

SOUČASNÝ STAV A PERSPEKTIVY TROMBOLYTICKÉ TERAPIE (ČÁST I.)

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

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

Hlavním cílem terapie akutního mozkového infarktu je včasná rekanalizace uzavřené mozkové tepny. Standardní terapií v časovém okně do tří hodin od vzniku příznaků je intravenózní trombolýza. Aktuální výzkum se soustřeďuje jednak na dosažení vyššího procenta rekanalizací (akcelerovaná trombolýza, intervenční techniky), jednak na selekci kandidátů vhodných k trombolýze i po uplynutí 3 hodinového časového okna.

První část textu se bude zabývat intravenózní, intraarteriální a kombinovanou trombolýzou. V druhé části budou probrány novější terapeutické postupy jako je sonotrombolýza, mechanická rekanalizace a využití nových trombolitik či protidestičkových preparátů. V závěru druhé části bude také uveden stručný přehled v současnosti akceptovaných a schválených postupů specifické terapie akutního iktu s ohledem na dobu trvání příznaků.

Klíčová slova: akutní mozkový infarkt, kombinovaná trombolýza, sonotrombolýza, embolektomie.

Neurol. pro praxi, 2007; 8(4): 226–230

Seznam zkratk

ACM – arteria cerebri media
CMP – cévní mozková příhoda
IAT – Intraarteriální trombolýza
IVT – intravenózní trombolýza
SICH – symptomatická intrakraniální krvácení

Úvod

CMP jsou celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí jak v rozvojových, tak rozvinutých zemích. CMP jsou zodpovědné za více než 5 milionů úmrtí ročně, což celosvětově představuje asi 10 % všech úmrtí (11).

Nejčastější příčinou mozkového infarktu je uzavěr extra- či intrakraniální mozkové tepny trombem nebo embolem. Cílem terapie akutního iktu je dosáhnout rekanalizace uzavřené tepny. Pacienti, u kterých dojde k včasné rekanalizaci (v přítomnosti ischemického polostínu, penumbry), mají po 3 měsících až 13x větší šanci na dosažení nezávislosti (12, 13).

Rekanalizace je významným, nikoliv však jediným faktorem, který ovlivňuje výsledný klinický stav pacienta. Kromě neovlivnitelných faktorů jako jsou věk (OR 0,94) a vstupní NIHSS (0,78) je znám nepříznivý efekt např. hyper- a hypoglykémie, hyperpyrexie, hypotenze a hypoxie. Precizní a včasná korekce těchto parametrů je součástí obecné terapie všech mozkových příhod.

V současnosti je standardní specifickou terapií akutního mozkového infarktu do 3 hodin IVT tkáňovým aktivátorem plasminogenu (t-PA). Z logistické

regresní analýzy 2775 pacientů ze 6 trombolytických studií (NINDS část 1 a 2, ECASS, ECASS 2, Atlantis část A a B) vyplývá, že nejvýznamnějším faktorem pro dobrý výsledný klinický stav je čas od rozvoje příznaků k zahájení trombolýzy. Při podání v čase 0–90 minut je pravděpodobnost (odd ratio, OR) dobrého výsledného stavu 2·81 (95 % CI 1·75–4·50), 1·55 (95 % CI 1·12–2·15) v čase 91–180 minut, 1·40 (1·05–1·85) mezi 181–270. minutou a 1·15 (0·90–1·47) mezi 271–360. minutou (7). Čím dříve tedy léčbu zahájíme, tím větší má pacient šanci na uzdravení (odtud slogan „time is brain“).

1. Intravenózní trombolýza do 3 hodin

Koncept IVT je postaven na výsledcích velkých, randomizovaných studií, které byly publikovány v polovině 90. let. Nejdůležitější z nich je studie **NINDS** (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA Stroke Study) s alteplázou a časovým oknem 3 hodiny (14). Studie ukázala jednoznačně lepší výsledný stav pacientů léčených t-PA ve srovnání s placebem. Pacienti měli přinejmenším o 30 % větší šanci, že nebudou mít žádný deficit, nebo budou mít jen minimální postižení. SICH se vyskytla během prvních 36 hodin u 6,4 % pacientů léčených t-PA oproti 0,6 % pacientů léčených placebem. Mortalita se po 3 měsících navzdory vyšší incidenci krvácení signifikantně nelišila (17 % t-PA vs. 21 % placebo). Na základě těchto výsledků byla t-PA schválena k terapii mozkového infarktu v intravenózní

ním podání do 3 hodin od vzniku prvních příznaků (v USA v r. 1996, v České republice v r. 2004).

