

Analiza leczenia trombolitycznego u chorych z niedokrwiennym udarem mózgu na podstawie własnych doświadczeń

Analysis of thrombolytic treatment for acute ischemic stroke based on own experiences

Konstanty Gurański¹, Tomasz Zięba², Leszek Kowalczyk², Ryszard Podemski¹

¹Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

²Kliniczny Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Leczenia Udarów 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Streszczenie

Wstęp. Leczenie trombolityczne za pomocą tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA) jest uznaną metodą postępowania w udarze niedokrwiennym mózgu. Stosowanie trombolizy jest jednak znacznie ograniczone ze względu na wąskie czasowe okno terapeutyczne oraz ryzyko powikłań krwotocznych. Celem pracy była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności leczenia za pomocą rt-PA chorych z udarem niedokrwiennym mózgu przebywających na oddziałach neurologicznych we Wrocławiu.

Material i metody. Analiza dotyczyła 20 chorych z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych rt-PA w latach 2004–2007 na 3 oddziałach neurologicznych we Wrocławiu. Leczenie trombolityczne stosowano według protokołu obowiązującego w ramach programu POLKARD. W analizie uwzględniono odsetek chorych kwalifikujących się do trombolizy, czas wdrożenia leczenia, stan kliniczny chorych oraz dynamikę tego stanu — zwłaszcza w pierwszej dobie leczenia — oraz powikłania leczenia trombolitycznego.

Wyniki. Odsetek chorych kwalifikujących się do trombolizy wynosił 1,4%, a średni czas od zachorowania do włączenia rt-PA — 2 godziny i 28 minut. U 5% chorych wystąpiło objawowe krwotoczenie zawału. Znaczną poprawę stanu klinicznego z następowym pogorszeniem w pierwszej dobie leczenia obserwowano u 4 chorych (20%). Po upływie miesiąca 15% chorych zmarło; u 65% pacjentów stwierdzono niewielką lub umiarkowaną niesprawność (0–3 pkt. w skali Rankina).

Wnioski. Wyniki leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu na oddziałach neurologicznych we Wrocławiu były podobne do wyników badań randomizowanych oraz innych analiz retrospektywnych. Zwraca uwagę nieznaczny odsetek chorych kwalifikujących się do terapii, niewielki odsetek powikłań krwotocznych oraz częste pogorszenia następujące po istotnej poprawie — wynikające prawdopodobnie z wczesnej reokluzji.

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny mózgu, leczenie trombolityczne

Abstract

Background. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) therapy is an effective treatment for acute ischemic stroke. However, the widespread use of rt-PA in clinical practice is limited by 3-hours treatment window and the risk of hemorrhage complication. The purpose of our study was assessment the safety and efficacy rt-PA treatment at 3 neurological departments in Wrocław.

Material and methods. The study were included 20 patients with acute ischemic stroke treated with rt-PA at 3 neurological departments in Wrocław between 2004 and 2007. Thrombolytic therapy used according the POLKARD protocol. We assessed the rate of rt-PA treatment for ischemic stroke, time from stroke onset to treatment, severity of neurological deficit during the first 24 hours and rt-PA treatment complication.

Results. 1.4% of all patients with acute ischemic stroke were treated with rt-PA. The mean time from stroke onset to treatment was 2 hours and 28 minutes. Parenchymal hemorrhage occurred in 5% of patients. 4 patients (20%) experienced an early clinical deterioration following an initial improvement. Assessment after 1 month revealed that 15% of patient died and 65% of patients had good or moderate outcome (0–3 score in modified Rankin Scale).

Conclusions. Thrombolytic therapy outcomes and rate of hemorrhagic complications in our study were similar to randomised trials and another retrospective studies. The present study demonstrate a small number of patients that receive rt-PA, a low risk of hemorrhage complication and high rate an early clinical deterioration following an initial improvement probably associated with early arterial reocclusion.

