém počtu úmrtí na COM v roce 2010 podílela 69,3 %. Standardizovaná celková cerebrovaskulární mortalita/100 000 se v letech 1985–2015 snížila u mužů ze 250,2 na 55,4 (–77,9 %), u žen ze 202,1 na 42,2 (–79,1 %)! V roce 2003 umíralo na COM 16 793, v roce 2010 11 567 a v roce 2016 již jen 8795 osob (ÚZIS). Paralelně jistě klesal i počet úmrtí na CMP.

Mortalita na CMP se exponenciálně zvyšuje s věkem. Ve stejném věku je shodná u mužů i u žen. Protože se však ženy dožívají vyššího věku než muži, umírá na CMP více žen. Nejvyšší fatalitu vykazují hemoragické a embolizační CMP. V mezinárodním srovnání je počet úmrtí na COM, a tedy i na CMP stále ještě dvojnásobný,

např. v porovnání s Německem. To je ovšem podmíněno dvakrát vyšší incidencí; fatalita příhod, zejména hospitalizační, je stejná.

Příčiny poklesu úmrtnosti na COM a CMP, ke kterému dochází ve většině rozvinutých zemí (v ČR s jistým zpožděním), nejsou zcela jednoznačně vysvětleny. Převažně jsou přisuzovány pozitivním změnám v životním stylu, lepší kontrole AH a hyperlipidemií. K výraznému pokroku v akutní léčbě CMP, včetně intervenční léčby ischemických CMP, což dále snižuje úmrtnost na akutní CMP, dochází až v posledních letech.

## Prevalence stavu po prodělané CMP a rezultující zdravotní omezení

Prevalence stavu po CMP, tj. počet pacientů žijících po prodělané cévní mozkové příhodě, určuje další potřebu zdravotní a sociální péče pro tyto dlouhodobě nemocné pacienty. Počet osob po prodělané CMP v ČR lze podle recentních – zřejmě však podhodnocených – dat o dispenzarizaci hrubě odhadnout na 190 tisíc, tedy 1900/100 000 obyvatel. Počet osob po prodělané CMP nepochybně roste s věkem, pro Českou republiku však nedisponujeme podrobnějšími, věkově strukturovanými daty.

Počet dispenzarizovaných pro COM – mezi nimi cca 3/4 pacientů po CMP – se po roce 2006 začal snižovat, méně výrazně se snížily každoroční počty nově dispenzarizovaných pro COM. Klesl počet pracovních neschopností pro cévní onemocnění mozku, výrazně se však prodloužila doba pracovní neschopnosti po prodělané CMP, což je ovšem jev zaznamenaný i u jiných diagnóz. Snížil se počet přiznaných invalidních důchodů pro CMP. Data týkající se pracovní neschopnosti

Tab. 3 – Zemřelí na cévní mozkovou příhodu (dg. I60–I64) v ČR v letech 2003–2010, celkem (muži a ženy)

Rok	Věk					Celkem
	0–49	50–59	60–69	70–79	80+	
2003	189	532	1217	3966	5514	11 418
2004	184	465	1101	3122	4607	9479
2005	157	498	1044	2994	4738	9476
2006	161	446	1010	2765	4624	9006
2007	138	412	1001	2438	4293	8282
2008	145	374	968	2222	4395	8104
2009	127	384	1002	2231	4565	8309
2010	111	379	980	2069	4481	8020

(Zdroj: ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 3/2012)

a počtu přiznaných invalidních důchodů ovšem vypovídají jen o ekonomicky aktivní populaci, kterou CMP postihují okrajově. Navíc se pravidla pro přiznávání pracovní neschopnosti a invalidních důchodů výrazně měnila.

O populační zátěži stavů po CMP spíše vypovídá zvýšení počtu hospitalizovaných pro vaskulární demenci (F01) – mezi roky 2003 a 2010 vzrostl z 883 na 1396, zřejmě zejména v důsledku stárnutí populace i snižující se hospitalizační mortality. Stejně vypovídají počty hospitalizací pro COM, převážně stavy po CMP, v léčebnách pro dlouhodobě nemocné: v roce 2016 to bylo 5048 hospitalizací.

S pokrokem prevence, léčby i zřejmě obecně s příznivějším průběhem CMP je doba přežití a míra postižení v posledních letech patrně rovněž příznivější, než uvádějí starší studie. Tato problematika si jistě zaslouží další analýzu. Naše nedávná studie našla relativně příznivější průběh prvních ischemických CMP a v delším časovém úseku (průměrně 2 roky) významnou regresi akutních neurologických poruch (řeči, hybnosti). Ve vysokém procentu jsme ovšem nacházeli psychická postižení (depresivitu, anxiozitu), kterým nebyla věnována dostatečná pozornost. (2)

## Závěr

Incidence CMP v české populaci setrvává na téměř dvojnásobné úrovni než v některých zemích západní Evropy (je ovšem výrazně nižší než v Evropě východní). Tomu odpovídá i vyšší mortalita na CMP v porovnání se západní Evropou. Nicméně se západní Evropou srov-

natelná hospitalizační fatalita svědčí pro dobrou akutní léčebnou péči.

Incidence, ale hlavně mortalita CMP se v České republice od začátku 90. let až dosud výrazně lineárně snižuje. Počet dispenzarizovaných po CMP se nezvyšuje. Data pracovních neschopností a přiznaných invalidních důchodů nesvědčí o zvýšení postiktového postižení ekonomicky aktivní populace. Zvýšil se počet hospitalizovaných pro vaskulární demenci, velký segment starších pacientů po CMP je léčen v LDN a dalších zdravotních a sociálních ústavech.

Dlouhodobý pokles incidence a zejména mortality CMP je evidentní. Pozitivní trendy jsou zřejmě důsledkem pozitivního vývoje v nutriční (snížení spotřeby živočišných tuků) a postupně lepší kontroly hypertenze a hypercholesterolemie v populaci. Vlastní kurativa akutních cévních mozkových příhod doznává zásadních změn až v posledních letech. Vzhledem ke stárnutí populace, zvyšování prevalence obezity a diabetu v naší populaci, ale i vysokému podílu osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem, u nichž nejsou základní rizika dostatečně korigována, mají režimová opatření a medikamentózní kontrola kardiovaskulárních rizikových faktorů pro prevenci CMP i nadále zásadní význam. \*

## Literatura:

1. ÚZIS ČR. Aktuální informace č. 3/2012
2. Bruthans J., Mayer O. jr., Šimon J. et al. Úroveň sekundární prevence cévních mozkových příhod u českých pacientů ve studii EURASPIRE III – Stroke. *Cor et Vasa* 2008; 50(12): 446–454.



MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D.

Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava, p. o.  
Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Ischemické cévní mozkové příhody ve vertebrobazilárním povodí mají svá specifika stran diagnostiky i terapeutických postupů – následující text je shrnutím postřehů, jež mohou být užitečné pro praxi (nejen) cévních neurologů. Pro zájemce o podrobnější studium této problematiky jsou určeny odkazy na dostupné literární zdroje.

## Incidence a patogeneze vertebrobazilárních CMP, diagnostický postup

Ischémie ve vertebrobazilárním povodí představuje závažnou formu CMP, avšak s významně menší evidencí o patogenезi, epidemiologii i efektivitě diagnostických a terapeutických postupů než u příhod v karotickém povodí – k dispozici jsou většinou jen omezené údaje z cévních registrů, závěry kazuistik nebo sledování z malých souborů pacientů. Zatím chybějí randomizované multicentrické studie se statisticky významnými výsledky, které by zodpověděly otázky rizika vzniku a recidivy, etiologických příčin i účinnosti a bezpečnosti konzervativní a intervenční léčby. Proto také neexistují podrobnější obecně uznávané algoritmy diagnostického a terapeutického postupu; ty se tvoří spíše individuálně, případně jako konsenzus expertů.