U pacientů s akutním iktem do 3 hodin je při splnění příslušných kritérií doporučena intravenózní t-PA (0,9 mg/kg, 10 % bolusově, zbytek v hodinové infuzi, max. dávka 90 mg) (třída I, úroveň důkazů A) (1).

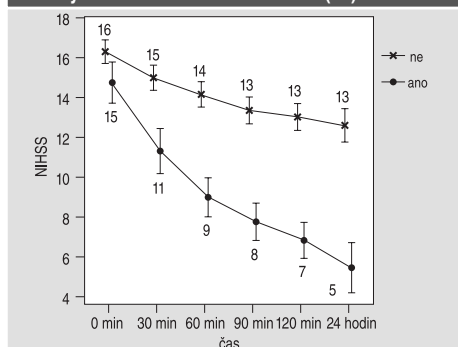
Intravenózní trombolýza je technicky jednoduchá, ale kromě relativně malé účinnosti (kompletní rekanalizace je dosaženo pouze asi u 18 % pacientů do 2 hodin od podání, 40 % pacientů umírá nebo zůstává upoutáno na lůžko) dovoluje díky úzkému terapeutickému oknu léčit jen omezenou skupinu nemocných. Aktuální výzkum se tedy soustředí na:

1. selekci kandidátů vhodných k systémové trombolýze i po uplynutí 3 hodinového časového okna,
2. dosažení vyššího procenta rekanalizací (intervenční techniky, akcelerovaná trombolýza).

2. Intravenózní trombolýza po 3. hodině

I přes původně neutrální výsledky studií ECASS I, II a ATLANTIS s časovým oknem 3–6 hodin, uka-

Obrázek 1. Vztah rekanalizace dosažené pomocí i. v. t-PA a neurologického deficitu v prvních 24 hodinách po léčbě. Pacienti, u kterých došlo k časné rekanalizaci, mají signifikantně lepší stav (hodnoceno škálou NIHSS) oproti pacientům, u kterých rekanalizace nenastala (12)



Tabulka 1. Nejvýznamnější prediktory dobrého výsledného stavu a mortality u pacientů s mozkovým infarktem (13)

	mRS ≤ 2		mortalita	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Revaskularizace	12,52 (2,95–55,75)	< 0,000 1	0,33 (0,14–0,77)	0,009 8
Věk	0,94 (0,90–0,98)	0,000 9	1,06 (1,03–1,09)	0,001 2
Vstupní NIHSS	0,78 (0,67–0,89)	0,000 7	1,09 (1,01–1,16)	0,015 6

Obrázek 2. Výsledky studie NIDS, modifikovaná Rankinova škála (mRS) po 3 měsících (14)

mRS po 3 měsících				
	0–1	2–3	4–5	smrt
tPA	39	21	23	17
placebo	26	25	27	21

zují post-hoc analýzy možný prospěch intravenózní t-PA i v tomto časovém okně.

Studie **ECASS II** (*European-Australasian Acute Stroke Study*) neprokázala, že by t-PA podaná mezi 3.–6. hodinou vedla ve srovnání s placebem ke zvýšení počtu pacientů s žádným nebo minimálním deficitem (mRS 0,1). Post-hoc analýza však ukázala, že t-PA signifikantně snižuje počet pacientů invalidních (mRS > 2) (8). Stejně tak metaanalýza studií ECASS, ECASS II a NINDS zahrnující dohromady 2044 pacientů (1034 t-PA, 1010 placebo) ukázala statisticky signifikantní efekt t-PA na snížení počtu invalidních pacientů (10).

