

SOUČASNÝ STAV A PERSPEKTIVY TROMBOLYTICKÉ TERAPIE (ČÁST II.)

MUDr. David Goldemund, MUDr. Robert Mikulík, MUDr. Michal Reif

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

V druhé části textu budou diskutovány novější, v některých případech nestandardní terapeutické postupy jako je sonotrombolýza, mechanická rekanalizace a využití nových trombolitik, či protidestičkových preparátů.

Klíčová slova: sonotrombolýza, embolektomie, Merci katetr, nová trombolytika.

Neurol. pro praxi, 2007; 8(5): 299–303

Seznam zkratk

ACI – arteria carotis interna
ACM – arteria cerebri media
AHA – American Heart Association
CEA – karotická endarterektomie
DWI – difúzně vážené snímky
EUSI – European Stroke Initiative
IAT – intraarteriální trombolýza
ICH – intrakraniální hematom
IVT – intravenózní trombolýza
mRS – modifikovaná Rankinova škála
NIHSS – The National Institutes of Health Stroke Scale
PAI – inhibitor aktivátoru plasminogenu
PWI – perfúzně vážené snímky
TCD – transkraniální dopplerovská sonografie
TCCD – transkraniální barevně kódovaná dopplerovská sonografie
t-PA – tkáňový aktivátor plasminogenu
UZ – ultrazvuk

Sonotrombolýza

Intraarteriální aplikace ultrazvuku o nízké frekvenci (20–25 kHz) a vysoké intenzitě může vést k mechanickému rozrušení trombu. Ultrazvuk o vysoké frekvenci (MHz) a nízké intenzitě vede k akceleraci enzymatických procesů vyvolaných trombolitikem (sonotrombolýza) a je možné jej aplikovat i externě pomocí komerčních transkraniálních a duplexních dopplerovských přístrojů. Efekt ultrazvuku se vysvětluje zlepšením průniku trombolytika do trombu, změnou mikrostruktury trombu a zlepšenou vazbou trombolytika na fibrin (4).

Facilitaci trombolýzy pomocí transkraniálního ultrazvuku popsal Alexandrov a spol. v r. 2000 (2). V souboru 40 pacientů s průměrným vstupním NIHSS 18,6±6,2 byl průběh trombolýzy monitorován 2 MHz sondou. Dramatického zlepšení v prvních 24 hodinách (NIHSS/24h <3) bylo dosaženo u 20 % pacientů a v průběhu dalších 24 hodin se zlepšilo o 10 a více bodů ve škále NIHSS 40 % pacientů.

V roce 2004 byly publikovány výsledky otevřené randomizované studie **CLOTBUST** (3). Cílem bylo

zjistit, zda transkraniální dopplerovská ultrasonografie 2 MHz sondou cílená na reziduální tok v okludované tepně může zvýšit účinnost trombolytické aktivity t-PA, a zda je tento postup bezpečný. V souboru 126 pacientů byl zjištěn statisticky signifikantně vyšší počet kompletních rekanalizací u pacientů léčených systémovou trombolýzou v kombinaci s 2hodinovým TCD monitorováním (31 ze 63, 49 %) oproti samostatné trombolýze (19 ze 63, 30 %, $p = 0,03$). Byl patrný i trend k lepšímu výslednému klinickému stavu, nicméně studie neměla dostatečnou sílu a výsledky nebyly statisticky signifikantní (mRS 0 a 1 za 3 měsíce bylo dosaženo ve skupině léčených t-PA se současnou UZ monitorací u 42 % ve skupině léčené pouze t-PA u 29 %, $p = 0,2$). K symptomatickému IC krvácení došlo v každé skupině u 3 pacientů (4,7 %).

Podobné výsledky na souboru 25 pacientů publikoval Eggers, který používal duplexní přístroj (TCCS) a 2 MHz duplexní diagnostickou sondu (9). Monitoraci trombolýzy pomocí TCCD provádíme i na našem pracovišti (viz kazuistika na obrázku 1). Výsledky autorů z českých pracovišť (Školoudík et al., 2004, 2005) naznačují, že terapeutický efekt může přinést i samotná aplikace TCD monitoringu bez podání trombolytika, což by mohla být do budoucna jednoduchá varianta využitelná v případě kontraindikace i.v. trombolýzy a nedostupnosti jiných mechanických postupů rekanalizace (zatím jen v experimentální rovině) (24).

Efekt sonotrombolýzy lze dále zvýšit použitím echoktrastu (pulmostabilních mikrobublin), (graf 1, 18).

K akceleraci trombolýzy in vivo byly testovány i nižší frekvence než používají současné diagnostické TCD sondy. Studie využívající UZ o frekvenci 300 kHz byla předčasně ukončena pro vysoký počet intrakraniálních krvácení (13 ze 14 pacientů mělo na MR známky krvácení) (8). Zkoumány jsou možnosti využití sond s frekvencí okolo 1 MHz, u nichž lze očekávat možné zvýšení terapeutického efektu při zachování bezpečnosti pro pacienta.

