

# Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi

Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke

Mine Hayriye Sorgun, Canan Togay Işıkkay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Trombolitik tedavinin amacı akut iskemik inmede rekanalizasyonu sağlayarak penumbreyi kurtarmaktır. Bu çalışmanın amacı bizim intravenöz trombolitik tedavi uyguladığımız hastalarımızda tedavinin etkinliğini ve komplikasyon oranlarını değerlendirmektir.

**Hastalar ve Yöntem:** Semptomların başlamasından itibaren ilk 4.5 saatte başvuran ve intravenöz trombolitik tedavi alan 32 hastayı retrospektif olarak inceledik. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ulusal Sağlık Enstitüsü Strok Skalası (NIHSS) ve modifiye Rankin Skalası skorları (mRS) değerlendirildi.

**Bulgular:** Tedavi öncesi, tedavi sonrası 24. saatte, 7. günde ve üçüncü aydaki NIHSS ortalamaları sırası ile  $15 \pm 6$  (4-32),  $10 \pm 6$  (0-21),  $8 \pm 6$  (0-19) ve  $8 \pm 7$  (0-30) idi. Tedavi sonrası 24.saatteki ve 3. aydaki mRS ortalaması ise  $4 \pm 1$  (2-5) ve  $3 \pm 2$  (0-5) olarak izlenmiştir. NIHSS karşılaştırıldığında tedavi alan grupta anlamlı düzelme tespit edildi ( $p=0.001$ ). Tedavi sonrası 5 (%15.6) hastada intrakraniyal kanama tespit edildi. Yalnızca bir (%3.1) hastada ölümcül kanama oldu.

**Yorum:** İlk 4.5 saatte akut iskemik inme ile başvuran uygun hastalarda intravenöz trombolitik tedavi uygulaması kolay ve etkili bir yöntemdir. İnme bir halk sağlığı sorunudur ve bu tedavi ile bağımsız olarak yaşamını sürdüren hasta sayısını arttırabiliriz.

**Anahtar Sözcükler:** *İskemik inme, intravenöz trombolitik tedavi, NIHSS, mRS*

**Objective:** The aim of thrombolytic treatment is to save penumbra by recanalization in acute ischemic stroke. The aim of this study was to review the efficacy and complications of intravenous thrombolytic treatment in our patients with acute ischemic stroke.

**Materials and Methods:** We retrospectively evaluated the clinical data of 32 patients with ischemic stroke who received intravenous thrombolytic treatment within 4.5 hours. The neurological deficits were graded using The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin scale (mRS) before and after the treatment.

**Results:** The mean scores of NIHSS before the treatment and 24 hours, 7 days and 3 months after the treatment were  $15 \pm 6$  (4-32),  $10 \pm 6$  (0-21),  $8 \pm 6$  (0-19) and  $8 \pm 7$  (0-30), respectively. The mean scores of mRS 24 hours and 3 months after the treatment were  $4 \pm 1$  (2-5) and  $3 \pm 2$  (0-5), respectively. NIHSS scores showed significant recovery after treatment ( $p=0.001$ ). Five patients (15.6%) had intracranial hemorrhage, but only one patient (3.1%) had fatal hemorrhage.

**Conclusions:** Intravenous thrombolytic therapy is a reliable and feasible treatment in selected patients who have acute ischemic stroke in the last 4.5 hours. Stroke is a public health concern and this treatment increases the number of independent patients.

**Key Words:** *Ischemic stroke, intravenous thrombolytic therapy, NIHSS, mRS*

Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 600.000 akut iskemik inme olgusu gelişmektedir (1). İnme, tüm dünyada bazı kaynaklara göre ikinci bazı kaynaklara göre de üçüncü sıklıkta gelen ölüm ve pek çok ülkede erişkinlerdeki ilk sırada gelen özürllülük nedenidir (1,2).

Beyindeki kan akımının 10 ml/100mg/dakika altında olduğu dokularda hücre nekrozu gelişir. Çevre dokuda ise 10-20 ml/100mg/dakika arasında akımın olduğu ve elektriksel

aktivitenin durduğu ama kalıcı doku hasarının henüz gelişmediği penumbra adı verilen alan bulunmaktadır (3). Trombolitik tedavinin amacı ise akut iskemik inmede reperfüzyonu sağlayarak penumbreyi kurtarmaktır (3).