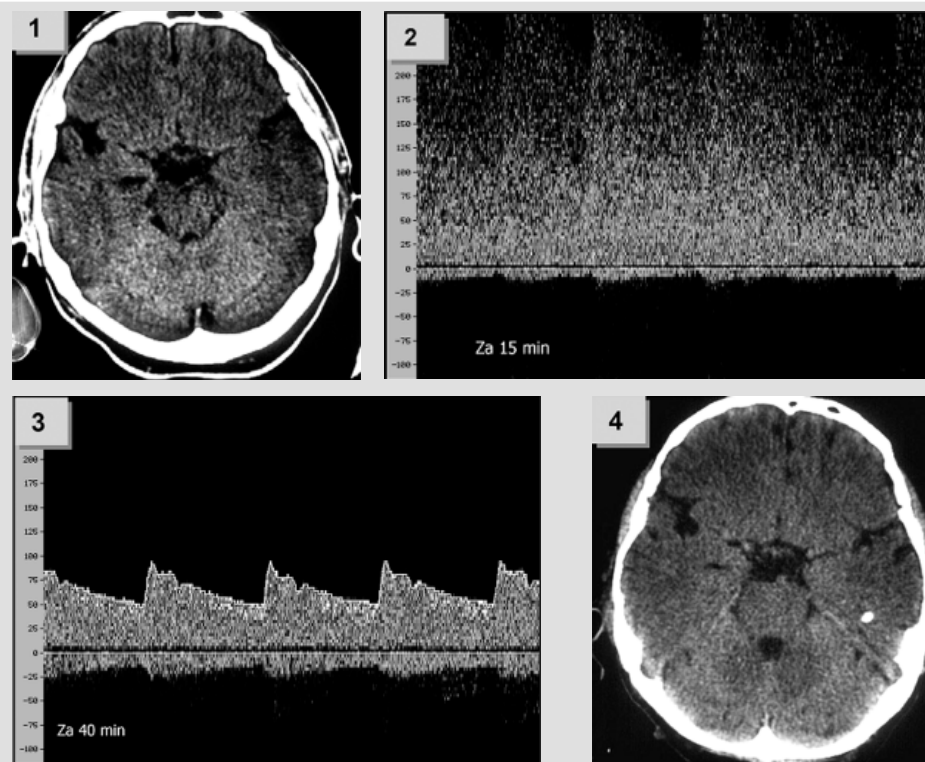
V současnosti probíhající studie ECASS III a IST-3 mají ověřit účinnost IVT po 3. hodině v **neselektované** skupině pacientů. Studie **ECASS III** s t-PA podávanou mezi 3.–4,5. hodinou od vzniku mozkového infarktu byla zahájena v roce 2003. Pacienti dostanou buď 0,9 mg/kg t-PA nebo placebo. Studie **IST-3** (Third International Stroke Trial) byla zahájena v roce 2000, podávána je t-PA v klasickém dávkování, a to do 6 hodin od vzniku iktu.

Jinou cestou, než je neselektivní rozšíření terapeutického okna, by mohl v budoucnu být individuální, „na míru šitý“ léčebný plán postavený na možnostech moderních zobrazovacích metod (především MR DWI, PWI). DWI sekvence (difúzně vážené snímky) zobrazují poruchu transportu molekul vody (resp. protonů), ke kterému při mozkové ischemii dochází. DWI je vysoce senzitivní pro záchyt akutního mozkového infarktu již za několik minut po jeho vzniku. Pokud dojde k časné rekanalizaci, mohou být tyto změny reverzibilní. PWI sekvence (perfúzně vážené snímky) podávají informace o aktuálním prokrvení mozkové tkáně. Objem tkáně s postiženou perfúzí v sobě zahrnuje oblast již dokonaleho infarktu a současně i penumbrou. Rozdíl rozsahu perfúzního a difúzního deficitu přibližně určuje velikost penumbry – PWI/DWI rozdíl (mismatch).