Kromě transkraniální sonotrombolýzy je testována i intraarteriální aplikace UZ bezprostředně

do trombu pomocí endovaskulárních sond upevněných na konci katetru. Aktuálně probíhá studie IMS 3.

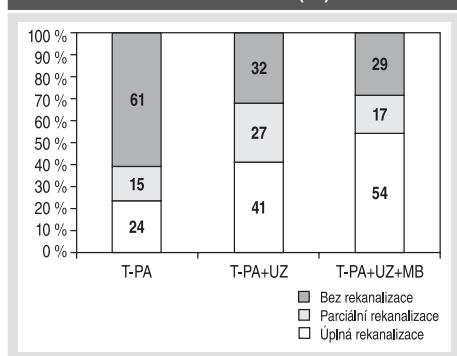
I přes nadějně výsledky sonotrombolýzy v humánních studiích fáze I a II není tato léčba považována za standardní. Studie prokázaly vyšší procento rekanalizací, ale neměly dostatečnou sílu k průkazu efektu terapie na výsledný klinický stav pacienta.

Mechanická rekanalizace

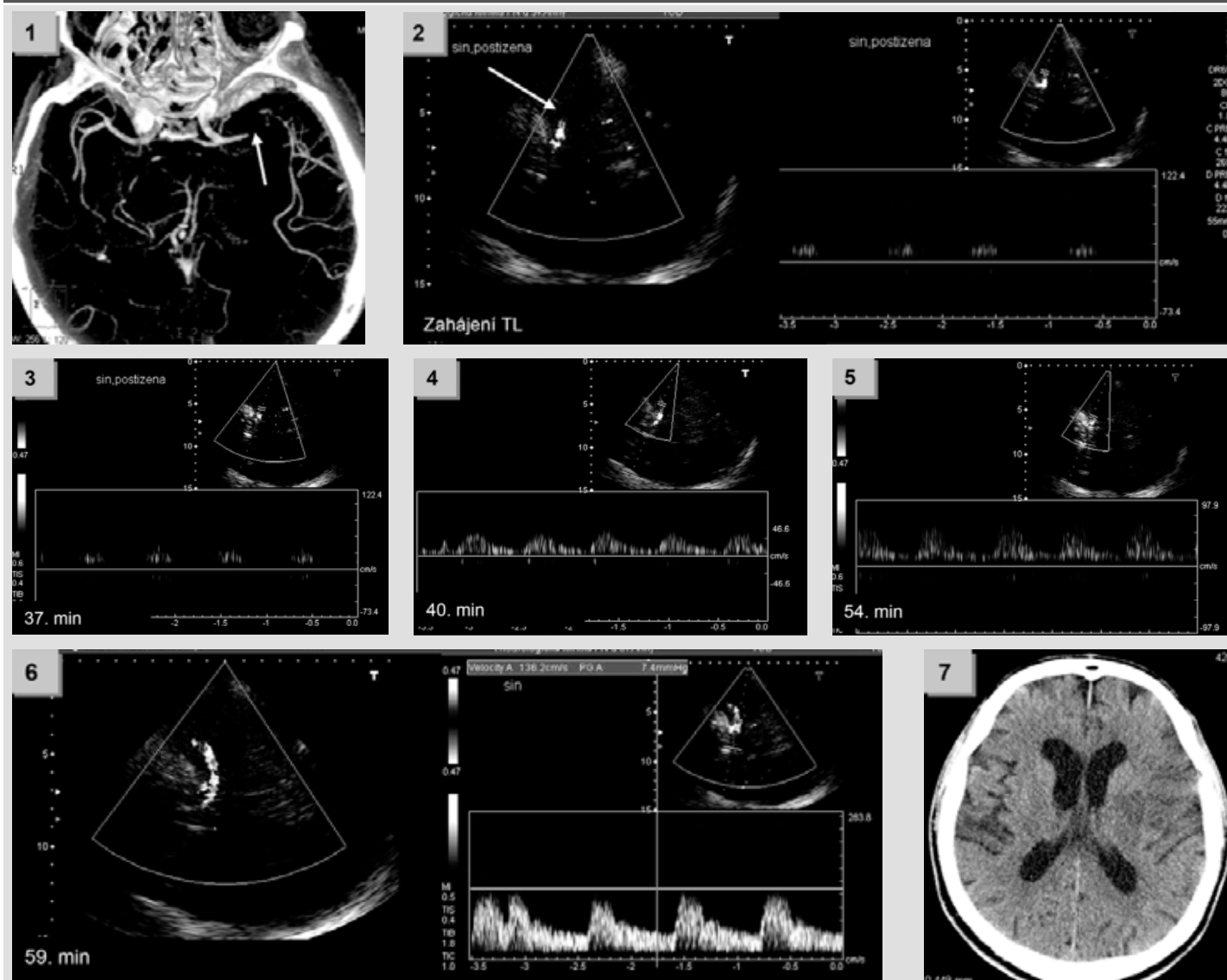
Merci katetr

Merci katetr je speciální spirála, kterou lze zachytit a následně stáhnout trombus nebo embolus z tepny do zavaděče. Dle studie **Merci** (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*) se jedná o bezpečnou a účinnou metodu v časovém okně 8 hodin od začátku příznaků. Do studie bylo zařazeno 141 pacientů, se vstupním NIHSS 20,1±6,6, kteří nebyli vhodní k trombolytické terapii. Rekanalizace bylo dosaženo v 46 % případů, v této skupině byla nižší invalidita (46 % vs 10 % pacientů s mRS ≤ 2 po 3 měsících) i mortalita (32 % vs 54 %). Ke klinicky relevantním komplikacím došlo celkem u 10 ze 141 pacientů (7,1 %) a k symptomatickému krvácení u 11 pacientů (7,8 %) (22). Na základě těchto výsledků byl Merci katetr v roce 2004 schválen FDA k odstranění trombu z arteriálního

Graf 1. Četnost rekanalizace po 2 hodinách od podání bolusu t-PA. Nejvyššího procenta rekanalizací bylo dosaženo u pacientů léčených sonotrombolýzou v kombinaci s mikrobublinami (18)



Obrázek 1. Kazuistika – sonotrombolýza. Muž, 76 let, přijat pro CMP v povodí ACM vlevo. Objektivně těžká pravostranná hemiparéza, expresivní fatická porucha, deviace hlavy a bulbů doleva, centrální paréza n. VII vpravo, suspektní pravostranná homonymní hemianopsie, NIHSS 22. Dle CT angio a TCCD detekován uzávěr M1 úseku ACM (1, 2). Za 130 minut od vzniku obtíží zahájena systémová trombolýza v celkové dávce 70 mg za současné monitorace 2MHz sondou. V úvodu detekovány v