Incidence CMP ve vertebrobazilárním povodí není přesně známa, podle některých pramenů jde přibližně o 15 % všech ischemických CMP (1), případně je výskyt odhadován na cca 50 % oproti karotickým iktům (2). Mortalita je uváděna v rozmezí 20–30 %. Riziko recidivy iktu po prodělané cévní mozkové příhodě nebo tranzitorní ischemické atace (TIA) ve vertebrobazilárním povodí je podle analýz cévních registrů vysoké – 5leté riziko recidivy dosahuje až 60 % (3, 4), z toho až ve 20,5 % k ní dochází v průběhu prvních 30 dní. Jiná práce udává 31,8% riziko recidivy vertebrobazilární CMP za 1 rok (5). 5leté riziko recidivy je odhadováno jako 8x vyšší než v běžné populaci, minimálně v krátkodobém časovém horizontu převyšuje riziko recidivy karotických CMP.

Mechanismus vzniku vertebrobazilární ischémie (v případě TIA je uváděno typicky pouze 5–20minutové trvání klinických projevů) je buď embolický – většinou s náhlým nástupem (nejčastější uvažovaným zdrojem je stenóza AV či centrální – kardiální), nebo se jedná o trombózu bazilárního kmene (uzávěr BK je udáván až ve 30 % dokončených CMP ve VB povodí), jeho větví či mozečkových tepen – spíše s postupným rozvojem a kolísáním příznaků. V úvahu přichází i příčina hemodynamická – snížený průtok ve vertebrobazilárním povodí způsobený útlakem vertebrolaterálních tepen spondylózou krčních obratlů, poklesem krevního tlaku nebo oběhovým selháním. Zejména u mladších pacientů je nutno pomýšlet i na disekci vertebrolaterálních tepen (6).

Klinické projevy vertebrobazilární CMP a TIA bývají pestré, některé příznaky jsou málo specifické, takže způsobují potíže s rozeznáním a časté diagnostické omyly (7). Mezi nejčastější symptomy patří závrat, vizuální dysfunkce, perorální parestezie (3). Další možné příznaky zahrnují ataxii, synkopu, bolest hlavy, nauzeu, zvracení, tinnitus, oboustranné motorické a senzitivní léze, léze hlavových nervů – lícni obrny, dysfagii, dysartrii, diplopii, nystagmus, dysestezie v obličeji, torticollis (8). Klinická diagnostika vertebrobazilárních příhod je obtížnější, než je tomu v karotické oblasti, protože symptomy jsou málo specifické nebo společné více klinickým jednotkám; diskrétní příznaky (např. drobné léze hlavových nervů) jsou zase snadno přehlíženy. Je proto nezbytné kombinovat pečlivou anamnézu, podrobné klinické vyšetření a správný výběr pomocných zobrazovacích metod.

## Zobrazovací vyšetření mozku v akutní fázi vertebrobazilární CMP

Nativní CT mozku je z důvodů nejlepší dostupnosti, příznivé ceny a hlavně rychlosti provedení základní zobrazovací metodou užívanou při vyšetření pacientů s akutní CMP. Pro zobrazení lézí ve vertebrobazilárním povodí je limitací poměrně nízká senzitivita – je proto nutné hledat způsoby jak výtěžnost CT vyšetření u pacientů s podezřením na vertebrobazilární iktus zvýšit.

Pro posuzování rozsahu ischémie ve VB povodí na CT bylo vyvinuto speciální 10bodové skóre – pc-ASPECTS (14; obr. 1). Lze jej hodnotit z nativního CT obrazu, ale

v časně fázi je nevýhodou nižší senzitivita (46 %). Senzitivnější je analýza zdrojových snímků získaných pomocí CT angiografie (CTAG), kde jsou za patologické považovány zóny hypoatenuace (eventuálně se doporučuje jejich porovnání s nativním obrazem), čímž lze zvýšit senzitivitu záchytu až na 65 %. Další možností je korekce skóre pc-ASPECTS pomocí aplikace do CT perfuzní mapy. Toto skóre bylo užito jako pomocná vyšetřovací metoda v souboru pacientů s ischemickou CMP ve VB povodí a okluzí bazilárního kmene, léčebných intravenózní trombolýzou. Při posouzení výsledného klinického stavu pomocí modifikované Rankinovy škály byly jako prognosticky příznivé shledány hodnoty pc-ASPECTS 9–10 bodů, jako nepříznivé pak 0–7 bodů.

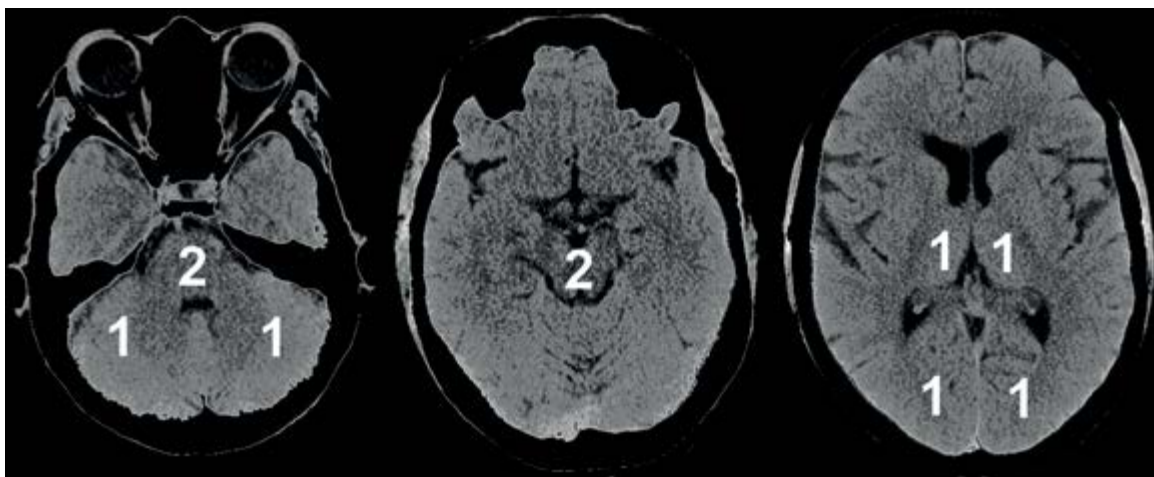
Vyšší senzitivitu pro detekci ischemie ve VB povodí má nesporně magnetická rezonance, proto je její provedení v akutní fázi vhodné tam, kde nezpůsobí závažné organizační a technické problémy s významným prodloužením času do zahájení terapie. Rovněž pro tuto metodiku bylo vyvinuto 12bodové semikvantitativní skóre MR (DWI) pc-ASPECTS, hodnotící v sekvencích DWI oboustranně medulu, pons a střední mozek (15) – v každé z těchto částí mozku je uděleno 0 bodů při fyziologickém nález, 1 bod při nález drobné ischemické léze a 2 body při velké ischemické lézi postihující většinu objemu uvedené oblasti. Skóre MR pc-ASPECTS bylo použito při diagnostice 46 pacientů s okluzí bazilárního kmene,

u nichž byla do 24 hodin od vzniku příznaků provedena mechanická rekanalizace systémem Solitaire. Jako prediktor dobrého klinického výsledku bylo validováno skóre MR pc-ASPECTS < 3, naopak prediktorem špatného výsledku bylo skóre MR pc-ASPECTS ≥ 5, kde výsledné mRS činilo ≥ 5 u 80 % pacientů. Skóre MR pc-ASPECTS ≥ 6 pak bylo již ve 100 % případů klinicky asociováno s kvadruplegií a kómatem, resp. s infaustní prognózou (16).

