

Tromboliza – naša iskustva u svjetlu novih smjernica

V. Matijević, Z. Poljaković, V. Djaković, D. Alvir

SAŽETAK – Otkako je u rujnu 2004. g. Ministarstvo zdravstva odobrilo rt-PA (rekombinantni aktivator tkivnog plazminogena) za liječenje akutnog infarkta mozga, u samo tri medicinske ustanove u Hrvatskoj (KBC Zagreb, KBC Sestre milosrdnice, KBC Rijeka) započelo se primjenjivati taj lijek. U našoj je bolnici u razdoblju od svibnja 2006. do kraja svibnja 2008. godine s rt-PA liječeno ukupno 66 bolesnika, dok je tek u drugom dijelu 2008. godine započela rutinska upotreba tog lijeka. Ograničenost primjene rt-PA u prvom je redu određena kratkim terapijskim prozorom (3 sata od nastanka simptoma do početka primjene lijeka), strogo definiranim kriterijima primjene lijeka, skromnom općom informiranošću liječnika - kako primarne medicine tako i hitne pomoći, te strahom od komplikacija krvarenja povezanih s primjenom lijeka. Intenzivnija primjena rt-PA započela je tek u drugoj polovici 2008. godine zahvaljujući kontinuiranim informiranjem kako medicinske, tako i opće populacije, edukacijom neurologa iz drugih bolnica, te kasnije, 2009. g. povećanjem terapijskog prozora na 4,5 sati, kao i dobne granice bolesnika iznad 80 godina.

Ključne riječi: tromboliza, povećanje vremenskog prozora i dobi bolesnika, bolesnici izvan smjernica

UVOD

Infarkt mozga je u nas vodeći uzrok smrti i trajnog invaliditeta. Alteplaza (rt-PA) je danas jedina registrirana medicinska terapija za akutni infarkt mozga i odobrena je od većine nacionalnih i međunarodnih udruga za borbu protiv cerebrovaskularnih bolesti (1). Prva registracija seže u 1996. g. kada je odobrena u SAD-u, slijedi Kanada 1999. g., a registracija u Europskoj uniji uslijedila je 2002. g.. Tako, unatoč svjesno povećanom riziku od komplikacije krvarenja - dominantno intracerebralnog - liječenje rt-PA-om povećava udio bolesnika s

oporavkom odnosno boljim ishodom nakon preboljelog infarkta mozga. Kako bi se rizik neželjenih komplikacija sveo na najmanju moguću mjeru, donesene su vrlo stroge preporuke za odabir potencijalnih bolesnika za sistemsko liječenje alteplazom(2).

Naši kriteriji uključivanja lijeka i isključenja iz liječenja prikazani su sl. 1.

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

Ime i prezime bolesnika		Datum
Datum rođenja	Liječnici (mlađi / srednji / stariji)	

Da Kriteriji za uključenje (indikacije):

- 18 ≤ Godine starosti ≤ 70
- Klinički simptomi akutnog infarkta ACM
- Siguran početak simptoma prije ≤ 3 sata
- CT mozga isključuje intrakranijsko krvarenje
- 5 < NIHSS < 25 (u pritviku!)

5 x Da ————— **NE** ————— **STOP!**

↓

Kriteriji za isključenje (kontraindikacije):

- Trombociti < 100 x 10⁹/L
- PV < normale (%)
- Liječenje peroralnim antikoagulansima (ako je INR >1,7)
- Primao heparin u <48h i APTV je > normale
- Anamnestički ICH, tumor mozga, aneurizma, angiom
- GI-krvarenje ili urogenitalno krvarenje prije ≤ 21 dana
- Akutno teško krvarenje ili trauma (fraktura)
- Poznat poremećaj zgrušavanja
- RR unatoč poduzetoj terapiji >185 sist. ili >110 mmHg dijast.
- GUK <2,7 mmol/L ili >22,2 mmol/L
- Moždani infarkt/Srčani infarkt/Trauma glave ≤ 3 mjeseca
- Kod dijabetičara raniji moždani udar u anamnezi
- Bakterijski endokarditis, perikarditis, akutni pankreatitis
- Simptomi koji brzo regrediraju
- Simptomi kao kod SAHa (čak i uz uredan CT mozga!)
- Epileptički napad na početku moždanog infarkta
- Veći operativni zahvat ≤ 2 tjedna
- Porod / Punkcija žile koju nije moguće komprimirati ≤7 dana
- Peptički ulkus ≤ 3 mjeseca
- Varikoziteti jednjaka/ Teška bolest jetre
- Tumorska bolest s povećanim rizikom krvarenja

1 x Da ————— **DA** ————— **STOP!**

↓

√ Početak lize!