ACM minimální toky – TIBI 1 (obrázek 3). Za 37 minut patrný známky začínající rekanalizace (TIBI 2 na obrázku 4, TIBI 3 na obrázku 5). Úplné rekanalizace bylo dosaženo 59 minut po zahájení trombolýzy (189 minut od vzniku příhody). I přes úspěšnou rekanalizaci nedošlo u pacienta ke zlepšení klinického stavu (NIHSS 21 při propuštění) a na kontrolním CT mozku se zobrazila rozsáhlá ischemie v povodí ACM



řečiště. Obdobných výsledků (rekanalizace 57%, mRS ≤ 2 po 3 měsících 49,1% vs 9,6%, sICH 9,8%) bylo dosaženo i ve studii **MULTI Merci**, publikované v r. 2006, kam byly zčásti zařazeni i pacienti po neúspěšné systémové trombolýze (21). Kombinace intravenózní trombolýzy s následným použitím Merci katetru bude testována ve studiích **IMS III a THRUST**.

Merci katetr umožňuje léčit pacienty, u kterých trombolýza selhala, nebo je kvůli časovému oknu či z jiných důvodů kontraindikovaná (např. nedávná operace, antikoagulace). Oproti t-PA bylo ve studii Merci vylučovacím kritériem INR > 3 , APTT > 2 násobek normy a trombocyty pod 30 tisíc. Katetr lze použít v časovém okně 8 hodin.

Merci katetr je účinnou metodou k odstranění intraarteriálních trombů, není však zatím jasné, jak

významně tento postup ovlivní výsledný klinický stav pacienta (třída II b, úroveň důkazů B). Doporučeny jsou další studie.

Účinnost a bezpečnost ostatních metod metod mechanické rekanalizace (jako např. endovaskulární katétry s laserem, vakuová aspirace trombu, primární angioplastika) nebyla prokázána a tyto postupy by měly být využívány pouze v rámci klinických studií (třída II b, úroveň důkazů C) (1).

Akutní endarterektomie

Dosud byly publikovány protichůdné výsledky. Některé práce referují nízké procento operačních komplikací a dobrý výsledný neurologický stav (14), jiné zase lepší výsledky u pacientů léčených antikoagulancii s odloženým operačním zákrokem (6). Indikace k akutní CEA zůstává kontroverzní a pro

případné doporučení není k dispozici dostatek dat o efektivitě a bezpečnosti metody (1).