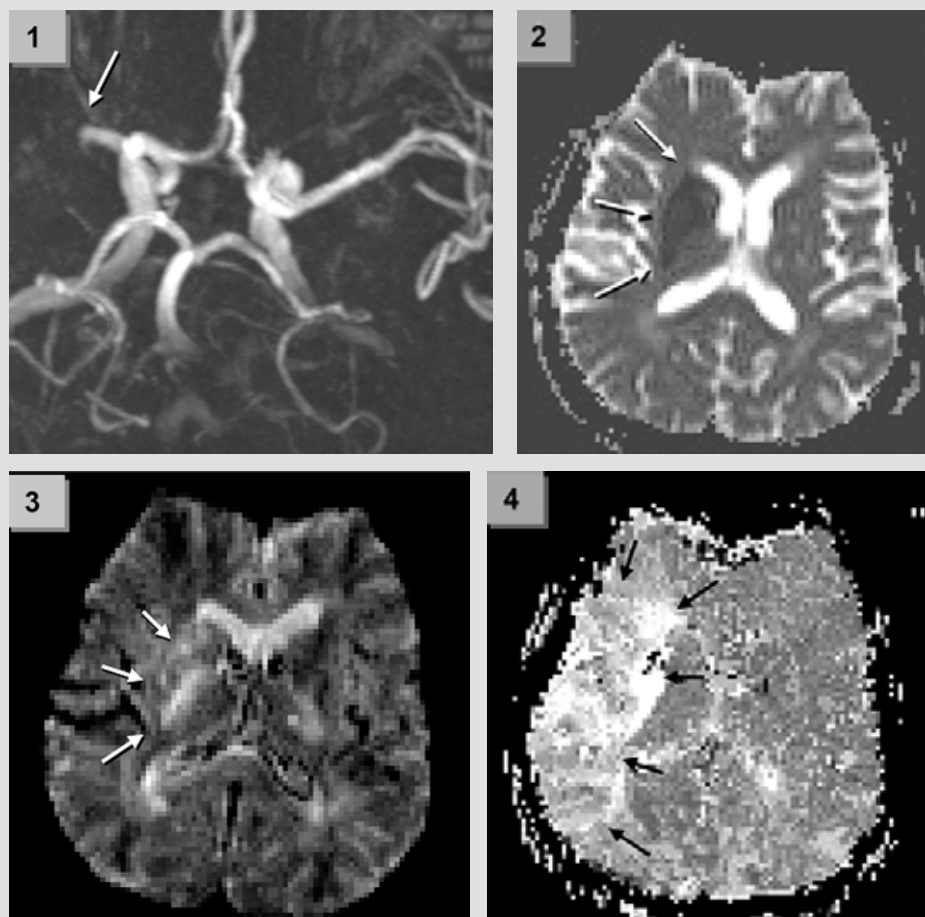
Přítomnost penumbry v okamžiku zahájení terapie je nutným předpokladem pro zlepšení klinického stavu pacienta. Pokud penumbra chybí, či zaujímá pouze malou okrajovou část rozsáhlé ischemie, nelze ani v případě úspěšné rekanalizace očekávat regresi neurologického deficitu.

Cílem studie **DEFUSE** (*Diffusion-weighted imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution*) bylo zjistit, které charakteristiky DWI a PWI predikují dobrou odpověď na TL terapii po 3. hodině od vzniku