## Vyšetření vertebrobazilárního tepenného řečiště

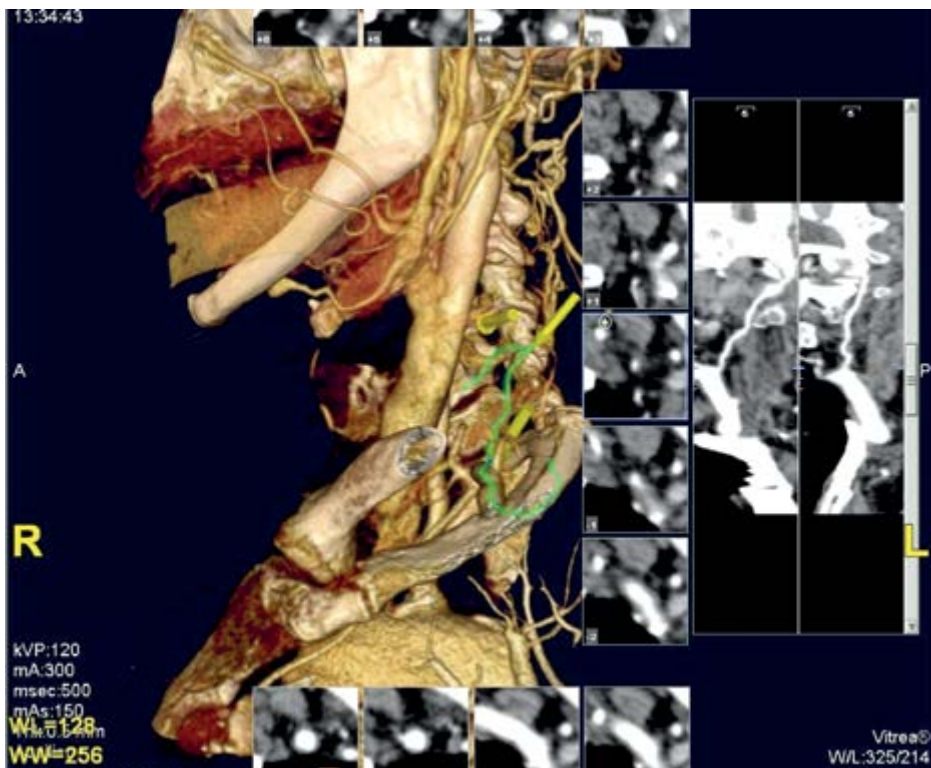
Pokroky moderních diagnostických metod umožnily podstatné zlepšení záchytu a hodnocení patologických změn ve vertebrobazilárním tepenném řečišti. Zatímco v akutní diagnostice pátráme především po uzávěrech v oblasti VB junkce a bazilárního kmene indikovaných k rekanalizaci, pro optimalizaci časné sekundární prevence je potřeba i detekce a správné zhodnocení významu stenóz vertebrálních tepen. Diagnostický postup by měl být rychlý a zároveň maximálně neinvazivní a bezpečný.

V akutní fázi je optimální metodou první volby CTAG, podle literárních dat se její senzitivita pohybuje okolo 94 % a specifická okolo 88 %, což je obdobná přesnost jako v karotické oblasti (12, 17; obr. 2). Barevná duplexní sonografie v kombinaci s transkraniálním ultrazvukovým

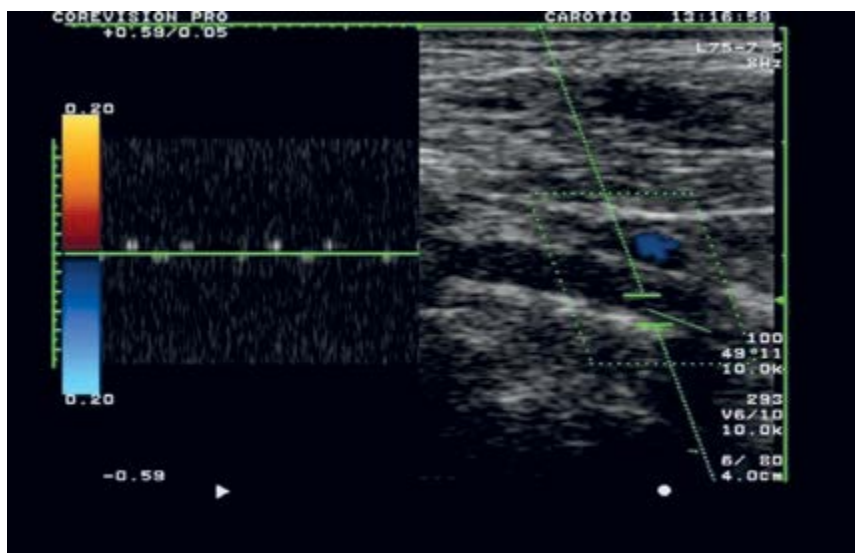


Obr. 1 – pc-ASPECTS.

Bodovací systém (skóre) ischemických změn ve vertebrobazilárním povodí v nativním CT obrazu. Doporučeno rovněž využití projekce zdrojových snímků CTAG s posouzením hypoatenuace, případně porovnání CT perfuzní mapy (14)



Obr. 2 – CT angiografie: okluze levé AV, plnění kolaterál do segmentu V2



Obr. 3 – Barevná duplexní sonografie: čerstvá okluze a. vertebralis v segmentu V1

vyšetřením pak může (pro někoho překvapivě) posloužit k upřesnění nálezu (specificita nálezů tohoto vyšetření pro vertebtrální řečiště dosahuje až 99 %). Jejimi dalšími přidanými hodnotami jsou možnost zhodnocení hemodynamiky, monitorování rekanalizace, případně rozlišení čerstvé a starší okluze vertebtrální tepny (9–11; *obr. 3*).

Jinou alternativou vyšetření je MR angiografie, u které je přesnost v distálním VB povodí odhadována jako srovnatelná s CT angiografií, zatímco v proximální části vertebtrálního řečiště se může více potýkat s technickými problémy, ale je zde k dispozici jen málo validních dat (12). V případě indikace k intervenci je nadále zlatým standardem digitální subtrakční angiografie, která by měla být vždy spojena s provedením intervence v jedné době – nejen při akutní mechanické rekanalizaci, ale i při elektivních výkonech na vertebtrálních tepnách.

## Terapeutické možnosti u akutní ischemické CMP ve vertebrobazilárním povodí

Terapeutické možnosti pro akutní a subakutní fázi vertebrobazilární ischemické CMP zahrnují konzervativní postup s antiagregací, intravenózní trombolýzu v rozšířeném časovém okně, intraarteriální trombolýzu, mechanickou rekanalizaci (včetně *bridging* konceptu) a konečně možnost dekomprese kraniektomie v případě hrozícího útlaku mozkového kmene a okcipitální herniace (21, 24, 25).

Antiagregace kyselinou acetylsalicylovou (100–500 mg) může být podána pacientům, u kterých jsou kontraindikované jiné léčebné možnosti a rekanalizační intervence. Absence randomizovaných studií a obtížná reprodukovatelnost dat z registrů jsou však důvodem velmi nízké evidence ohledně efektu této léčby. Očekávaná mortalita u konzervativně léčených pacientů s vertebrobazilární ischemií dosahuje 36–40 % (vyšší u okluzí bazilární tepny). Dobrého funkčního výsledku po 1 měsíci (mRS 0–3) je dosaženo pouze ve 21–36 % případů, z přežívajících pacientů je až 65 % trvale závislých (18, 19). Je přitom patrná závislost výsledku na vstupním klinickém deficitu. Nejsou k dispozici žádná data o prospěšnosti antiagregační léčby v časné fázi ischemické CMP ve VB povodí a tato léčba není v současnosti doporučena.

Intravenózní trombolýza je u bazilární okluze indikovaná i po 4,5 hodiny od vzniku iktu, podle odborného konsenzu může být zvažována až do 24 hodin (19–21). Rekanalizace ve vertebrobazilárním povodí při IVT je uváděna v 52–78 % případů, dobrý klinický výsledek (mRS 0–3) ve 26–63 %, mortalita se pohybuje mezi 40