Key words: ischemic stroke, thrombolytic therapy

Adres do korespondencji:

Lek. Konstanty Gurański
Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław
tel.: 0 71 734 31 71
e-mail: kguransk@interia.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 5 listopada 2007 r.
Zaakceptowano do druku: 12 listopada 2007 r.

Wstęp

Wyniki badania *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS), które opublikowano w 1995 roku, przyczyniły się do zarejestrowania tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombinant plasminogen activator*) w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu [1]. Od 1996 roku lek ten jest stosowany w Stanach Zjednoczonych, a od 2002 roku — w krajach Unii Europejskiej. Do częstych powikłań leczenia trombolitycznego należy ukrwotoczenie zawału, które tylko u niewielkiego odsetka chorych ma charakter objawowy (u 6,4% w badaniu NINDS). Po zastosowaniu rt-PA w leczeniu udaru mózgu w trakcie rutynowej praktyki szpitalnej spodziewano się znacznie większej liczby powikłań krwotocznych, wynikającej z braku odpowiedniego doświadczenia. Rezultaty jednego z wcześniejszych badań potwierdziły te obawy. W grupie 17 chorych leczonych za pomocą rt-PA w 29 szpitalach miasta Cleveland odsetek objawowego ukrwotoczenia zawału wynosił 15,7% [2]. W kolejnych retrospektywnych badaniach, obejmujących kilkunastotysięczne grupy chorych, nie potwierdzono wcześniejszych doniesień; odsetek objawowych powikłań krwotocznych był nawet mniejszy niż w badaniu NINDS i mieścił się w granicach 2–5% [3–6]. Niestety, zaledwie kilka procent chorych z udarem niedokrwiennym mózgu kwalifikuje się do leczenia trombolitycznego [2, 6–10]. Wynika to przede wszystkim z bardzo wąskiego okna terapeutycznego, rzadziej — z przeciwwskazań medycznych lub braku zgody chorego na terapię. Poważnymi przeszkodami mogą być również obawa lekarzy przed potencjalnymi powikłaniami trombolizy lub brak wiary w jej skuteczność.

W 2003 roku leczenie udaru niedokrwiennego mózgu za pomocą rt-PA zarejestrowano w Polsce w ramach programu monitorującego POLKARD. Od 2004 roku leczenie trombolityczne stosuje się rutynowo na 3 oddziałach neurologicznych we Wrocławiu u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu spełniających odpowiednie kryteria.

Celem pracy była retrospektywna analiza przebiegu leczenia udaru niedokrwiennego mózgu za pomocą rt-PA u chorych leczonych na oddziałach neurologicznych na terenie Wrocławia, ze szczególnym uwzględnieniem bezpieczeństwa terapii oraz rokowania, a także porównanie uzyskanych danych z wynikami badań randomizowanych oraz doświadczeniami z innych ośrodków.

Materiał i metody

Analiza retrospektywna dotyczyła 20 chorych z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych za

pomocą rt-PA na 3 oddziałach neurologicznych we Wrocławiu w latach 2004–2007: w Klinice Neurologii Akademii Medycznej (9 chorych), na Oddziale Neurologicznym Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka (6 chorych) i na Klinicznym Oddziale Neurologicznym z Pododdziałem Leczenia Udarów 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego (5 chorych). Kwalifikowanie chorych do trombolizy, dawkowanie leku (preparat Actylise firmy Boehringer-Ingelheim) oraz monitorowanie przebiegu leczenia trombolitycznego prowadzono zgodnie z protokołem obowiązującym w ramach programu POLKARD. Każdego pacjenta poddano badaniu głowy metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) przed podaniem Actylise oraz po 24 godzinach. Ponadto pilnie wykonywano badanie CT głowy w przypadku każdego istotnego nasilenia deficytu neurologicznego. Za istotne klinicznie nasilenie takiego deficytu uznawano zmianę w skali *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) o co najmniej 4 punkty. W analizie uwzględniono wiek chorych, płeć, czynniki ryzyka udaru, odsetek osób kwalifikujących się do trombolizy, czas od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia, odsetek powikłań krwotocznych, dynamikę stanu neurologicznego w pierwszej dobie leczenia oraz stopień sprawności chorych po upływie miesiąca od wystąpienia udaru. Stopień sprawności chorych oceniano za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina.