Angioplastika, stentování

Data týkající se angioplastiky se stentováním u akutního mozkového infarktu jsou omezená. Takto byli např. léčeni pacienti s akutním iktem způsobeným disekcí karotidy (7). Lepší výsledky ve srovnání s konzervativním postupem byly referovány ve skupině 25 pacientů s akutním uzávěrem ACI a embolizací do ACM (19). Zkoušena byla i kombinace angioplastiky a stentování s aplikací trombolýtika (17).

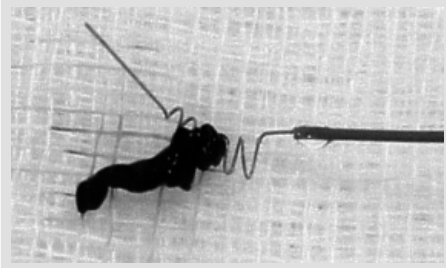
Mechanické rozrušení trombu katetrem nebo fotoakusticky

K mechanickému rozrušení trombu katetrem či fotoakusticky lze přistoupit v rámci intraarteriální

Obrázek 2a. Merci katetr – schematické znázornění extrakce trombu z tepny



Obrázek 2b. Merci katetr – trombus extrahovaný z uzavřené ACM (z firemních materiálů)



angioplastika) nebyla prokázána a tyto postupy by měly být využívány pouze v rámci klinických studií (třída II b, úroveň důkazů C)(1).

Nová trombolytika

Kromě alteplázy se objevují nová trombolytika, která mají vyšší afinitu k fibrinu a delší poločas. Očekává se od nich vyšší procento rekanalizací a menší riziko krvácivých komplikací. Kromě výše uvedené desmoteplázy se jedná např. o tenekteplázu a reteplázu. V probíhajících či již ukončených studiích je srovnávána jejich účinnost a bezpečnost s alteplázou při intravenózním podání do 3 hodin, některé preparáty jsou navíc zkoušeny v terapeutickém okně 3–9 hodin.

Desmotepláza

Jde o geneticky upravený trombolytický protein ze slin netopýra *Desmodus rotundus*. Desmotepláza je aktivována téměř výlučně fibrinem, takže výrazněji neovlivňuje systémovou koagulaci a díky tomu by

mohlo být riziko intrakraniálních i systémových krvácivých komplikací menší. Oproti t-PA není desmotepláza neurotoxická a zvažuje se dokonce její neuroprotektivní efekt. Výsledky studií **DEDAS**, **DIAS** a **DIAS-2**, s intravenózním podáním v terapeutickém okně 3–9 hodin byly uvedeny v první části textu. (11, 12).

Tenektepláza (Metalyse)

Tenektepláza je mutovaná altepláza, kterou lze díky delšímu poločasu podat bolusově. Má vyšší afinitu k fibrinu, vyšší resistenci k PAI-1 a koagulační systém ovlivňuje jen minimálně. V roce 2005 byly publikovány výsledky studie **A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke**. Vstupní kritéria byla obdobná jako ve studiích NINDS a klinický výstup po 3 měsících byl obdobný jako u ostatních intravenózních trombolytických studií (13). Od listopadu 2005 byla zahájena fáze II (**TNK-S2B**), ve které je srovnávána účinnost jednotlivých dávek se standardní terapií t-PA.

Retepláza (Retavase)

Retepláza je rekombinantní aktivátor plasminogenu, který má oproti t-PA delší poločas umožňující bolusové podání. Na řadě světových pracovišť je retepláza používána při intraarteriální trombolýze. Od r. 2002 probíhá studie **ROSIE** (ReoPro Retavase Reperfusion of Stroke Safety Study – Imaging Evaluation) s intravenózně podávanou reteplázou v kombinaci s abcximabem (viz dále). Zařazování jsou pacienti 3–24 hodin od vzniku iktu s NIHSS ≥ 16 a s průkazem perfúzního deficitu na MR PWI.

Další látky

V akutní terapii je zkoušena celá řada dalších látek, ať už jako monoterapie či v kombinaci s trombolytiky. Jedná se především o inhibitor trombinu **argatroban** a dále protideštičkové preparáty **abciximab** a **eptifibatide**. Dokončené či probíhající studie naznačují v některých případech slibné výsledky, nicméně žádný z preparátů není schválen k rutinnímu užití a používat je lze pouze v rámci klinických studií.