Akut iskemik inmede ilk 4.5 saatte verilen rekombinant doku plazminojen aktivatörünün (rt-PA) yararı plasebo kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir (4-7). İlk yapılan çalışmalarda ilk 3 saatte intravenöz trombolitik tedavi uy-

Geliş Tarihi: 04.04.2012 • Kabul Tarihi: 14.06.2013  
İletişim

Uzman Dr. Mine Hayriye Sorgun  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi  
Nöroloji AD 11. Kat, Samanpazarı/Ankara  
GSM: 0 (543) 890 09 34  
E-posta: drmsorgun79@yahoo.com.tr

gulanan hastalarda üç ayın sonunda bağımsız yaşayan hastaların sayısının tedavi uygulanmayan gruba göre anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (4-6). Ardından, The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) 3 çalışmasındaki veriler 3-4.5 saatler arasında verilen intravenöz trombolitik tedavinin, yararı azalmakla beraber hala etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir (7). Bu çalışmanın ardından Amerikan Heart Association (AHA) 2010 kılavuzunda intravenöz trombolitik tedavinin verilme süresi ilk 4.5 saat olarak önerilmiştir (8).

İlaç 1996'da Amerika'da, akut iskemik inmede kullanımı için The Food and Drug Administration (FDA) onayı alarak ruhsatlandırılmıştır (9). Avrupa ülkelerinde ise ilacın ruhsatlandırılması 2001 yılında olmuştur (10). Ülkemizde ise 2006'da ilk 3 saatte başvuran akut inmeli hastalarda kullanımı için Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlanmıştır.

Biz de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nde 2007 yılından beri ilk 3 saatte ve 2010 sonrasında ise ilk 4.5 saatte akut iskemik inme ile başvuran hastalarda, hasta veya hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alarak intravenöz trombolitik tedaviyi uyguluyoruz.

Bu çalışmada ilk 4.5 saatte başvuran ve intravenöz trombolitik tedavi uygulanan hastalarımızı retrospektif olarak değerlendirdik. Hastalarımızdaki tedavi etkinliğini ve kanama komplikasyon oranlarını diğer merkezlerin sonuçlarıyla karşılaştırdık.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Haziran 2007–Mart 2012 tarihleri arasında kliniğimizde akut iskemik inme tanısı ile intravenöz trombolitik tedavi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Semptomların başlamasından itibaren ilk 4.5 saatte başvuran ve tedavi almayı kabul eden toplam 32 hasta bulunmaktadır.

Hastaların nörolojik kayıpları, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü Strok Skalasına (NIHSS) ve özürsüzlük durumları modifiye Rankin skalasına (mRS) göre ölçülmüştür

(11). İntraserebral hematoma öyküsü varsa, subaraknoid kanama düşündürülen bulgular var ise, inmenin başlangıç zamanı belli değil ise, hızla düzelen nörolojik bulgular var ise, NIHSS skoru 4'ün altında ve 25'in üzerindeyse, tedaviye rağmen sistolik kan basıncı 185 mmHg veya diastolik kan basıncı 110 mmHg'nın üstünde ise, son 3 ay içinde inme veya ağır kafa travması öyküsü varsa, son 14 gün içinde major cerrahi girişim, son 21 günde gastrointestinal veya genitouriner sistem kanaması, son 7 gün içinde erişilemez yerde vasküler girişim varsa, kan şekeri 400 mg/dl'den fazla veya 50 mg/dl'den düşük ise, trombosit sayısı 100.000/mm<sup>3</sup>'den azsa, INR 1.3'den yüksekse, aPTT değeri normalin 1.5 katı üstünde ise ve çekilen acil bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) kanama veya kitle etkisi var ise hastalara intravenöz trombolitik tedavi uygulanmamıştır. Başlangıç saati belli olan, NIHSS'a göre ölçülebilir defisiti olan ve BBT'sinde kanama olmayan hastalara, hasta veya hasta yakından bilgilendirilmiş olur formu onayı alındıktan sonra intravenöz trombolitik tedavi 0.9mg/kg dozunda uygulanmıştır. Tedavinin %10'u bolus olarak ve sonra geri kalan kısmı bir saat içinde infüzyon şeklinde verilmiştir. Bu tedavinin dozları, tedaviye alınma ve dışlanma kriterleri NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group), ECASS I-II (The European Cooperative Acute Stroke Study), ATLANTIS A-B (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) ve STARS (The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke Study) çalışmalarına göre düzenlenmiştir (4,7,12-14). Tedavi öncesinde hastaların tam kan, INR ve kan glukozu değerlerine bakılmıştır. Nazogastrik tüp ve gerekli ise idrar sondası tedavi başlanmadan önce veya tedavinin bitiminden 24 saat sonra hastalara takılmıştır. Tedavi sonrasında ilk 2 saat 15 dakikada bir, sonraki ilk 6 saat yarım saatte bir, ardından 24. saate kadar saatte bir kan basıncı ölçülmüştür. Hastaların kliniği kötüleşince (baş ağrısı, bilinç

bozukluğu, nörolojik bulgularda kötüleşme veya kan basıncında ani yükselme gibi durumlar) hemen ya da her şey yolunda giderse 24. saatte kontrol BBT'leri çekilmiştir.