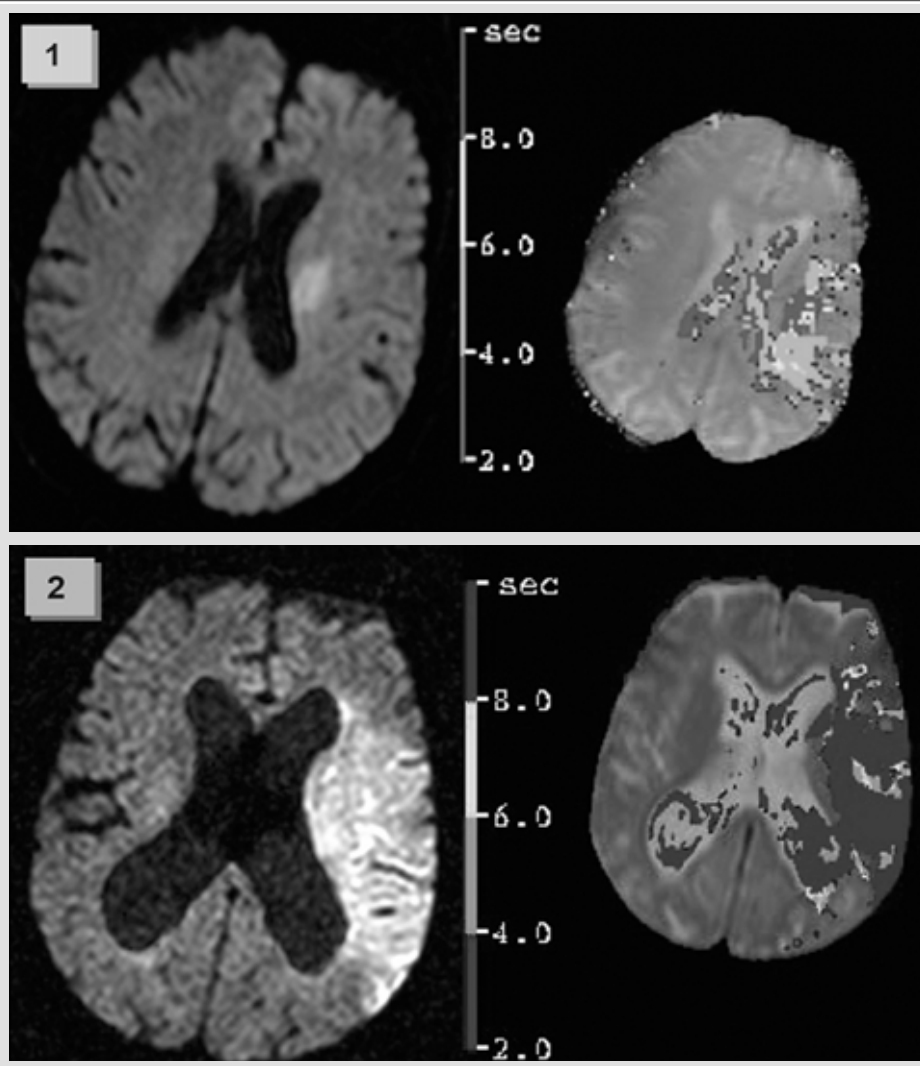
Obrázek 3. Intravenózní trombolýza. Muž, 54 let, přijat pro náhle vzniklou pravostrannou hemiparézu těžkého stupně a totální afázii. Akutní CT mozku bez patologie (1), na TCD před trombolýzou nedetekována ACM sin. Za 15 min od zahájení TL zachycena ACM vlevo s obrazem těsné stenózy (2), během 40 min podávání t-PA úplná úprava toků v této tepně (3), sledovaná plnou úpravou klinického stavu. Kontrolní CT mozku bez patologie (4), po 3 měsících NIHSS 0



Obrázek 4. MR DWI/PWI mismatch. 74letá pacientka s uzávěrem ACM vlevo v M1 úseku (1). Dle MR DWI porucha difuze vpravo v oblasti bazálních ganglií a kapsla interna (2, 3). Na MR PWI (4) patrné hypoperfundované pole v povodí ACM v rozsahu cca 10 x 4 cm. DWI/PWI mismatch > 20 %



Obrázek 5. Ukázky MR snímků pacientů ze studie DEFUSE. Nahoře pacient s přítomným MR DWI/PWI mismatchem > 20%, po podání t-PA došlo ke zlepšení ve škále NIH ze 14 na 10 bodů. Dole pacient s „maligní variantou“, ve které se oblast porušené difuze kryje s oblastí porušené perfuze. Po terapii došlo k masivnímu intracerebrálnímu krvácení s provalením do komor a exitu v průběhu 48 hodin



iktu. Jednalo se o otevřenou, multicentrickou studii, ve které byla t-PA aplikována v okně 3.–6. hodin u pacientů s NIHSS větším jak 5. DWI a PWI mismatch byl přítomen, pokud ložisko porušené perfuze mělo minimálně 10 ml a bylo alespoň o 20 % větší než ložisko porušené difuze („target mismatch“). Studie ukázala, že prediktorem dobrého klinického výstupu byla malá léze PWI (< 10 ml) a časná rekanalizace (OR 5,4, $p = 0,039$). Nejvýraznější byl efekt rekanalizace v cílové skupině s výše definovaným mismatchem, kde byla příznivá odpověď zjištěna u 67 % pacientů (OR 8,7, $p = 0,011$). Maligní varianta s chybějícím mismatchem byla spojena se špatnou prognózou a v případě reperfuze s vysokým rizikem krvácení (2).