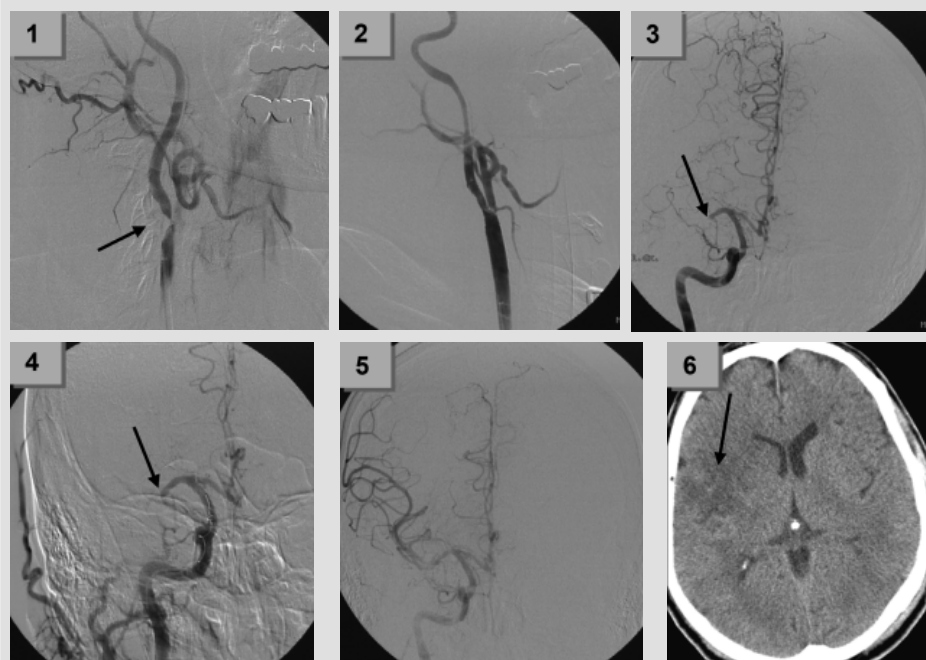
Argatroban

Argatroban je syntetický přímý inhibitor trombinu, vyvinutý jako účinná a bezpečná alternativa k heparinu v případě heparinem indukované trombocytopenie (HIT) s trombotickými komplikacemi či bez nich. Z klinických studií byly publikovány výsledky studií **TARTS** (T-PA Argatroban sTroke Study) (23) a **ARGIS-1** (Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke) (15). Výsledky naznačují, že samotná aplikace argatrobanu (ARGIS-1) či kombinace s t-PA (TARTS) by u akutního iktu mohla být bezpečná, čímž je dán prostor pro další studie, které

trombolýzy a postup může vést k vyššímu procentu rekanalizací (5, 20).

Merci katetr je účinnou metodou k odstranění intraarteriálních trombů, není však zatím jasné, jak významně tento postup ovlivní výsledný klinický stav pacienta (třída II b, úroveň důkazů B). Doporučeny jsou další studie. Účinnost a bezpečnost ostatních metod mechanické rekanalizace (jako např. endovaskulární katetry s laserem, vakuová aspirace trombu, primární

Obrázek 3. Kazuistika – mechanická rekanalizace. Muž, 58 let. Příznaky z povodí a. carotis interna vpravo, způsobené tandemovou lézí – uzávěrem M1 se subtotální stenózou ACI vpravo, NIHSS 17. Intravenózní trombolýza bez efektu. Vzhledem k těsné stenóze ACI provedena nejprve angioplastika a stenting karotidy (1, 2), následně trombektomie za cca 5hodin od vzniku obtíží pomocí Merci katetru (extrahován asi 2 cm dlouhý červený embolus). Dle kontrolního nástřihu kompletní rekanalizace ACM (3–5). I přes úspěšnou rekanalizaci došlo k rozvoji ischemie (6) a jen mírnému zlepšení deficitu. NIHSS 14 při propuštění i za 3 měsíce



budou mít dostatečnou sílu i k prokázání efektivity této terapie.

Abciximab (ReoPro)

Jedná se o monoklonální protilátku proti IIb/IIIa destičkovým receptorům. T. č. je schválen v kardiologii v kombinaci s ASA či heparinem při intervenčních zákrocích, a dále při nestabilní angině pectoris nereagující na konvenční terapii. Kazuistická sdělení či malé soubory pacientů s mozkovou příhodou léčebných kombinací abciximabu s t-PA (intravenózní či intraarteriální) naznačovaly vyšší pravděpodobnost rekanalizace a lepší výsledný klinický stav takto léčených pacientů (16).

Studie **AbESTT** (Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial) – Phase II měla za cíl zjistit bezpečnost abciximabu podaného do šesti hodin od vzniku iktu. Zařazeno bylo 400 pacientů s NIHSS 4–22. Ve skupině pacientů léčených abciximabem byla patrná tendence k lepšímu výslednému stavu po 3 měsících, ale rozdíl nebyl statisticky signifikantní (OR, 1,20; P = 0,33). U pacientů léčených abciximabem do 5 hodin post hoc analýza prokázala signifikantně lepší klinický stav a častější funkční nezávislost oproti placebové skupině. Rozdíl ve výskytu symptomatických krvácení nebyl statisticky signifikantní (3,6% vs 1%) (10).