Hastaların inme geçirdikleri tarih, kronik hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçları, semptom başlangıç zamanı, hastaneye başvuru zamanı ve tedavi başlama zamanı, tedavi öncesi, tedavi sonrası 24. saatte, 7. günde ve 3. aydaki NIHSS ve tedavi öncesi, 24. saatteki ve 3. aydaki mRS, tedavi öncesi ve 24 saat sonra çekilen BBT sonuçları kaydedilmiştir. Eğer hastalara tedavi öncesi difüzyon Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) yapıldı ise bu bilgiler de kaydedilmiştir.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada grup oranlarının karşılaştırılmasında "Chi-Square", ortalamaların karşılaştırılmasında "Paired-Samples t testi" kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 versiyonu kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 32 akut iskemik inme hastası alınmıştır. Hastaların 15'i kadın (%46.9), 17'si (%53.1) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 68±9 (52-87) idi. Hastaların semptom başlangıcından hastaneye başvurmaları arasında geçen ortalama süre, semptom başlangıcından tedavi başlanana kadar geçen ortalama süre ve hastaneye başvurusundan tedavi başlanana kadar geçen ortalama süre sırası ile 70±35 (0-165) dk, 155±33 (90-110) dk ve 85±37 (15-165) idi (Tablo 1).

**Tablo 1.** İnme hastalarının demografik özellikleri

	İnme n=32 hasta
Yaş, yıl, Ortalama±SD	68±9
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	15(46.9)
Erkek	17(53.1)
Semptom-kapı zamanı n, dk, Ortalama±SD (Min-Max)	70±35 (0-165)
Semptom-tedavi zamanı n, dk, Ortalama±SD (Min-Max)	155±33 (90-110)
Kapı-tedavi zamanı n, dk, Ortalama±SD (Min-Max)	85±37 (15-165)

SD; Standart Deviasyon

Beş hastada protokol ihlali yapılmıştır. Birinde kılavuzda önerilen NIHSS skorundan daha yüksek skoru olan bir hastaya tedavi verilmiştir. Diğer iki hastada daha sonradan malignite olduğu öğrenilmiştir. Bir hastada serviks kanseri nedeni ile vajinal kanama olduğu tedavi verilirken öğrenilmiştir ve tedavi 40. dakikada kesilmiştir. Bir hastada ise sonrasında intra-arteriyel rt-PA verilmesi planlandığı için intravenöz rt-PA 0.6mg/kg'dan 40 dakika uygulanmıştır.

Tablo 2'de intravenöz trombolitik tedavi öncesi ve sonrası NIHSS ve mRS sonuçları verilmiştir. Tedavi öncesi, tedavi sonrası 24. saatte, 7. günde ve 3. aydaki NIHSS ortalamaları sırası ile  $15 \pm 6$  (4-32),  $10 \pm 6$  (0-21),  $8 \pm 6$  (0-19) ve  $8 \pm 7$  (0-30) idi. Semptomlar başlamadan önceki mRS ortalaması  $0 \pm 0$  (0-1) idi. Tedavi sonrası 24. saatteki ve 3. aydaki mRS ortalaması ise  $4 \pm 1$  (2-5) ve  $3 \pm 2$  (0-5) olarak bulunmuştur.

**Tablo 2.** İnme hastalarının intravenöz trombolitik tedavi öncesi ve sonrası NIHSS ve mRS sonuçları

	İnme n=32 hasta
NIHSS	
n, dk, Ortalama $\pm$ SD, (Min-Max)	
Tedavi öncesi	$15 \pm 6$ (4-32)
Tedavi sonrası	
24.saat	$10 \pm 6$ (0-21)
7.gün	$8 \pm 6$ (0-19)
3. ay	$8 \pm 7$ (0-30)
Premorbid mRS	
n, dk, Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	$0 \pm 0$ (0-1)
mRS	
n, dk, Ortalama $\pm$ SD (Min-Max)	
24.saat	$4 \pm 1$ (2-5)
3. ay	$3 \pm 2$ (0-5)

SD; Standart Deviasyon

Hastaların tedavi öncesindeki ve 24. saatteki NIHSS skorları karşılaştırıldığında tedavi alan grupta anlamlı düzelme tespit edildi ( $p=0.001$ ).