Ve studiích **DIAS** (*Desmoteplase In Acute ischaemic Stroke*) a **DEDAS** (*Dose escalation study of desmoteplase in acute ischemic stroke*) došlo u pacientů, kteří byli trombolyzováni novým trombololytikem desmoteplázou mezi 3–9. hodinou od vzniku příznaků mozkového infarktu na základě přítomnosti

DWI/PWI mismatche (mismatch víc než 20 % a porucha perfuze o průměru alespoň 2 cm), k signifikantně vyššímu procentu rekanalizací a příznivého klinického stavu než u pacientů léčených placebem (60 % × 22,2 % resp. 71,4 % × 19,2 %). Léčba byla rovněž bezpečná stran výskytu symptomatických intracerebrálních krvácení (sICH 2,2 % × 0 % u placebo) a efekt léčby neklesal ani s delším časovým oknem (5, 9).

Výsledky studie **DIAS-2** byly v červnu 2007 prezentovány na European Stroke Conference v Glasgow a překvapivě nepotvrdily předchozí zjištění. Srovnávána byla účinnost desmoteplázy v dávce 90 µg/kg ($n = 57$), 125 µg/kg ($n = 66$) oproti placebo ($n = 63$) v časovém okně 3–9 hodin od vzniku iktu, u pacientů s penumbrou větší jak 20 % (dle MR DWI/PWI nebo perfuzního CT). 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 placebo. Navíc byla aplikace desmoteplázy spojena s vyšším procentem krvácení (placebo 0 %, 3,5 % při dávce desmoteplázy 90 µg/kg a 4,5 % při dávce 125 µg/kg) a vyšší mortalitou (4 úmrtí v placebové větvi, 17 u pacientů, kteří dostali desmoteplázu).

Individualizace trombolytické terapie dle konceptu DWI/PWI mismatche by mohla umožnit bezpečnou a účinnou léčbu i po uplynutí 3 hodinového terapeutického okna. Výsledky studií jsou však zatím nejednoznačné a postup je nutno považovat za experimentální.

Vyššího procenta rekanalizací je možné dosáhnout použitím některého z intervenčních zákroků (intraarteriální, kombinovaná trombolýza, mechanická rekanalizace) nebo akcelerací trombolýzy pomocí ultrazvuku (sonotrombolýza) či kombinací t-PA s jinými medikamenty (protidestičkové preparáty, inhibitory trombinu). Nevýhodou intervenčních zákroků je náročnost na přístrojové a personální vybavení (její použití je tak omezeno na specializovaná centra), delší doba do zahájení terapie – způsobená nutnou přípravou na intervenci a možné komplikace vyplývající z vlastního endovaskulárního zákroku (distální embolizace, SAK, disekce, retroperitoneální hematoma, hematoma v třísle, renální selhání, alergické reakce apod).

Další možnosti rekanalizace kromě intravenózní trombolýzy

- ▶ IV t-PA +
- IA t-PA
- UZ (sonotrombolýza)
- embolektomie
- antagonisté GP IIB/IIIA
- inhibitor trombinu
- embolektomie samotná
- nová trombololytika

2. Intraarteriální trombolýza

IAT představuje selektivní podání trombololytika do uzavřené tepny. První malé soubory pacientů léčených intraarteriálně byly publikovány již v 80. letech. Výsledky prvních studií s IAT v karotickém povodí byly povzbuzující. Byla podávána urokináza v dávce až 2 mil. jednotek nebo rt-PA až do dávky 80 mg (3, 15). Ve většině případů byly pacienti léčeni do 6 hodin od vzniku iktu.

Hlavní studií, která prokázala efekt intraarteriální trombolýzy, je **PROACT II** (*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*). Studie randomizovala 180 pacientů s uzávěrem ACM a symptomatologií trvající < 6 hodin. Parciální či kompletní rekanalizace bylo dosaženo u 66 % pacientů léčených prourokinázou oproti 18 % v kontrolní skupině. Dobrého klinického stavu

(mRS ≤ 2) po 90 dnech bylo v případě pacientů léčených r-pro UK dosaženo ve 40 % případů, v kontrolní skupině v 25 % ($p = 0,043$). K hemoragické transformaci ischemie došlo během 24 hodin u 35 % pacientů léčených r-proUK oproti 13 % v kontrolní skupině, po 10 dnech byl rozdíl již minimální (68 % oproti 57 %) (6).