Wyniki

W okresie od 2004 do 2007 roku leczenie trombolityczne przeprowadzono u 20 chorych, co stanowiło 1,4% w grupie pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. W gronie leczonych przeważali mężczyźni (70%); średni wiek chorych wynosił 54,5 roku (zakres 20–79 lat). Wśród naczyniowych czynników ryzyka (tab. I) dominowały czynniki ryzyka udaru zakrzepowego. Średni czas od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia wynosił 2 godziny 28 minut (zakres 2–3 h). Stopień deficytu neurologicznego oceniany za pomocą skali NIHSS przed podaniem Actylise wynosił 13 punktów (zakres 6–20 pkt.). Wyniki badań CT głowy przedstawiono w tabeli II. W pierwszej dobie leczenia jeden pacjent zmarł (5%); stan neurologiczny 7 chorych (35%) nie uległ zmianie; stan 6 osób (30%) istotnie się poprawił w trakcie podawania Actylise; stan 2 chorych (10%) uległ wyraźnemu polepszeniu kilka godzin po podaniu leku, a stan 4 pacjentów (20%) uległ istotnej poprawie w trakcie podawania leku z następowym pogorszeniem w ciągu kolejnych 7 godzin. W ostatniej grupie chorych u jednego z nich w kontrolnym badaniu CT głowy uwidoczniono ma-

Tabela I. Dane demograficzne i kliniczne chorych leczonych za pomocą rt-PA

Table I. Demographic and clinical characteristics of patients treated with rt-PA

Chorzy leczeni za pomocą rt-PA (n = 20) Patients treated with rt-PA (n = 20)	
Średni wiek (lata) Mean age (years)	54,5
Płeć żeńska (%) Women (%)	30
Naczyniowe czynniki ryzyka (%) Vascular risk factors (%)	
Nadciśnienie tętnicze Arterial hypertension	40
Migotanie przedsionków Atrial fibrillation	10
Cukrzyca Diabetes mellitus	5
Hiperlipidemia Hyperlipidaemia	20
Przebyty zawał serca Previous myocardial infarction	5

rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu

Tabela II. Wynik badania głowy metodą tomografii komputerowej (CT, computed tomography) przed leczeniem trombolitycznym (CT1) i po nim (CT2)

Table II. CT scan before (CT1) and after rt-PA treatment (CT2)

	%
CT1 (n = 20) CT1 (n = 20)	
Wczesne zmiany niedokrwienne Early ischemic changes	40
Przebyty zawał mózgu Previous brain infarction	5
Leukoarajoza Leukoarajosis	5
Obraz prawidłowy Normal	50
CT2 (n = 19) CT2 (n = 19)	
Zawał w zakresie unaczynienia MCA bez cech ukrwotocznienia MCA territory infarction without haemorrhagic changes	63
Zawał w zakresie unaczynienia MCA z cechami ukrwotocznienia MCA territory infarction with haemorrhagic changes	5
Obraz prawidłowy Normal	32

MCA (middle cerebral artery) — tętnica środkowa mózgu

sywne ukrwotocznienie zawału o charakterze krwaka. U 2 chorych w pierwszej dobie leczenia obserwowano przemijające, nieistotne klinicznie krwawienie z dziąseł. Po 24 godzinach stan chorych poprawił się średnio o 4 punkty w skali NIHSS. W kontrolnym badaniu CT głowy wykonanym po 24 godzinach od początku udaru uwidoczono cechy zawału w zakresie unaczynienia tętnicy środkowej mózgu (MCA, middle cerebral artery) u 13 chorych (63%), w tym u jednego pacjenta z cechami ukrwotocznienia (tab. II). U pozostałych nie stwierdzono cech świeżego zawału. Po upływie miesiąca 3 chorych (15%) zmarło; u 4 pacjentów utrzymywał się głęboki deficyt neurologiczny (4–5 pkt. w skali Rankina); u 6 chorych (30%) stwierdzono niewielką lub umiarkowaną niesprawność (2–3 pkt. w skali Rankina); u pozostałych 7 chorych (35%) uzyskano powrót do pełnej sprawności (0–1 pkt. w skali Rankina).