Hastalarımızın 7 (%21.9)'sine ilk 120 dakikada, 22 (%68.8)'sine 120 ile 180 dakikalar arasında ve 3 (%9.9)'üne

180 ile 270 dakikalar arasında tedavi verilmiştir. İlk 180 dakikada tedavi verilen hastalarda 24. saatteki NIHSS skorundaki düzelme, 180-270 dakika arasında tedavi verilen hastalara göre anlamlı olarak fazladır ( $p=0,015$ ).

Yirmi dört hastanın 3. aydaki mRS'larına ulaşıldı. İncelendiğinde 0 olan 2, 1 olan 4, 2 olan 4, 3 olan 2, 4 olan 2, 5 olan 4 ve 6 olan 6 hasta vardı. Yani bağımsızlığını sürdürebilen 10 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların 9'una 120 ile 180 dakikalar arasında tedavi verilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. Aydaki mRS

3. aydaki mRS	Tedavi öncesi mRS, n(%)				
	2	3	4	5	Toplam
0	0(0)	1(50)	0(0)	1(50)	2
1	0(0)	0(0)	2(50)	2(50)	4
2	0(0)	1(25)	1(25)	2(50)	4
3	0(0)	0(0)	1(50)	1(50)	2
4	0(0)	0(0)	0(0)	2(100)	2
5	0(0)	0(0)	0(0)	4(100)	4
6	1(16.7)	0(0)	1(16.7)	4(66.7)	6

mRS: modifiye Rankin skalası

Hastaların hepsinin tedavi öncesinde acil BBT'leri çekilmiştir. Sadece 3 hastanın BBT sonrası difüzyon MRG'si bulunmaktadır. Hastaların hepsinin 24 saat sonraki beyin BT'leri vardır.

Tedavi sonrası 5 (%15.6) hastada intrakraniyal kanama tespit edilmiştir. Yalnızca 1 (%3.1) hastada ölümcül kanama olmuştur. Diğer 4 hastada ise asemptomatik intrakraniyal kanama olmuştur ve 24. saatteki kontrol BBT'sinde tespit edilmiştir.

Bu hastalardan 6'sı takipte kaybedilmiştir. Bir tanesi trombolitik tedavi sonrası gelişen ölümcül kanama ile olurken; diğer 5 hasta kardiyak ya da pulmoner komplikasyonlar nedeni ile ölmüştür.

## TARTIŞMA

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA çalışmasında, ilk 3 saatte başvuran

akut iskemik inmeli hastalara trombolitik tedavi uygulanmış ve çalışmanın sonuçları 1995 yılında açıklanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre 90 gün sonunda bağımsız yaşayan hasta oranı tedavi almayan gruba göre %30 fazla idi. Tedavi grubunda ölüm ve ağır özürülükte mutlak risk azalması %12 idi. Semptomatik intrakraniyal kanama oranı tedavi alan grupta %6 tespit edilmiştir. Üç ay sonundaki mortalite oranları her iki grupta aynıdır (4).

Cochrane inme grubu tarafından 2004 yılında bu konuda varolan randomize çalışmaların meta analiz sonuçları yayınlanmıştır (5). Bu meta analiz, intravenöz trombolitik uygulanan 10 çalışmadan elde edilen 1641 hastanın sonuçları ile yapılmıştır. Bu meta analizdeki en önemli sorun çalışmaların farklı ajanlarla ve farklı dozlarla yapılmış olmasıdır. Buna rağmen yapılan analizde, ölen hasta sayısı erken dönemde tedavi alan grupta fazla iken; 3-6 ay sonunda tedavi alan grupta ölen ve bağımlı yaşayan hasta sayısı daha düşüktür. İntrakraniyal kanama ise %8.6 olarak bildirilmiştir (5). Başka çalışmalarda da belirtilen trombolitik tedavinin ne kadar erken uygulanırsa sonuçlarının da o kadar iyi olacağı ve komplikasyon oranının da o kadar düşük olacağı bu analizde de vurgulanmıştır (5,15).

Avrupa'da ise çok merkezli ortak bir veri bankası (SITS-ISTR: Safe Implementation of Thrombolysis-International Stroke Thrombolysis Registry) oluşturulmuştur ve bu veriler belli bir komisyon (SITS-MOST: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study) tarafından denetlenmiştir. Bu çalışmaya 2002-2006 yılları arasında 14 ülkeden 285 merkez katılmıştır ve 6483 hasta incelenmiştir. Semptomatik intrakraniyal kanama, ölüm ve bağımsızlık parametreleri karşılaştırılmıştır. Semptomatik intrakraniyal kanama %8.5, 3. aydaki mortalite oranı %15.5 ve 3. aydaki bağımsızlık (mRS 0-2) %50.4 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda akut iskemik inme ile ilk 3 saatte başvuran hastalarda alteplaz kullanımının güvenli ve etkili olduğu belirtilmiştir(6).