Přestože je při intraarteriálním podání dosaženo vyšší lokální koncentrace trombolytika v místě trombu, nebylo ve srovnání s IVT prokázáno vyšší procento rekanalizací (ve studii PROACT II bylo kompletní rekanalizace dosaženo u 19 % pacientů). V časovém okně 3 hodin má proto přednost trombolýza systémová (široká dostupnost, rychlé zahájení terapie) a IAT zůstává v současnosti vyhrazena k léčbě pacientů s infarktem mezi 3.–6. hodinou ve specializovaných centrech. K IAT do 3 hodin ovšem můžeme přistoupit při řešení akutních komplikací endovaskulárních zákroků nebo v případě neúspěchu samotné IVT (kombinovaná trombolýza – viz dále).

Intraarteriální trombolýzu lze provést u pacientů se závažným iktem do 6 hodin od vzniku příznaků, kteří nejsou kandidáty intravenózní trombolýzy (třída I, úroveň důkazů B). Do 3 hodin nemá intraarteriální trombolýza přednost před systémovým podáním (třída III, úroveň důkazů C) (1).

3. Kombinovaná (IV/IA) trombolýza

Kombinovaná trombolýza kombinuje výhody IVT (rychlé a jednoduché podání) a IAT (kontrola efektu terapie). Do studie **IMS** (International Management of Stroke Trial) bylo zařazeno 80 pacientů s vstupním NIHSS ≥ 10 (National Institute of Health Stroke Scale). Všichni pacienti byli léčeni intravenózní t-PA a v případě angiograficky prokázaného přetrvávajícího uzávěru tepny bylo aplikováno trombolytikum intraarteriálně. Léčba nevedla ke zvýšenému riziku krvácení a parciální nebo kompletní rekanalizace bylo dosaženo v 56 % (4). IMS studie prokázala srovnatelnou bezpečnost kombinovaného podání trombolytika (IV/IA trombolýza) a plně dávkované intravenózní t-PA. Je nutné připomenout, že v IMS studii bylo průměrné NIHSS 18, což je nejvíce z dosud publikovaných studií (např. ve studii NINDS jen 14). Výjimečná byla tato studie i rozsahem a tíží vaskulárního postižení, 35 pacientů mělo okluzi vnitřní karotidy nezřídka v kombinaci s proximální okluzí ACM (zatímco např. do studie PROACT II byli zařazováni pouze pacienti s M1 a M2 uzávěry). Právě těžce postižení pacienti s tromby ve velkých tepnách se zdají být nejvhodnějšími kandidáty kombinované trombolýzy.

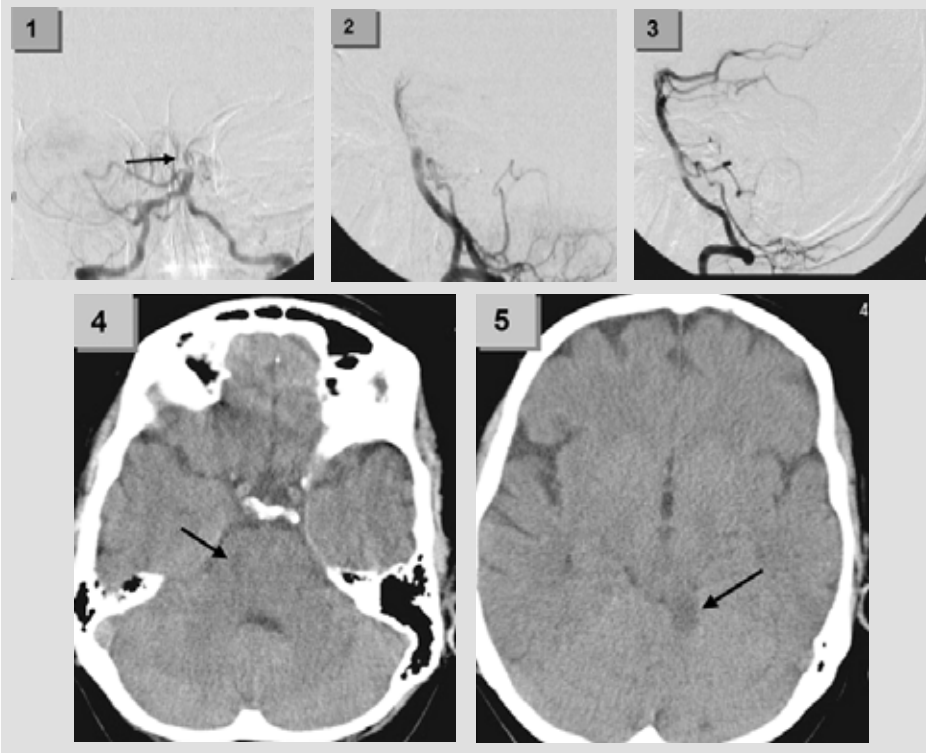
Od roku 2003 probíhá studie **IMS-II**, kde jsou zařazováni pacienti do 3 hodin s NIHSS ≥ 10 . Po 30minutové intravenózní aplikaci t-PA v dávce 0,6 mg/kg je všem pacientům provedena angiografie a v případě přetrvávajícího tepenného uzávěru se pokračuje lokální aplikací (bolus 2 mg, následně infuze 10 mg/h do dosažení rekanalizace, maximálně po dobu 2 hodin).