Dyskusja

Z uwagi na bardzo wąskie okno terapeutyczne tylko niewielki odsetek chorych z udarem niedokrwiennym mózgu ma szansę skorzystać z leczenia trombolitycznego. W badaniu autorów odsetek ten wynosił 1,4% i był jednym z najniższych w porównaniu z wynikami dotychczasowych analiz retrospektywnych, w których wartości te wahały się między 1,6% a 15% (tab. III). Tak duża rozbieżność odsetka osób kwalifikujących się do trombolizy w różnych ośrodkach leczenia udaru mózgu wynika z wielu czynników, obejmujących między innymi organizację doraźnej pomocy medycznej oraz stopień edukacji społeczeństwa, które istotnie wpływają na czas przybycia chorego do szpitala. Kolejnym ważnym czynnikiem ograniczającym leczenie trombolityczne jest brak przekonania lekarzy o skuteczności tego rodzaju terapii oraz obawa przed powikłaniami krwotocznymi. W analizie przeprowadzonej przez Reed i wsp. [8] w 35% szpitali Stanów Zjednoczonych żaden z chorych nie był poddany leczeniu trombolitycznemu mimo spełnienia odpowiednich kryteriów.

Czas od zachorowania do włączenia terapii w grupie chorych analizowanych przez autorów wynosił średnio 2 godziny i 28 minut. Żaden z chorych nie otrzymał rt-PA przed upływem 2 godzin od początku udaru.

W badanej grupie pacjentów zdecydowanie przeważali mężczyźni (70%). Wyniki innych badań, w których analizowano znaczenie czynników demograficznych, również sugerują, że płeć może wpływać na czas przybycia chorego do szpitala; większość badań przemawia także na korzyść płci męskiej [1, 4, 7]. Średni wiek chorych (54,5 roku) był znacząco niższy w porównaniu z wiekiem

Tabela III. Porównanie odsetka chorych leczonych za pomocą rt-PA w różnych badaniach

Table III. Proportion of rt-PA treatment among studies

Badanie Study	Chorzy leczeni za pomocą rt-PA (%) Patients treated with rt-PA (%)
Katzan [2]	1,8
Koennecke [7]	14,9
Reed [8]	1,6
Heuschmann [9]	3,0
Kobayashi [6]	8,7
Grotta [10]	15
Badanie autorów Present study	1,4

rt-PA (*recombinant tissue plasminogen activator*) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu

pacjentów obserwowanych w innych badaniach (68–75 lat) [2, 7–10], co mogłoby sprzyjać lepszemu rokowaniu u chorych.

Stopień deficytu neurologicznego ma istotny wpływ na przebieg leczenia trombolitycznego, ryzyko powikłań krwotocznych oraz rokowanie. W badanej przez autorów niniejszej pracy grupie chorych średnia punktów w skali NIHSS wynosiła 13 i była porównywalna ze stopniem nasilenia deficytu neurologicznego w innych badaniach [7, 10].