Aynı veri bankasına 3-4.5 saat arasında başvuran hastalar da kaydedilmiştir ve ECASS 3 çalışmasında randomize edilmiştir. Üç ay sonundaki tama yakın düzelme (mRS 0-1) ECASS 3 çalışmasının primer hedefi idi. Çalışmaya 821 hasta alınmıştır. Üç ay sonundaki düzelme plasebo grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0.04$ , OR;1.34). Semptomatik intrakraniyal kanama, tedavi alan grupta daha fazla olmasına karşın; ölüm ve ciddi yan etkiler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu çalışmanın sonuçları, 3-4.5 saatler arasında verilen intravenöz trombolitik tedavinin, yararı azalmakla beraber hala etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir (7). Bu çalışmanın açıklanmasından sonra AHA'nın 2010 yılında yayınlanan

kılavuzunda intravenöz trombolitik tedavinin verilme süresi ilk 4.5 saat olarak önerilmiştir (8).

Biz 2007-2012 yılları arasında 32 hastaya ilk 4.5 saat içinde intravenöz rt-PA uyguladık. Çalışma sonuçları ile uyumlu olarak tedavi sonrası NIHSS'lerinde anlamlı düzelme tespit ettik. Bizim hastalarımızda da diğer çalışmalar ile uyumlu olarak tedavi ne kadar erken verilirse o kadar etkili olmuştur. Beş (%15.6) hastada intrakraniyal kanama gelişti ve bu olgulardan yalnızca birinde (%3.1) ölümcül kanama oldu. Semptomatik kanama sonucumuz diğer çalışmalardan daha iyiydi. Üçüncü ayın sonunda mRS'u 0-2 olan yani bağımsız hayatını sürdürebilen 10 hastamız vardı.

Sonuç olarak; ilk 4.5 saatte akut inme ile başvuran uygun hastalarda intravenöz trombolitik tedavi uygulaması güvenilir bir yöntemdir. Burada en önemli sorun tedavi verilme zamanının kısıtlı olmasıdır. Bu yüzden hastanın acil servise başvurduğu andan itibaren multidisipliner bir yaklaşımla mümkün olan en hızlı şekilde değerlendirilmesi ve tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Bu nedenle hastanın evinden trombolitik tedavi verilen zamana kadar geçen sürede görev alan tüm sağlık ekibine eğitim verilmelidir. Bu şekilde uygun zaman aralığında başvuran hastalara bu tedavi uygulanabilir. İnme bir halk sağlığı sorunudur ve bu tedavi ile bağımsız olarak yaşamını sürdüren hasta sayısını arttırabileceğimiz için değerlidir.

## KAYNAKLAR

- Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology 7th ed. Mc Graw-Hill; 2009.
- Silverman IE, Rymer MM. An Atlas of Investigation and Treatment Ischemic Stroke. 1st ed. Clinical Publishing; 2009.
- Caplan LR. Caplan's Stroke: A Clinical Approach. 4th ed. Elsevier; 2009.
- The National Institute of Neurological Disorders rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995; 333: 1581-1587.
- Wardlaw J, Berge E, del Zoppo G, and Yamaguchi T. Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2004; 35: 2914-2915.
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A; SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet. 2007; 369(9558): 275-282.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008; 359:1317-1329.
- Andrew D. Michaels, MD, MAS, FAHA, Chair; Sarah A. Spinler, PharmD, FAHA; Barbara Leeper, RN, MN, FAHA; E. Magnus Ohman, MD, FAHA; Karen P. Alexander, MD; L. Kristin Newby, MD, MHS; Hakan Ay, MD; W. Brian Gibler, MD, FAHA; on behalf of the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative, and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; and Stroke Council. Medication Errors in Acute Cardiovascular and Stroke Patients ;A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2010, 121:1664-1682.
- Food and Drug Administration. Product approval information: licensing action:alteplase (Activase). June 18, 1996.
- European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Summary information on a referral opinion following an arbitration pursuant to article 29 of directive 2001//83/EC, for Actilyse.
- 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;333:1581-7.
- Dávalos A, Toni D, Iweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I. Stroke. 1999 Dec;30(12):2631-6.
- Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: A randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA 1999;282:2019-26.
- Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. JAMA 2000;283:1145-50.
- Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: Does it work? Stroke 1992;23:1826-39.