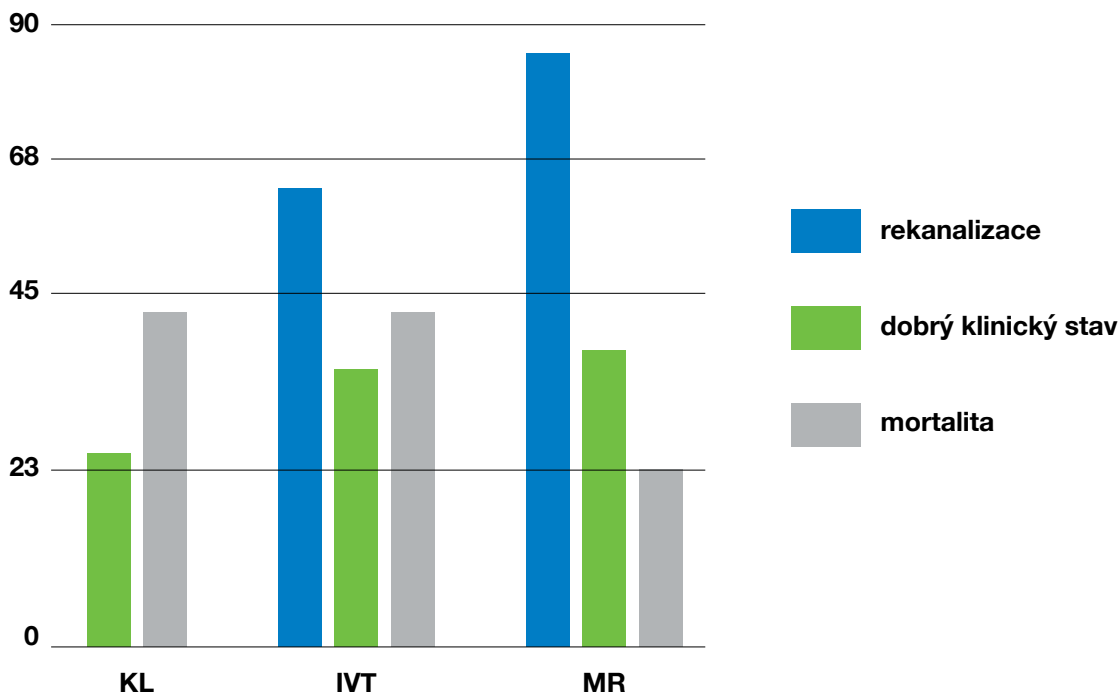
a 50 % (20, 22, 23). Z dostupných dat je patrná vyšší šance na dobrý výsledek u rekanalizovaných pacientů (38 vs. 2 %). Kromě vstupního klinického nálezu může být jako pomocná indikační a prognostická metoda použito skóre CT nebo MR pc-ASPECTS (*viz výše*).

Intraarteriální trombolýza (IAT) může být zvažována u vybraných pacientů s akutní okluzí bazilární arterie (24). Ohledně této léčby jsou k dispozici pouze data z nerandomizovaných souborů, jediná randomizovaná studie s léčbou bazilární okluze intraarteriální trombolýzou urokinázou oproti antiagregační terapii měla pouze 16 zařazených pacientů a nedosáhla primárního endpointu. Metaanalýza 10 studií s IAT vypočetla dosaženou rekanalizaci na 64 % (44–80 %), mortalitu 56 %, dobrý klinický výsledek (mRS 0–2) ve 26 %. Symptomatické intracerebrální hemoragie se vyskytly v 9–14 % případů. Významně vyšší šanci na dobrý výsledek mají i zde pacienti, u nichž bylo dosaženo rekanalizace. Efekt intraarteriálně podané alteplázy, urokinázy a prourokinázy se nejspíš významně neliší (26).

Mechanickou rekanalizací ve vertebrobazilárním povodí se dosud zabývalo 11 literárně dokumentovaných sledování, s velikostmi souborů od 6 do 99 pacientů. Dominují zde okluze bazilární tepny, pouze 2 sledování zahrnovala také akutní uzávěry vertebtrální tepny. Metodiky endovaskulární rekanalizace zahrnují trombektomie, stenting i intravaskulární sonolýzu, dominují trombektomie systémy Solitaire a Trevo. Tyto studie nejsou randomizované a získaná data jsou nehomogenní. Přesto lze shrnout, že mechanická intervence má rozhodně nejvyšší šanci na úspěšnou rekanalizaci – průměrně 85 % (66–100 %). Dobrého klinického výsledku bylo dosaženo ve 40 % případů (35–45 %), mortalita je uváděna v průměru 25 % (12–33 %) (27–29).

Pozitivními predikčními faktory jsou nižší vstupní skóre NIHSS (9–10 vs. 20–24; nicméně vyšší hodnota není kontraindikací mechanické rekanalizace), stav vědomí (kóma, kvadruplegie = negativní prognóza) a kratší čas od vzniku příznaků do zahájení léčby (ten může být zkrácen i tzv. *bridging* konceptem – podáním farmakologické trombolýzy před mechanickou rekanalizací) (30). Svou úlohu může i zde sehrát skóre CT pc-ASPECTS nebo MR pc-ASPECTS jako nezávislý prediktor funkčního výsledku (14, 16).

Doporučení CVS ČNS pro rekanalizační léčbu akutního mozkového infarktu z roku 2016 uvádí indikaci mechanické rekanalizace u pacientů s NIHSS  $\geq 2$  a prokázanou okluzí bazilární tepny (21). Rámčové zhodnocení procenta rekanalizací, dobrého klinického výsledku



Obr. 4 – Výsledky léčby ischemické CMP ve vertebrobazilárním povodí s okluzí bazilárního kmene u pacientů léčených konzervativně (KL), intravenózní trombolýzou (IVT) a mechanickou rekanalizací (MR). Sledovanými parametry jsou dosažení rekanalizace, dobrý klinický stav (mRS ≤ 3) a mortalita (v %).

a mortality pro intravenózní trombolýzu a mechanické intervence u pacientů s bazilární okluzí v porovnání s konzervativním léčebným postupem znázorňuje graf na obr. 4.

V současnosti probíhají dva velké randomizované projekty, jež by mohly přinést podstatné zlepšení evidence z hlediska přínosu mechanických rekanalizací ve vertebrobazilárním povodí oproti konzervativní léčbě:

**1. Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS) (18):** Tato studie by měla zodpovědět základní otázku, zda je intraarteriální terapie přidaná k IVT lepší než IVT samotná u akutní okluze bazilárního kmene. Jedná se o randomizovanou *open-label* studii s účastí center z Nizozemska, Německa, Švýcarska, Norska a Itálie, která zařazuje subjekty s akutní CMP ve vertebrobazilárním povodí mající vstupní NIHSS ≥ 10, prokázanou okluzí bazilárního kmene na CTA nebo MRA. Pacienti jsou randomizováni na samotnou intravenózní trombolýzu (podmínkou je zahájení terapie do 4,5 hodi-

ny od vzniku příznaků) nebo IVT + intraarteriální terapii (zahrnující intraarteriální podání alteplázy max. 22 mg, urokinázy 1,5 mil. IU, mechanickou rekanalizaci systémy Merci, Trevo, Penumbra či Solitaire nebo ultrazvukovým systémem EKOS, se zahájením do 6 hodin). Cílový počet pacientů byl stanoven na 750, primárním endpointem je dosažení výsledného mRS 0–3 (den 90). Podle posledních dat bylo do studie k 9. srpnu 2018 zařazeno celkem 220 subjektů. Loni bylo poprvé randomizováno > 50 pacientů za rok; pokud tedy nedojde k výraznému urychlení, budeme si muset počkat na konečné výsledky ještě cca 10 let.

**2. Acute Basilar Artery Occlusion: Endovascular Interventions vs. Standard Medical Treatment (BEST) (31):** Jedná se o čínský projekt s cílem zodpovědět otázku, zda je intervenční léčba akutní bazilární okluze (+ IVT) lepší než léčba konzervativní (+ IVT). Také BEST je randomizovaná *open-label* studie, jež byla zahájena v roce 2015. Zařazovány jsou subjekty s akutní CMP ve vertebrobazilárním povodí, bazilární okluzí prokázanou

na CTA, MRA či DSA. Není zde limit NIHSS, intervenci je nutno zahájit do 8 hodin od vzniku CMP. Upřednostněna je mechanická rekanalizace systémem Solitaire, akceptován je i systém Trevo.

Cílový počet pacientů je 344, primárním endpointem je dosažená hodnota mRS v den 90. Ačkoliv ukončení studie bylo plánováno do konce roku 2017, poslední známé údaje k 31. červenci 2018 hovoří o 131 randomizovaných pacientech. Také na výsledky studie BEST bude tedy nutno čekat ještě několik let.