V roce 2003 byla zahájena studie **AbESTT II**, léčení byli pacienti do 5 hodin od vzniku iktu, dávání bylo stejné jako ve studii AbESTT. Pro vysokou incidenci krvácivých komplikací byla studie v říjnu

2005 předčasně ukončena. Další osud abciximabu v terapii akutního iktu tak zůstává nejistý.

Eptifibatide (Integrilin)

Eptifibatid je syntetický cyklický heptapeptid, který vede k reverzibilní inhibici agregace trombocytů tím, že brání vazbě fibrinogenu, von Willebrandova faktoru a ostatních adhezivních ligandů na glykoproteínové receptory (GP) IIb/IIIa. V současnosti probíhají studie **CLEAR** a **ROSIE-2**. Studie CLEAR (Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatide and rt-PA in Acute Ischemic Stroke) má za úkol vyhodnotit bezpečnost kombinace eptifibatidu s t-PA podané intravenózně do 3 hodin od vzniku iktu. V kontrolní skupině jsou pacienti léčeni standardní dávkou t-PA. Ve studii ROSIE-2 (Reperfusion of Stroke Safety Study Imaging Evaluation-2) je zkoušena bezpečnost a účinnost kombinované terapie s t-PA, eptifibatidem, aspirinem (81 mg p. o.) a nízkomolekulárním heparinem tinzaparinem.

Aplikace tenecteplázy, reteplázy, desmoteplázy, urokinázy či jiných trombolýtik není mimo klinické studie doporučena (třída III, úroveň důkazů C). Intravenózní či intraarteriální podání protideštičkových preparátů inhibujících IIb/IIIa receptory mimo klinické studie není doporučeno (třída III, úroveň důkazů B) (1).

Závěr

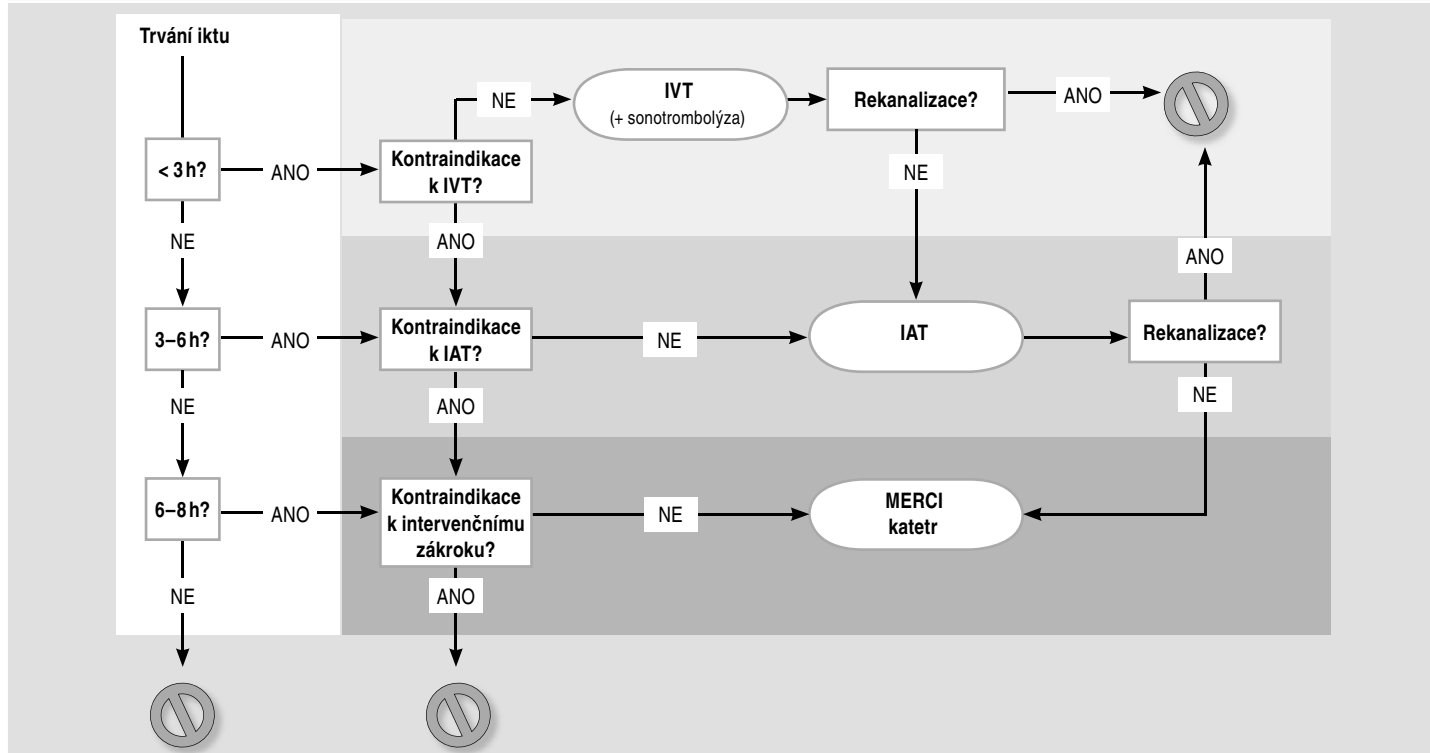
Nevýhodou intravenózní trombolýzy je úzké terapeutické okno a relativně nízká účinnost (plné re-