*Iznimno ≤ 6 h.:
vidi protokol za Lu. tPA*

*Jedini CT kriterij!
(Oprez kod manifestnih
hipodenziteta koji su >1/3
volumena hemisfere)*

*Kod bolesnika koji nisu
prije uzimali pAK ili
primili heparin može se
započeti s tPA prije
nalaza koagulacijskih
pretraga, no liječenje
se zaustavlja ako je
INR>1,7 ili APTV>n*

*Dosadašnja kronična
upotreba ASK nije aps.
kontraindikacija (oprez kod
akutnog davanja ASK)*

*Oprez kod povišene T,
Oslerovih mrlja, šuma na
srcu!*

*Odluka o početku
trombolize uvijek donosi
specijalist! U slučaju
postojanja kontraindikacije,
postupak za trombolizu se
prekida tek nakon dogovora
sa specijalistom!*

Sl. 1. Protokol sistemske intravenske trombolize kod moždanog infarkta u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb

Na samom početku primjene lijeka preporuke za uključivanje bolesnika bile su između ostalih: dob između 18 i 70 godina, sigurni znaci infarkta srednje moždane arterije koji ne zahvaćaju više od 1/3 teritorija, NIHSS između 5 i 25, uz cijeli niz kriterija za odustajanje od liječenja alteplazom.

Prva tromboliza pri Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb učinjena je u prosincu 2005., a sljedeća nakon nekoliko mjeseci. Razlog oklijevajućeg početka liječenja bila je neorganiziranost hitne medicinske pomoći, neprepoznavanje potrebe žurnosti obrade bolesnika s akutnim moždanim udarom unutar same bolnice zbog čega se gubilo dragocjeno vrijeme. Dopunski razlog bio je i otpor medicinskog osoblja utemeljen na strahu od neželjenih komplikacija, poglavito krvarenja. Unutar početnog 12-mjesečnog razdoblja intenzivnije primjene rt-PA tretiran je ukupno 21 bolesnik prosječne životne dobi 65 godina. U 1 je bolesnika nastupilo intracerebralno krvarenje, od ukupno 4 umrla. U sljedećem 12-mjesečnom razdoblju tretiran je gotovo dvostruki broj bolesnika - 45, što je posljedica bolje organiziranosti kako hitne medicinske pomoći, tako i prihvaćanja akutnog moždanog udara kao medicinskog slučaja visokog prioriteta unutar prijamne službe u bolnici. Ustrajnim informiranjem javnosti opća populacija postala je osjetljivija na taj medicinski problem i ranije tražila pomoć kod pojave tegoba koje upućuju na nastanak infarkta mozga. Prosječna dob tretiranih bolesnika u drugoj godini liječenja ne odstupa značajno od prve i iznosi 66 godina, ali primjećujemo neproporcionalni porast komplikacija intracerebralnih krvarenja (12 slučajeva), što pripisujemo manje strogoj selekciji bolesnika, te trombolizi provedenoj kod bolesnika s težom kliničkom slikom u dolasku. Nije zanemariva ni činjenica da bolesnici s težom kliničkom slikom traže medicinsku pomoć ranije, kao i da je ishod liječenja takvih bolesnika lošiji. Bolesnici u kojih se tijekom bolesti komplicirao intracerebralnim krvarenjem imali su teži neurološki deficit kod prijma (prosječni *National Institutes of Health Stroke Scale* - NIHSS 19) odnosu na ostale (prosječni NIHSS 10). Tijekom početnog dvogodišnjeg praćenja, 7 od ukupno 12 bolesnika umrlo je zbog moždanog krvarenja, dok je smrt ostalih 5 bolesnika bila posljedica malignog hemisfernog edema nastalog između 5 i 10 dana nakon trombolize, koji je također povezan s klinički težim infarkt mozga (3). Uspoređujući naše početne rezultate s onima objavljenima u ispitivanju *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study* (SITS-MOST) (3,4), skupina naših bolesnika bila je približno iste dobi sa značajnom prevalencijom muškaraca. Kod nas se nalazi značajno