## Sekundární prevence ischemické CMP ve vertebrobazilárním povodí

V sekundární prevenci TIA a CMP ve vertebrobazilární oblasti je doporučena antiagregační léčba, obdobně jako u karotických CMP, pokud není prokázán kardioembolický zdroj. Rozšíření antikoagulační léčby, jež je vymezena pro vysoce rizikové kardioemboligenní zdroje (především pacienti s nevalvulární fibrilací síní), na jiné skupiny pacientů po vertebrobazilární CMP sice dle údajů z cévních registrů vede ke snížení počtu recidiv CMP do 3 měsíců, ale zároveň se projeví nárůst klinicky významných hemoragií – celkově nebyl prokázán přínos neselektované antikoagulace (3). Doporučena je korekce rizikových faktorů, zejména léčba hypertenze, léčba dyslipoproteinémie statiny a kompenzace diabetu, obdobně jako u karotických příhod.

Pro indikaci a provádění elektivních intervenčních výkonů ve vertebrobazilárním povodí nejsou k dispozici randomizované studie s dostatečným počtem pacientů – dosud všechny projekty ztroskotaly na obtížném náběru subjektů, respektive nedosažení plánovaných počtů pacientů a primárních endpointů (CAVATAS, VIST, VERITAS atd.). Chirurgické výkony na podklíčkových a vertebrálních tepnách jsou zatíženy mortalitou až 4,2 %, komplikacemi z poranění nervů, plic, lymfatického systému atd., uváděnými v 10–20 % případů (32). Obecně jsou proto preferovány výkony v rámci intervenční radiologie – transluminální angioplastiky a stenting, ačkoliv pro vertebrální a bazilární tepny jsou literárně k dispozici rovněž pouze malé sestavy.

Úspěšnost transluminálních angioplastik vertebrálních tepen (reziduální stenóza < 20 až 30 %) dosahuje 94–98 %, periprocedurální komplikace jsou uváděny pouze do 2 % (7, 13). Problémem tak zůstávají především poměrně časté restenózy (> 50 % dle angiografie) v 10–43 % případů během 6–12 měsíců po výkonu,

kteří jsou ale většinou asymptomatické (8). Větší riziko komplikací je popsáno u výše lokalizovaných lézí AV, zejména v oblasti vertebrobazilární junkce (až 11 % CMP do 6 měsíců) (33).

I když jsou tedy v současnosti technicky dostupné možnosti transluminálních intervencí (zejména u lézí proximální AV), zůstává nízký stupeň evidence ohledně indikačních kritérií. Absence větších sestav a zejména randomizovaných studií zatím neumožňuje stanovení obecných indikačních algoritmů pro intervenční léčbu, zůstává zde proto prostor pro zodpovědný individuální přístup. Dle doporučení AHA (2014) má být zvažována indikace intervencí na AV při stenóze > 50 % a symptomatickosti navzdory *best medical treatment* (34).

## Shrnutí a závěr

Cévní mozkové příhody ve vertebrobazilárním povodí jsou složitější oblastí z hlediska diagnostiky i správných terapeutických rozhodnutí než karotické ikty. Vzhledem k nižšímu stupni vědecké evidence je zde větší prostor pro odpovědný individuální přístup k pacientům, v žádném případě se ale nejedná o diagnostický a terapeutický nihilismus – naopak, rekanalizační léčba může být indikovaná v širším terapeutickém okně než u příhod karotických. Zaslouží si proto pečlivou anamnézu, podrobné klinické vyšetření a širší znalosti ohledně možností zobrazovacích metodik a jejich přínosu pro konečné terapeutické rozhodnutí. Zároveň je nutné pokračování vědeckého výzkumu, který může do budoucna přinést potřebnou další evidenci. \*

### Literatura:

1. Mumenthaler M., Mattle H. *Neurologie*. Grada, Praha, 2001.
2. Carlidge N. E., Whisnant J. P., Elveback L. R. Carotid and vertebral-basilar transient cerebral ischemic attacks. A community study, Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 117–120.
3. Whisnant J. P., Carlidge N. E., Elveback L. R. Carotid and vertebral-basilar transient ischemic attacks: effects of anticoagulants, hypertension and cardiac disorders on survival and stroke occurrence – a population study. *Ann Neurol* 1978; 3: 107–115.
4. Marquardt L., Kuker W., Chandratheva A. et al. Incidence and prognosis of 50% symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study. *Brain* 2009; 132(4): 982–988.
5. Flosmann E., Rothwell P.M.: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003; 9: 1940–1954.

6. Caplan L. R., Tetteborn B. Vertebrobasilar occlusive disease: review of selected aspects. Spontaneous dissection of extracranial and intracranial posterior circulation arteries. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2: 256–265.
7. Wehman J. C., Hanel R. A., Guidot C. A. et al. Atherosclerotic occlusive extracranial vertebral artery disease: indications for intervention, endovascular techniques, short-term and long-term results. *J Interv Cardiol* 2004; 17: 219–232.
8. Chastain H. D., Campbell M. S., Iyer S. et al. Extracranial vertebral artery stent placement: in-hospital and follow-up results. *J Neurosurg* 1999; 91: 547–552.
9. Škoda O., Kalvach P., Procházka B., Svárovský M. Non-invasive evaluation of proximal vertebral artery stenosis using color Doppler sonography and CT angiography. *J Neuroradiol* 2014; 41(5): 336–341.
10. Hua Y., Meng X.-F., Jia L.-Y. et al. Color Doppler imaging evaluation of proximal vertebral artery stenosis. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1434–1438.
11. Khan S., Rich P., Clifton A., Markus H. S. Noninvasive detection of vertebral artery stenosis: a comparison of contrast-enhanced MR angiography, CT angiography, and ultrasound. *Stroke* 2009; 40: 3499–3503.
12. Puchner S., Haumer M., Rand T. et al. CTA in the detection and quantification of vertebral artery pathologies: a correlation with color Doppler sonography. *Neuroradiology* 2007; 49: 645–650.
13. Albuquerque F. C., Fiorella D., Han P. et al. A reappraisal of angioplasty and stenting for the treatment of vertebral origin stenosis. *Neurosurgery* 2003; 53: 607–616.
14. Puetz V., Sylaja P. N., Coutts S. B. et al. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke* 2008; 39: 2485–2490.
15. Tei H., Uchiyama S., Usui T. et al. Posterior circulation ASPECTS on diffusion-weighted MRI can be a powerful marker for predicting functional outcome. *J Neurol* 2010; 257(5): 767–773.
16. Mourand I., Machi P., Nogué E. et al. Diffusion-weighted imaging score of the brain stem: a predictor of outcome in acute basilar artery occlusion treated with Solitaire FR device. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(6): 1117–1123.
17. Mikiashvili S. Z., Pronin I. N., Metelkina L. P. Spiral computed tomographic angiography in the diagnosis of vertebral artery occlusive lesions. *Vestn Rentgenol Radiol* 2007; 5: 21–24.
18. van der Hoeven E. J., Schonewille W. J., Vos J. A. et al. The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013; 14: 200.
19. Schonewille W. J., Wijman C. A., Michel P. et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009; 8(8): 724–730.
20. Vergouwen M. D., Algra A., Pfefferkorn T. et al. Time is brain(stem) in basilar artery occlusion. *Stroke* 2012; 43(11): 3003–3006.
21. Škoda O., Herzig R., Mikulík R. et al. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a s tranzitorní ischemickou atakou. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2016; 79/112: 351–363.
22. Lindsberg P. J., Strbian D. Recanalization of basilar artery occlusion. *Ann Neurol* 2015; 78(5): 832–833.
23. Miyagi T., Koga M., Shiokawa Y. et al. Intravenous alteplase at 0.6 mg/kg for acute stroke patients with basilar artery occlusion: the stroke acute management with urgent risk factor assessment and improvement (SAMURAI) Recombinant tissue plasminogen activator registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(7): 1098–1106.
24. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507. Updates: <https://eso-stroke.org/eso-guideline-directory>
25. Ahmed N., Steiner T., Caso V. et al. Recommendations from the ESO – Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm, 13–15 November 2016. *Eur Stroke J* 2017; 2: 95–102.
26. Smith W. S. Intra-arterial thrombolytic therapy for acute basilar occlusion. *Stroke* 2007; 38(2 Suppl.): 701–703.
27. Broussalis E., Hitzl W., McCoy M. et al. Comparison of endovascular treatment versus conservative medical treatment in patients with acute basilar artery occlusion. *Vasc Endovascular Surg* 2013; 47(6): 429–437.
28. Möhlenbruch M., Stampfl S., Behrens L. et al. Mechanical thrombectomy with stent retrievers in acute basilar artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(5): 959–964.
29. Baek J. M., Yoon W., Kim S. K. et al. Acute basilar artery occlusion: outcome of mechanical thrombectomy with Solitaire stent within 8 hours of stroke onset. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(5): 989–993.
30. Dorňák T., Herzig R., Kuliha M. et al. Endovascular treatment of acute basilar artery occlusion: time to treatment is crucial. *Clin Radiol* 2015; 70(5): e20–e27.
31. Liu X., Xu G., Liu Y. Acute basilar artery occlusion: Endovascular Interventions versus Standard Medical Treatment (BEST) trial – design and protocol for a randomized, controlled, multicenter study. *Int J Stroke* 2017; 12(7): 779–785.
32. Spetzler R. F., Hadley M. N., Martin N. A. et al. Vertebrobasilar insufficiency: microsurgical treatment of extracranial vertebrobasilar disease. *J Neurosurg* 1987; 66: 648–661.
33. SSVLVIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSVLVIA): study results. *Stroke* 2004; 35(6): 1388–1392.
34. Kernan W. N., Ovbiagele B., Black H. R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236.