Intravenózní, intraarteriální a kombinovaná trombolýza se staly na řadě pracovišť (včetně našeho) základem současné akutní terapie mozkového infarktu. K těmto metodám se nově přidala i mechanická rekanalizace pomocí Merci katetru. Mechanické rekanalizaci, sonotrombolýze a využití nových trombolitik a protidestičkových preparátů bude věnována druhá část textu.

MUDr. David Goldemund

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

Obrázek 6. Intraarteriální trombolýza. 55letá pacientka s mozkovým infarktem ve VB povodí, klinicky postupná progresa poruchy vědomí na úroveň soporu až semikomatu, kvaduparéza s pravostrannou akcentací, kmenová symptomatologie, NIHSS 27. Dle angiografie prokázán trombotický uzávěr proximální a. basilaris v místě odstupu pravé AICA a jejích distálních větví (1). Lokální trombolýza zahájena 420 minut od vzniku příznaků, během hodiny postupně rekanalizována celá a. basilaris (2–3). Po zákroku přetrvávají její nerovné kontury, přetrvává drobný trombembolický defekt náplně v SCA vpravo asi 2 cm po odstupu a v odstupu PCA vlevo. Po 3 měsících od příhody NIHSS 4. Na kontrolním CT mozku ischemie v pontu vpravo a v mozečkové hemisféře vlevo (4, 5)



Obrázek 7. Kombinovaná IV/IA trombolýza. Žena, 70 let. Diagnostikován uzávěr M1 úseku ACM vpravo. Manifestace levostrannou hemiparézou, hemianopsií a anosognosií, NIHSS 10. Intravenózní t-PA podaná 140 minut od vzniku obtíží bez efektu, kontrolní transkraniální dopplerovské vyšetření bez známek rekanalizace. Na angiolinece potvrzen přetrvávající uzávěr (1) a poté lokálně aplikováno celkem 9 mg t-PA s následnou kompletní rekanalizací tepny (2) a regresí, neurologického deficitu. Kontrolní CT mozku (3) s odstupem bez rozvoje ischemie, při propuštění NIHSS 0



Literatura

1. Adams HP, Jr. 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. 1655–1711.
2. Albers GW et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*; 2006; 60(5): 508–517.
3. Barnwell SL et al. Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*; 1994; 15(10):1817–1822.
4. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*; 2004;35(4): 904–911.
5. Furlan AJ, 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): 1227–1231.
6. Furlan A et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Jama*; 1999; 282(21): 2003–2011.
7. Hacke W et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*; 2004; 363(9411): p. 768–774.
8. Hacke W et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*; 1998. 352(9136): p. 1245–1251.
9. Hacke W, 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): 66–73.
10. Hacke W et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology*; 1999. 53(7 Suppl 4): S3–S14.
11. Lopez AD and CD. Mathers, Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002–2030. *Ann Trop Med Parasitol*; 2006. 100(5–6): p. 481–499.
12. Mikulik R et al. Accuracy of serial National Institutes of Health Stroke Scale scores to identify artery status in acute ischemic stroke. *Circulation*; 2007. 115(20): p. 2660–2665.
13. 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.
14. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333(24): p. 1581–1587.
15. Zeumer H et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). *Neuroradiology*; 1993, 35(2): 159–162.