U 10 chorych (50%) w trakcie podawania rt-PA nastąpiła istotna poprawa stanu klinicznego. U 4 chorych polepszenie to nie było trwałe i w ciągu pierwszych 7 godzin od zakończenia wlewu rt-PA ich stan pogorszył się. U jednego z nich kontrolne badanie CT głowy wykazało ukrwotoczenie zawału o charakterze masywnego krwiaka, które mogło być przyczyną pogorszenia; u pozostałych pacjentów badanie CT nie uwidocznilo powikłań krwo-

tocznych. Zaobserwowano, że istotna poprawa stanu klinicznego z następowym pogorszeniem w ciągu pierwszych kilku godzin dotyczy około 13% chorych leczonych trombolizą [11]. W większości przypadków (ok. 3/4) za takie pogorszenie odpowiada wczesna reokluza [12–14]. W badaniach z zastosowaniem przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (TCD, *transcranial Doppler*), podczas której monitoruje się przepływ krwi w tętnicach wewnątrzczaszkowych, stwierdzono, że wczesna reokluza występuje u około 20–34% chorych [12, 13]. Reokluza istotnie pogarsza wyniki leczenia trombolitycznego, zwiększając ryzyko zgonu oraz ciężkiej niesprawności [13]. Dane te sugerują, że pogorszenie stanu klinicznego 3 pacjentów uczestniczących w badaniu autorów, u których w kontrolnym badaniu CT głowy nie stwierdzono zmian krwotocznych, najprawdopodobniej było wynikiem reokluzy.

Objawowe ukrwotoczenie zawału stwierdzono u jednego pacjenta (5%). Jego stan uległ istotnemu pogorszeniu kilka godzin po zakończeniu wlewu rt-PA; w badaniu CT uwidoczniono masywny krwiak w obszarze strefy zawałowej. Częstość ukrwotoczenia zawału w przedstawionym badaniu była podobna do zanotowanej w badaniu NINDS (6,4%) oraz w innych badaniach retrospektywnych (zakres 0–7%) (tab. IV). Tylko w jednym badaniu retrospektywnym wykazano znacznie większy odsetek powikłań krwotocznych (15,7%), co prawdopodobnie było następstwem nieprzestrzegania protokołu leczenia (u 50% chorych) [2]. U żadnego z chorych analizowanych przez autorów nie stwierdzono odchyśleń od obowiązującego protokołu. Poza przemijającym, nieistotnym klinicznie krwawieniem z dziąseł u 2 osób, nie obserwowano innych powikłań krwotocznych, które w innych badaniach również występowały bardzo rzadko.

Stopień niesprawności oraz odsetek zgonów oceniano po miesiącu od wystąpienia udaru mózgu. Wyniki autorów okazały się porównywalne z wyni-

Tabela IV. Porównanie odsetka objawowego ukrwotoczenia zawału oraz zgonów w grupie chorych leczonych rt-PA w różnych badaniach

Table IV. Proportion of symptomatic intracerebral haemorrhage and death after rt-PA treatment among studies

Badanie Study	Objawowe ukrwotoczenie zawału (%) Symptomatic intracerebral haemorrhage (%)	Zgon (%) Death (%)
NINDS [1]	6,4	17
Katzan [2]	15,7	15,7
Graham (metaanaliza/meta-analysis) [3]	5,2	13,4
Heuschmann [4]	7,1	10
Wahlgren [5]	1,7	11,3
Kobayashi [6]	0	16,9
Badanie autorów Present study	5	15

rt-PA (*recombinant tissue plasminogen activator*) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu; NINDS — *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

Tabela V. Rokowanie w grupie chorych leczonych za pomocą rt-PA w różnych badaniach

Table V. Outcome of patients treated with rt-PA among studies

Badanie Study	Modyfikowana Skala Rankina Modified Rankin Scale			
	0–1	2–3	4–5	Zgon/Death
NINDS — placebo [1]	26%	25%	27%	21%
NINDS — rt-PA [1]	39%	21%	23%	17%
ECASS (grupa leczona do 3 h) [15] ECASS (3-hour cohort)	40%	21%	11%	28%
Koennecke [7]	40%	32%	13%	15%
Badanie autorów Present study	35%	30%	20%	15%

rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu; NINDS — National Institute of Neurological Disorders and Stroke; ECASS — European Cooperative Acute Stroke Study

kami grupy leczonej w badaniu NINDS oraz wynikami innych badań (u tych chorych rokowanie oceniano po 3 miesiącach) [1, 7, 15]. Odsetek chorych z niewielką oraz umiarkowaną niesprawnością (0–3 pkt. w skali Rankina) we wszystkich przedstawionych w tabeli V badaniach wynosił około 60%, a odsetek zgonów — około 15% (z wyjątkiem badania *European Cooperative Acute Stroke Study* [ECASS], w którym zmarło 28% chorych). Wyniki te były lepsze niż uzyskane w grupie otrzymującej placebo w badaniu NINDS.