<sup>1</sup>MUDr. Jiří Lacman, Ph.D., <sup>2</sup>prof. MUDr. Miloslav Roček, CSc.,  
<sup>1</sup>MUDr. Jiří Vrána, Ph.D., <sup>3</sup>doc. MUDr. František Charvát, Ph.D.

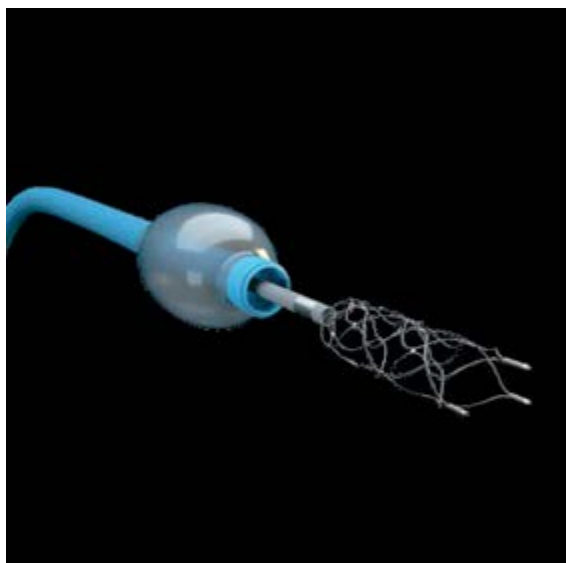
<sup>1</sup>Radiodiagnostické oddělení ÚVN Praha, <sup>2</sup>Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol,  
<sup>3</sup>Komplexní cerebrovaskulární centrum ÚVN Praha

Problematiku endovaskulárních výkonů při ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP) jsme rozdělili do dvou částí. V minulém čísle CMP journalu jsme se věnovali léčbě karotických stenóz, následující text se zaměří na problematiku mechanické trombektomie.

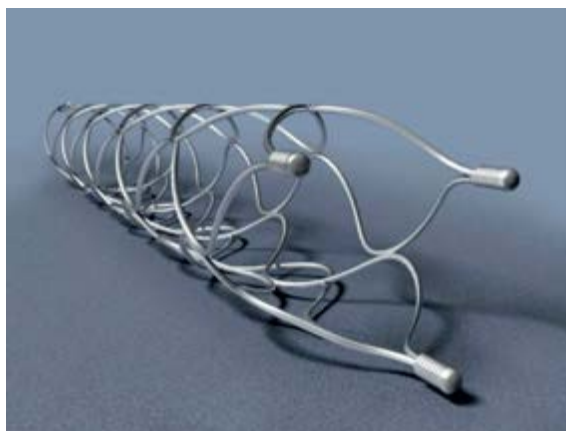
Ischemická cévní mozková příhoda je velmi závažné onemocnění, které je zatíženo velkým procentem invalidity a smrti. Snaha o co nejčasnější a nejefektivnější léčbu vedla zpočátku přes konzervativní léčbu a vznik iktových center až k současnosti, k podávání systémové trombolytické intravenózní léčby pomocí rekombinantního aktivátoru plazminogenu – tPA (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Německo), vzniku center s vysoce specializovanou cerebrovaskulární péčí a možností intraarteriální intervence, zejména mechanické trombektomie.

Intravenózní podání trombolytika je standardní a stále platnou metodou léčby akutního iktu u pacientů do 4,5 hodiny od vzniku příznaků. Výhody této léčby oproti konzervativnímu postupu byly ověřeny v mnoha studiích, které opakovaně prokázaly lepší klinické výsledky u pacientů s podaným trombolytikem (1, 2). Nicméně i přes prokázané výhody podání trombolytika zůstává u této léčby mnoho limitací. Jsou jimi jednak úzké terapeutické okno (do 4,5 hodiny od známého vzniku příznaků) a dále známé kontraindikace jako například čerstvý chirurgický zákrok, poruchy koagulace nebo proběhlé intracerebrální krvácení v minulosti. Je též ověřeno, že intravenózní trombolytická léčba je mnohem méně efektivní u pacientů s okluzí velké intrakraniální tepny – distální ACI či M1 úseku střední mozkové tepny. U nich je tato léčba úspěšná asi jen v 1/3 případů a nedokáže úspěšně zprůchodnit tepnu s trombem delším než 8 mm (3). I z těchto důvodů byla snaha zasáhnout co nejbližší k trombu.

Lokální léčba uzávěru velkých mozkových tepen začala intraarteriální aplikací trombolytika (4). Studie PROACT II



Obr. 1 – Okluzivní balónkový katétr Cello se zavedeným mikrokatétrem a částečně otevřeným stent-retrieverem



Obr. 2 – Stent-retriever Solitaire





Obr. 3 – Stent-retriever Catch



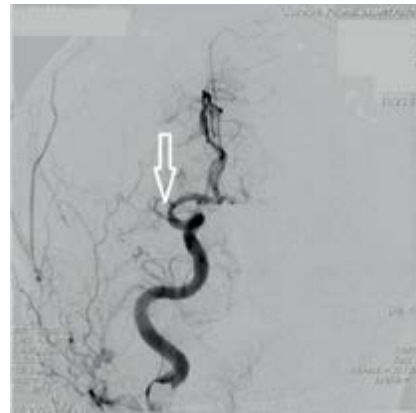
Obr. 4 – Stent-retriever pREset

s použitím urokinázy a angiograficky diagnostikovaným uzávěrem střední mozkové tepny prokázala lepší klinický výsledek u pacientů s i. a. aplikovaným trombolysikem oproti kontrolní skupině (5). Pozdější studie však nepotvrdily výraznější klinický benefit, a to ani při současném použití mechanických extraktorů první generace. Z těchto studií však vyvstala nutnost přesnější diagnostiky uzávěru mozkové tepny, rozsahu postižené oblasti (core vs. penumbra) a nutnost rychlé a bezpečné rekanalizace.

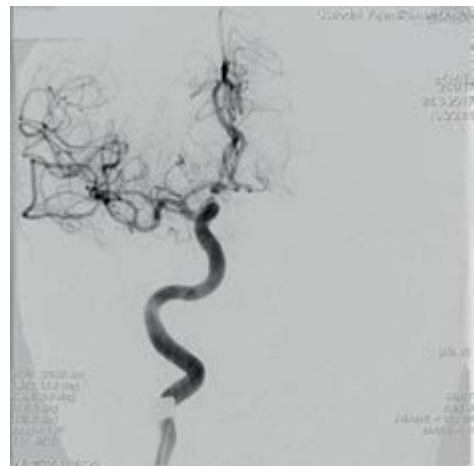
## Současný stav

Novou strategií pro léčbu akutního uzávěru mozkové tepny se stalo používání mechanických extraktorů – samoexpandibilních stažitelných stentů nebo aspiračních katétrů.