veća stopa simptomatskog intracerebralnog krvarenja i smrtnih ishoda kao posljedica ranije navedenih uzroka, ali mogući razlog može biti i vrijednost sistoličkog tlaka koja premašuje preporučenu vrijednost prije primjene rt-PA. U većini slučajeva nije bilo preostalog vremena za sniženje krvnog tlaka poradi ograničenja vremenskog prozora na 3 sata. U prilog te činjenice govore i preliminarni rezultati studija koje su u tijeku a koji ukazuju da su povišene vrijednosti krvnog tlaka iznad 160/90 mm Hg mogući prognostički faktor lošijeg ishoda akutnog moždanog udara (5). Unatoč evidentnom porastu tromboliziranih bolesnika u drugoj godini primjene (do svibnja 2008. g.), stopa liječenih alteplazom manja je od 20% bolesnika s akutnim moždanim udarom, koliko ona iznosi u jedinicama za liječenje moždanog udara s velikim iskustvom.

TROMBOLIZA U SVJETLU NOVIJIH SMJERNICA - PRIKAZI NEKIH NAŠIH BOLESNIKA

Dob (iznad 80 godina)

Unatoč učestalijem infarktu mozga u starije populacije, početni kriteriji za provođenje systemske trombolize bila je dob bolesnika do 70 godina. Studije koje su uspoređivale rezultate primjene rt-PA u bolesnika mlađih i onih iznad 80 godina nisu potvrdile povećani rizik od moždanog krvarenja u starijoj skupini bolesnika (6). Dostupan je izvještaj o uspješno tromboliziranoj bolesnici u dobi od 100 godina (7).

Naš najstariji bolesnik imao je 87 godina, otpušten je na kućnu njegu s mRS (*Modified Rankin Scale*) 2, a trombolizirali smo ukupno 7 bolesnika starijih od 80 godina, s rezultatima koji ne odudaraju od statistika ostalih zemalja.

Dob je najznačajniji nezavisni čimbenik rizika za smrt kao posljedicu infarkta mozga, uglavnom zbog činjenice da su stariji bolesnici skloniji komplikacijama, te su u toj populacijskoj skupini uobičajeno prisutne i druge bolesti. Aktualne smjernice dopuštaju provođenje trombolize i u bolesnika starijih od 80 godina, ali isključivo unutar 3 sata od nastanka simptoma.

Infarkt vertebro-bazilarnog sliva

Početna ispitivanja učinkovitosti systemske terapije alteplazom bila su usredotočena na infarkte koji zahvaćaju prednju moždanu cirkulaciju, te su dobiveni rezultati postavljeni kao službeni kriteriji za

provođenje terapije. Nažalost, oko 20% infarkta mozga zahvaća stražnju moždanu cirkulaciju, s poglavito teškim posljedicama infarkta bazilarne arterije. Početna trombolitička terapija infarkta tog područja vezana je uz intraarterijsku primjenu rt-PA, no analize koje poređuju učinkovitost intravenske (76 bolesnika) i intraarterijske (344 bolesnika) primjene rt-PA potvrđuju identičnu stopu kako preživljavanja, tako i oporavka (8). Dakle, ne postoji prepreka za provođenje intravenske trombolize kod dokazanog infarkta stražnjeg cirkulatornog sliva, uz prednost mogućnosti izvođenja u kraćem razdoblju od intraarterijske trombolize, kao i izvođenja u medicinskim ustanovama gdje nije moguće učiniti cerebralnu angiografiju. Glede bolesnika koji se na početku bolesti prezentiraju s teškim kliničkim simptomima (NIHSS iznad 20), njihova prognoza je lošija bez obzira na primjenu trombolitičke terapije, poglavito poradi povećanog rizika krvarenja. Ipak, rezultati provedenih ispitivanja u studijama NINDS, ECASS i ATLANTIS ukazuju na pozitivan učinak trombolize i u takvih bolesnika (9).