Rezultaty badania autorów, jakkolwiek obejmujące niewielką grupę chorych, potwierdzają skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania leczenia trombolitycznego w udarze niedokrwiennym mózgu. Przewodzone obecnie badania kliniczne, mające na celu poszerzenie grupy terapeutycznej (np. możliwość podawania leku do 6 h od początku udaru, z uwzględnieniem osób starszych i wykorzystaniem badań dyfuzyjnych i perfuzyjnych [DWI, *diffusion-weighted imaging*; PWI, *perfusion-weighted imaging*], rezonansu magnetycznego [MRI, *magnetic resonance imaging*], połączenie trombolizy ze skuteczną neuroprotekcją) oraz usprawnienie doraźnej pomocy medycznej pozwolą w przyszłości zwiększyć dostęp do leczenia trombolitycznego oraz uzyskiwać coraz lepsze wyniki terapeutyczne.

Wnioski

1. Bardzo mały odsetek chorych spełnia kryteria kwalifikujące do leczenia trombolitycznego.
2. Reokluzja może być istotnym klinicznie zjawiskiem, pogarszającym skuteczność leczenia trombolitycznego w pierwszej dobie udaru mózgu.
3. Brak wcześniejszego doświadczenia w leczeniu trombolitycznym udaru niedokrwiennego mózgu nie wpływa niekorzystnie na skuteczność oraz bezpieczeństwo tej terapii.

Piśmiennictwo

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N. Eng. J. Med.* 1995, 333, 1582–1587.
2. Katzan I., Furlan A., Lloyd L. i wsp.: Use of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The Cleveland area experience. *JAMA* 2000, 283, 11151–1158.
3. Graham G.: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003, 34, 2847–2850.
4. Heuschmann P., Kolominsky-Rabas P., Roether J. i wsp.: Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 2004, 292, 1831–1838.
5. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. i wsp.: Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observation study. *Lancet* 2007, 369, 275–282.
6. Kobayashi A., Skowrońska M., Litwin T. i wsp.: Lack of experience of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke does not influence the proportion of patients treated. *Emerg. Med. J.* 2007, 24, 96–99.
7. Koennecke H., Hohn R., Leistner S. i wsp.: Intravenous tPA for ischemic stroke team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience. *Stroke* 2001, 32, 1074–1078.
8. Reed S., Cramer S., Blough D. i wsp.: Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke* 2001, 32 (8), 1832–1840.
9. Heuschmann P., Berger K., Misselwitz B. i wsp.: Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and risk of in-hospital mortality: the German Stroke register Study Group. *Stroke* 2003, 34, 1106–1112.
10. Grotta J., Burgin W., El-Mitwally A. i wsp.: Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke. Houston experience 1996 to 2000. *Arch. Neurol.* 2001, 58, 2009–2013.
11. Grotta J., Welh K., Fagan S. i wsp.: Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 2001, 32, 661–668.
12. Rubiera M., Alvarez-Sabin J., Ribo M. i wsp.: Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005, 36, 1452–1456.
13. Alexandrov A., Grotta J.: Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002, 59 (6), 862–867.
14. Qureshi A., Siddiqui A., Kim S. i wsp.: Reocclusion of recanalized arteries during intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR* 2004, 25, 322–328.
15. Steiner T., Bluhmki E., Kaste M. i wsp.: The ECASS 3-hour cohort: secondary analysis of ECASS data by time stratification. *Cerebrovasc. Dis.* 1998, 8, 198–203.