Samotný endovaskulární výkon spočívá v zavedení vodičového katétru či okluzivního balónkového katétru (obr. 1) do vnitřní karotidy a v koaxiálním zavedení mikrokatétru po tenkém vodiči až za obliterující embolus. Po odstranění vodiče je lumen mikrokatétru zaveden stent-retriever (obr. 2–4), který se po uvolnění z mikrokatétru roztáhne do požadované šíře (nejčastěji 2–6 mm) a délky (2–4 cm). Stent je pevně připoután na vodičím drátu a ten je spolu s rozevřeným stentem stažen z mozkové tepny. Design stentu a jeho výplet dokáže velmi úspěšně a rychle zachytit



Obr. 5 – DSA pravé ACI v AP projekci s akutním uzávěrem celé *a. cerebri media* (ACM) (šipka)



Obr. 6 – DSA pravé ACI v AP projekci u stejného pacienta po odstranění trombu a zprůchodnění, dobře se plní všechny větve ACM.



Obr. 7 – Odstraněný trombus z ACM o délce přes 2 cm

a stáhnout embolus a bezpečně tak tepnu zprůchodnit (obr. 5–7).

Při velmi vinuté anatomii tepen na krku a v mozku nám může výrazně pomoci stabilizovat celý systém podpůrný mikrokatétr o širším luminu – tzv. *distal access catheter* (DAC) (obr. 8). Novou možností je i použití aspiračních katétrů (obr. 9), které lze zavést až do intrakraniálního řečiště. Tímto širokým katétreem je možno embolus nasát a odstranit.

## Výsledky recentních studií

Od roku 2014 do současnosti byla publikována řada randomizovaných studií s využitím mechanických extraktorů (stent-retrieverů), které opakovaně prokázaly efektivitu a lepší klinické výsledky při použití u pacientů s okluzí velké mozkové tepny oproti standardní iktové péči.

**Důležitou změnou v těchto studiích je prodloužení terapeutického okna pro mechanickou intervenci – při dodržení určitých diagnostických a klinických podmínek – z původních 6 hodin až na 12–24 hodin od známého vzniku neurologických potíží.**

## EXTEND-IA

Studie australských a novozélandských autorů prokázala lepší klinický výsledek u pacientů s iktem v předním povodí při kombinaci i. v. trombolýtika se stent-



Obr. 8 – *Distal access catheter* (DAC) s vnitřním průměrem lumina 0,044 palce (1,11 mm)



Obr. 9 – Reperfuční aspirační katétr ACE 64 s vnitřním průměrem lumina 0,064 palce (1,62 mm)

-retrieverem Solitaire oproti skupině kde bylo podáno pouze trombolitikum. Podmínkou léčby byla přítomnost malé core léze menší než 70 ml, prokázané na CT perfuzním vyšetření (6).

## MR CLEAN

Nizozemská studie prokázala u pacientů s akutním iktem a uzávěrem tepny v přední cirkulaci větší benefit a lepší klinické výsledky při použití mechanických extraktorů do 6 hodin od vzniku obtíží. Léčba vedla k vyšší funkční nezávislosti v denním životě za 3 měsíce, bez zvýšené mortality (7).

## SWIFT PRIME

Mezinárodní multicentrická prospektivní randomizovaná studie s použitím stent-retrieveru Solitaire u iktů v proximální části předního povodí prokázala benefit této léčby a lepší klinický výsledek ve 3 měsících ve skupině pacientů s kombinací mechanické trombektomie a předchozí aplikací i. v. trombolytika do 6 hodin od vzniku oproti skupině pacientů léčených pouze trombolitikem. I zde byla podmínkou k léčbě nepřítomnost rozsáhlé core léze (8).

## REVASCAT

Španělská studie s použitím stent-retrieveru Solitaire prokázala výhody této léčby do 8 hodin od vzniku obtíží u nemocných s iktem v předním povodí a absencí velkého infarktu při diagnostickém CT či MRI. Takto léčení pacienti měli nižší procento invalidity a vyšší procento funkční nezávislosti (9).

## ESCAPE

Mezinárodní randomizovaná studie prokázala výhody použití stent-retrieverů až do 12 hodin od začátku pří-

znaků u nemocných s proximální intrakraniální okluzí v přední cirkulaci. Nutnou podmínkou k zařazení do studie bylo malé core a dobrý kolaterální oběh, prokázaný na vstupním CT a CT angiografii. U těchto pacientů léčba vedla ke snížení mortality a k rychlému zlepšení neurologických potíží (10).

## DEFUSE 3

Čerstvě publikovaná americká multicentrická randomizovaná studie prokázala, že mechanická trombektomie spolu se standardní iktovou péčí má u pacientů s iktem v předním povodí lepší klinické výsledky i po 6–16 hodinách od známého vzniku iktu oproti skupině bez intraarteriální intervence. Do studie byli zařazeni jen pacienti s core lézí do 70 ml prokázanou na CT perfuzi nebo prostřednictvím MRI vyšetření (11).

## DAWN

Taktéž čerstvě publikovaná americká multicentrická prospektivní randomizovaná studie prokázala, že mechanická trombektomie stent-retrieverem Trevo spolu se standardní iktovou péčí má u pacientů s iktem v předním povodí lepší klinické výsledky i v rozmezí 6–24 hodin od známého vzniku obtíží oproti skupině pacientů léčených bez intervence. I zde byla nutnou podmínkou zařazení do studie přítomnost malé core léze (12).

U iktů v zadním povodí lze – stejně jako v předním – využít pro léčbu i. v. podané trombolitikum do 4,5 hodiny od vzniku obtíží. Mechanická trombektomie je taktéž nedílnou součástí terapie, vzhledem k vysoké morbiditě a mortalitě při nezprůchodnění tohoto povodí je intraarteriální intervence doporučována až do 24 hodin od vzniku obtíží.

Tab. 1 – Indikace k mechanické trombektomii (13)

• klinický obraz iCMP s náhle vzniklým a významným neurologickým deficitem
• radiologicky potvrzený symptomatický uzávěr: a) distální ACI b) proximální ACM (M1 nebo M2) c) <i>arteria basilaris</i>
• začátek příznaků iCMP v posledních 6 hodinách (je pravděpodobné, že tento čas se bude na základě výsledků výše popsaných studií a při splnění přesných diagnostických podmínek prodlužovat)
• věk >18 let
• skóre ASPECTS $\geq 6$
• skóre NIHSS $\geq 2$

Tab. 2 – Kontraindikace mechanické trombektomie

<b>Absolutní kontraindikace</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nemožnost provedení angiografie</li> <li>intrakraniální krvácení</li> <li>přítomnost jiného onemocnění mozku než ischemie jako příčiny akutního neurologického deficitu</li> <li>podezření na subarachnoidální krvácení</li> </ul>
<b>Relativní kontraindikace</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>těžký neurologický deficit (NIHSS &gt; 25)</li> <li>NIHSS &lt; 2</li> <li>glykémie &lt; 2,7 mmol/l a 22,2 mmol/l</li> <li>těhotenství</li> <li>intrakraniální tumor</li> <li>předchozí invalidita (mRS &gt; 3)</li> </ul>

## Management pacientů a léčebná opatření při trombektomii

1. Co nejdříve diagnostikovat případný uzávěr intrakraniální tepny, vyloučit krvácení a rozsáhlé ischemické změny.
2. Zahájit trombektomii co nejdříve po potvrzení uzávěru.
3. Podání IVT (intravenózní trombolýzy) by nemělo zdržet zahájení mechanické intervence.
4. IVT lze provést současně s trombektomií.
5. Délka intervalu od vzniku iktu k dosažení rekanalizace je významným nezávislým prediktorem dobrého klinického výsledku.

## Závěr

Mechanická trombektomie je v současné době standardní metodou léčby akutních iktů u pacientů se symptomatickým uzávěrem velké intrakraniální tepny. Je to metoda vyžadující nejen finančně náročné materiální vybavení, ale i značnou erudici zdravotnického personálu. Realizace těchto výkonů by měla příslušet pouze centrům vysoce specializované cerebrovaskulární péče (dříve KCC – komplexní cerebrovaskulární centra).