kanalizace je dosaženo pouze u asi 18 % pacientů). Současný výzkum se proto soustřeďuje na zvýšení účinnosti trombolýzy a na rozvoj postupů použitelných v delším časovém okně. Na vyspělých pracovištích se stává běžnou trombolýza intraarteriální (delší časové okno) či kombinovaná (vyšší procento rekanalizací oproti samotné IVT). Mechanické metody rekanalizace jsou další perspektivní možností léčby mozkového infarktu. Jejich výhodou může být kromě relativně vysoké účinnosti (rekanalizace je dosaženo až v 50 % případů) i možnost kombinace se systémovou či lokální trombolýzou. Rutinně se v klinické praxi začíná používat Merci retriever, který je možné použít v časovém okně 8 hodin.

K zesílení efektu t-PA řada pracovišť využívá transkraniálního ultrazvuku (tzv. sonotrombolýza). Využívány jsou i intravenózně aplikované echokondastrastní látky či speciálně vyrobené mikročástice, které dle předběžných výsledků dále účinnost sonotrombolýzy zvyšují. Studie fáze 1 a 2 sice prokázaly vyšší procento rekanalizací, ale neměly dostatečnou sílu k průkazu efektu léčby na výsledný klinický stav. Sonotrombolýza je tedy zatím považovat za experimentální.

Rekanalizace uzavřené tepny je nutným, nikoliv však jediným předpokladem úspěšnosti léčby. Jak ukazují některé, v textu uvedené, kazuistiky, ani úspěšná rekanalizace nemusí vést k výraznějšímu zlepšení klinického stavu pacienta. Zásadním předpokladem je existence dostatečně velké penumbry v okamžiku rekanalizace. Velikost penumbry lze ale-

Schéma 1. Terapeutické možnosti s ohledem na trvání iktu, vycházející z doporučení AHA a EUSI. Standardní terapií je IVT do 3 hodin, ostatní metody jsou vyhrazeny specializovaným pracovištím s patřičným přístrojovým i personálním vybavením



spoň přibližně odhadnout z rozdílu rozsahu perfuzního a difuzního deficitu na MR(PWI/DWI mismatch). Na základě mismatche by bylo možné selektovat pacienty vhodné pro případnou intervenční terapii. Velkým zklamáním byly bohužel výsledky studie DIAS-2, kde vstupním kritériem byla přítomnost mismatche většího jak 20 %. Při použití kombinovaného primárního terapeutického endpointu (současné zlepšení o ≥ 8 bodů ve škále NIHSS nebo NIHSS 0 a 1, mRS 0–2 a Barthelův index 75–100) nebyla prokázána vyšší účinnost desmoteplázy oproti placebu u těchto pacientů.

Aktuálně probíhá studie MR Rescue, která se snaží na základě MR parametrů určit pacienty, kteří budou nejvíce profitovat z mechanické embolektomie v časovém okně 8 hodin. Jiná probíhající studie se snaží pomocí CT-perfúze identifikovat pacienty, kteří budou profitovat z intravenózní trombolýzy mezi 3–6. hodinou.

Přehled aktuální specifické terapie akutního mozkového infarktu s ohledem na dobu trvání příznaků (standardem je intravenózní podání t-PA do 3 hodin od vzniku příhody, další metody jsou závislé na přístrojovém a personálním vybavení pracoviště):

0–3 hodiny

- při splnění všeobecně známých kritérií je standardem co nejrychlejší podání **intravenózní t-PA** v dávce 0,9 mg/kg (10 % bolusově, zbytek v hodinové infuzi, maximální dávka 90 mg),
- nejsou důkazy o vyšší účinnosti IAT oproti IVT,
- aplikaci i. v. trombolýzy je možno eventuálně doplnit o kontinuální TCD monitoring na pracovištích, která jsou k tomu personálně a technicky vybavena,
- **kombinovaná trombolýza** má obecně své místo u pacientů léčených do 3 hodin od vzniku mozkového infarktu s těžkým deficitem na podkladě uzávěru velké mozkové tepny (především distální ACI a proximální ACM), kde selhala trombolýza intravenózní. Otázkou zůstává dávkování t-PA. Dle protokolu studie EMS lze podat intravenózně 0,6 mg/kg a při potvrzeném přetrvávajícím uzávěru tepny dalších maximálně 22 mg intraarteriálně (2 mg bolusově do oblasti trombu, 20 mg v hodinové infuzi). Řada pracovišť (včetně našeho) podává intravenózní trombolýzu v plné dávce a v případě přetrvávajícího uzávěru pokračují intraarteriální aplikací alteplázy (maximálně 20 mg) či reteplázy event. ještě v kombinaci s Merci katetrem,

- při neúspěchu či kontraindikaci trombolýzy provést embolektomii pomocí Merci katetru.