Velká nabídka extrakraniálních pomůcek spolu s rychlejší a přesnější diagnostikou na CT a MRI vedou při splnění určitých podmínek k prodloužení terapeutického okna a nabízejí tak léčbu většímu množství pacientů. \*

### Literatura:

1. The 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: 1581–1587.
2. Emberson J., Lees K. R., Lyden P. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous

thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–1935.

3. Riedel C. H., Zimmerman P., Jensen-Kondering U. et al. The importance of size successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; 42: 1775–1777.

4. Zeumer H., Hacke W., Ringelstein E. B. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983; 4: 401–404.

5. Furlan A., Higashida R., Wechsler L. et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke – the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2003–2011.

6. Campbell B. C., Mitchell P. J., Kleinig T. J. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–1018.

7. Berkhemer O. A., Fransen P. S., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20.

8. Saver J. L., 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: 2285–2295.

9. Jovin T. G., Chamorro A., Cobo E. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306.

10. Goyal M., Demchuk A. M., Menon B. K. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019–1030.

11. Albers G. W., Marks M. P., Kemp S. et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 708–718.

12. Nogueira R. G., Jadhav A. P., Haussen D. C. et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 11–21.

13. Doporučení pro rekanalizační léčbu akutního mozkového infarktu – verze 2016. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2016; 79/112(2): 231–234.

## aneb boření mýtu o věkovém limitu pro provedení intravenózní systémové trombolýzy (IVT)

MUDr. Martin Polák

JIP interních oborů, Oblastní nemocnice Příbram

Výsledek IVT u naší pacientky, jejíž případovou studii prezentuje následující text, ukázal, že i při těžkém neurologickém postižení a ve vysokém věku, a to i opakovaně, lze bezpečně a s velmi dobrým efektem použít rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu alteplázy (rt-PA).

### Popis případu

**N**a JIP interních oborů byla v roce 2016 přijata 102letá pacientka pro poruchu vědomí, která vznikla 2 hodiny před přijetím, kdy byla doma nalezena ve svém pokoji dcerou. Ta zavolala ZZS. Pacientka byla direktně transportována na lůžko JIP. Dle sdělení lékaře ZZS se dosud s ničím neléčila, neužívá žádné léky. Nebyly zjištěny žádné známky úrazu. Rovněž v NIS (nemocničním informačním systému) nebyly zjištěny žádné záznamy od lékařů jiných odborností.

Pacientka byla při přijetí v bezvědomí se skóre GCS 6, hodnota TK činila 135/80, SF 96/min,  $spO_2$  91 %, bulby měla stočené doprava, dýchání bylo doprovázeno chropy velkých bublin přenesených z horních cest dýchacích. Z úst jí vytékaly sliny. Byl odebrán materiál k provedení laboratorních vyšetření: zde zjištěna jen elevace D-dimerů na hodnotu 1000  $\mu\text{g/l}$ , výsledky všech ostatních statimových vyšetření, včetně toxikologie, byly v normě nebo negativní. Bylo provedeno EKG vyšetření – záznam rovněž bez patologického nálezu. Dále bylo provedeno bed-side echokardiografické vyšetření, které rovněž nevysvětlilo příčinu bezvědomí.

Souběžně prováděno neurologické vyšetření. Podle neurologa je příčinou CMP, kterou hodnotí dle škály NIHSS 26 body. Byla provedena CTA mozku – nebyly zjištěny žádné známky ischemie ani hemoragie. Neurolog tedy uzavírá stav jako ischemickou CMP s kvadruparézou. Vzhledem k faktu, že pacientka je přijata v terapeutickém okně, neurolog indikuje provedení intravenózní systémové trombolýzy.

Kolektiv lékařů iktového centra zvážil risk/benefit pro pacientku (viz komentář dále) a rozhodl se IVT realizovat. U pacientky byly zajištěny vitální funkce včetně zavedení endotracheální rourky a připojení k umělé plicní ventilaci (UPV). IVT byla provedena podle standardního protokolu na základě „Doporučeného postupu cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP 2014–2018“ podáním rt-PA v dávce 0,9 mg/kg.

Po 3 hodinách od ukončení trombolýzy se pacientka probírá k plnému vědomí, interferuje s UPV, spontánně otevírá oči, účelně pohybuje končetinami a snaží si vytáhnout endotracheální rourku. Je hemodynamicky stabilizovaná. Po 4 hodinách od ukončení IVT je možné extubovat. Pacientka mluví, má jen lehkou dysartrii. Neurolog konstatuje, že došlo k významnému zlepšení neurostatu – 3 body dle NIHSS. Během výkonu ani po něm nebyly zaznamenány žádné nežádoucí či vedlejší efekty léčby. Kontrolní laboratorní vyšetření zaměřené na koagulaci nevykazovala odchylky vyžadující intervenci.

24 hodin po IVT bylo provedeno kontrolní CT vyšetření mozku – nebyla zjištěna hemoragie ani ischemie, při kontrolním neurologickém vyšetření činilo skóre NIHSS 2 body. U pacientky bylo zahájeno podávání kyseliny acetylsalicylové (v dávce 100 mg/den) a atorvastatinu (20 mg/den). Zahájení antihypertenzní terapie nebylo třeba. Pacientka neměla ani žádné problémy s příjmem potravy. Je plně orientovaná, čte bez brýlí, používá chytrý mobilní telefon a zajímá se o wi-fi připojení, chodí bez opory, sleduje TV, především pořad „Staňte se milionárem“, vybavuje si velmi dobře různé historické události. O své dceři prohlašuje, že si nic nepamatuje – musí jí volat, zda si vzala léky, a pamatuje si všechny názvy i dávky její medikace. Čtvrtý den je propuštěna do domácího ošetření.

V červenci 2018, tedy ve věku 104 let, je pacientka přijata na lůžko JIP interních oborů opět pro ischemickou CMP s těžkou pravostrannou hemiplegií a alterací vědomí, opět s negativním CTA mozku. Byla přijata v terapeutickém okně, neurolog indikuje provedení IVT. Po IVT je patrný optimální výsledek – hodnota skóre NIHSS 1 bod. Pacientka je třetí den přeložena na neurologické oddělení bez neurodeficitu.

## aneb boření mýtu o věkovém limitu pro provedení intravenózní systémové trombolýzy (IVT)

### Komentář

U naší 102leté (a v roce 2018 již 104leté) pacientky jsme si položili několik otázek:

1. Je u této pacientky indikovaná systémová trombolýza?
2. Je věk pacientky kontraindikací? Jaký je u seniorky risk/benefit při podání trombolýtika?
3. Není lepší zajistit vitální funkce a ponechat onemocnění spontánní průběh?

Podle doporučení cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP z roku 2017 a následné aktualizace z roku 2018 pacientka splňovala všechna indikační kritéria (doba vzniku příhody, CT mozku bez známek hemoragie atd.). Nebyly zjištěny žádné absolutní kontraindikace; z relativních kontraindikací, respektive okolností, které bylo nutné zvažovat, se jednalo především o věk > 80 let a závažnost stavu (skóre NIHSS 26 bodů).

Vzhledem k tomu, že pacientka dosud nebyla léčena pro žádné závažné onemocnění ani neužívala žádné léky, rozhodli jsme se, že IVT provedeme, protože potenciační benefit převažuje nad rizikem podání rt-PA. K našemu rozhodnutí přispěla mimo jiné metaanalýza studií NINDS, ECASS a ATLANTIS, která prokázala benefit této léčby i u pacientů s těžkým neurologickým deficitem. \*



## Obtížnost – střední

	9	4	3	6				
		8		5				1
		2	7			3		
				9	6		1	4
		9				8		
6	7		4	8				
		1			9	6		
8				2		5		
				3	5	1	4	

## Obtížnost – vysoká

9					5			
		5		8		3	2	
	2	3		1				
	1		7			9		
8		6	1		2	4		7
		7			4		5	
				7		6	1	
	7	9		6		8		
			9					5

# BOJUJEME PROTI MOZKOVÉ MRTVICI

NADAČNÍ  
FOND



ČAS JE!  
MOZEK



POKLES KOUTKU



OCHRNUTÍ KONČETIN



PORUCHA ŘEČI

## PŘIDEJTE SE K NÁM!



Roadshow v nemocnicích  
Finanční podpora pacientům

Charitativní běhy



On-line školení  
Osvěta v médiích