3–6 hodin

- pacient může být léčen **intraarteriální trombolýzou**, tento postup připouští platná doporučení AHA i EUSI. K provedení IAT je nutné nezbytné odpovídající přístrojové a personální vybavení. Urokináza není dostupná, proto je na podkladě konsenzu užívána t-PA. Na zahraničních pracovištích jsou v rámci klinických studií používána i nová trombolytika, především retepláza a desmotepláza,
- při neúspěchu či kontraindikaci trombolýzy je možno provést embolektomii pomocí Merci katetru.

> 6 hodin

- v úvahu přichází mechanická rekanalizace Merci katetrem.

MUDr. David Goldemund

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: david.goldemund@fnusa.cz

Literatura

- Adams HP, Adams R, Del Zoppo G 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(5): p. 1655–711.
- Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke*, 2000; 31(3): p. 610–614.
- Alexandrov AV, Wojner AW, Grotta JC. CLOTBUST: design of a randomized trial of ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*, 2004; 14(2): p. 108–112.
- Braaten JV, Goss RA, Francis CW. Ultrasound reversibly disaggregates fibrin fibers. *Thromb Haemost*, 1997; 78(3): p. 1063–1068.
- Breckenfeld C, Remonda L, Nedeltchev K et al. Endovascular neuroradiological treatment of acute ischemic stroke: techniques and results in 350 patients. *Neurol Res*, 2005; 27 Suppl 1: p. S29–S35.
- Buchan A, Gates P, Pelz D et al. Intraluminal thrombus in the cerebral circulation. Implications for surgical management. *Stroke*, 1988; 19(6): p. 681–687.
- Cohen JE, Leker RR, Gotkine M et al. Emergent stenting to treat patients with carotid artery dissection: clinically and radiologically directed therapeutic decision making. *Stroke*, 2003; 34(12): p. e254–257.
- Daffertshofer M, Gass A, Ringleb B et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke*, 2005; 36(7): p. 1441–1446.
- Eggers J, Koch B, Meyer K et al. Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion. *Ann Neurol*, 2003; 53(6): p. 797–800.
- Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke*, 2005; 36(4): p. 880–890.
- Furlan AJ, Eyding D, Albers GW et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*, 2006; 37(5): p. 1227–1231.
- Hacke W, Albers C, Al-Rawi Y et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*, 2005; 36(1): p. 66–73.
- Haley EC, Lyden PD, Johnson KC et al. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2005; 36(3): p. 607–612.
- Heros RC. Carotid endarterectomy in patients with intraluminal thrombus. *Stroke*, 1988; 19(6): p. 667–668.
- LaMonte MP, Nash ML, Wang DZ et al. Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study. *Stroke*, 2004; 35(7): p. 1677–1682.
- Lee KY, Heo JH, Lee SI et al. Rescue treatment with abciximab in acute ischemic stroke. *Neurology*, 2001; 56(11): p. 1585–1587.
- Lin DD, Gailloud P, Beauchamp NJ et al. Combined stent placement and thrombolysis in acute vertebrobasilar ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003; 24(9): p. 1827–1833.
- Molina CA, Ribo M, Rubiera M et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2006; 37(2): p. 425–429.
- Nedeltchev K, Breckenfeld C, Remonda L et al. Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke: preliminary results. *Radiology*, 2005; 237(3): p. 1029–1037.
- Noser EA, Shaltoni HM, Hall CE et al. Aggressive mechanical clot disruption: a safe adjunct to thrombolytic therapy in acute stroke? *Stroke*, 2005; 36(2): p. 292–296.
- Smith WS et al. *c. Stroke*, 2005; 36(7): p. 1432–1438.
- Smith WS. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006; 27(6): p. 1177–1182.
- Sugg RM, Pary JK, Uchino K et al. Argatroban tPA stroke study: study design and results in the first treated cohort. *Arch Neurol*, 2006; 63(8): p. 1057–1062.
- Školoudík D, Bar M, Škoda O et al. Bezpečnost a účinnost trombotripse – akcelerace trombolýzy pomocí ultrazvuku (2004, 2005), *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.*, 67/100, 2004, No. 3, p. 157–161.