Infarkt sa zahvaćenosti većom od 1/3 opskrbnog područja srednje moždane arterije

Početne preporuke odredile su kao kriterij odabira za provođenje sistemske trombolize zahvaćenost do 1/3 teritorija opskrbe srednje moždane arterije. Međutim, ispitivanje provedeno na 1205 bolesnika spočetnim neuroradiološkim znacima zahvaćenosti više od 1/3 teritorija opskrbe srednje moždane arterije nije bila povezana s povećanim rizikom komplikacija (10). Pri našem odabiru bolesnika za trombolitičko liječenje, veće područje zahvaćenosti nije zapreka ako su zadovoljeni ostali kriteriji, uz uspješnost sukladnu onoj objavljenoj u studijama.

Nedavno preboljeli infarkt miokarda

U bolesnika s nedavno preboljelim infarktom miokarda postoji povećani rizik od hemoperikarda i prijeteće tamponade srca posredovane sistemskom trombolizom. Ipak, Europske smjernice ne postavljaju infarkt miokarda kao kriterij isključenja, a naše iskustvo ide u prilog takvog stava.

Naš je bolesnik bio muškarac u dobi od 49 godina; od čimbenika rizika cerebrovaskularne bolesti bila je poznata srčana aritmija, te pušenje oko 10 cigareta dnevno. Zaprimljen je poradi naglo nastale klijenuti lijevih udova, ekstinkcije, te dizartrijske. Hitno učinjenim MSCT-om prikazao se razvoj infarkta područja opskrbe desne srednje moždane

arterije. Elektrokardiogramom se verificirao prednji prošireni infarkt miokarda u subakutnoj fazi, uz porast kreatin kinaze (CK) na 220 U/L, te MB-CK 14 U/L. Unatoč tim nalazima, a uz poštivanje ostalih kriterija bolesnik je tromboliziran, te je uslijedio kompletan oporavak neurološkog deficita. Dalje se redovno kontrolira kardiološki i neurološki, a 3 mjeseca nakon završetka liječenja došao je na kontrolu biciklom!!

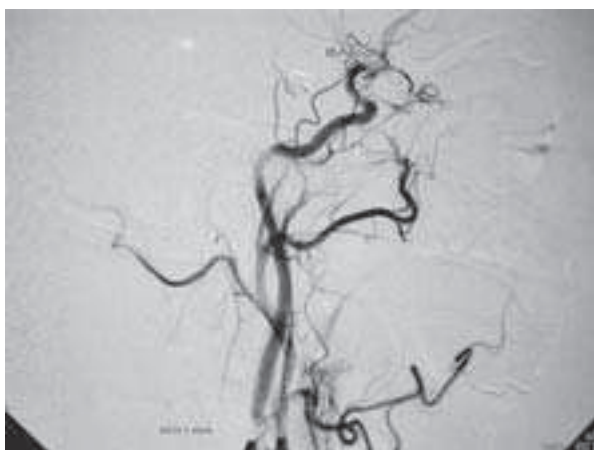
Disekcija vratnih arterija

Sama pomisao na liječenje disekcije vratnih krvnih žila sistemskom trombolizom može zvučati kontroverzno, ali imajući na umu činjenicu da je oko 20% infarkta mozga kod mlađih osoba uzrokovano upravo disekcijama vratnih krvnih žila, mogućnost potentnog liječenja ulijeva optimizam. Postoje izvještaji o uspješno provedenim trombolizama u takvih bolesnika (11), te što je najvažnije, ne nalazi se pogoršanja u smislu rasta intramuralnog hematoma ili krvarenja na nekom drugom mjestu u tijelu. Intrakranijska krvarenja i recidivni infarkti mozga jednako su učestali u skupini bolesnika s disekcijama kao i u onih u kojih infarkt nije posljedica disekcije (12).

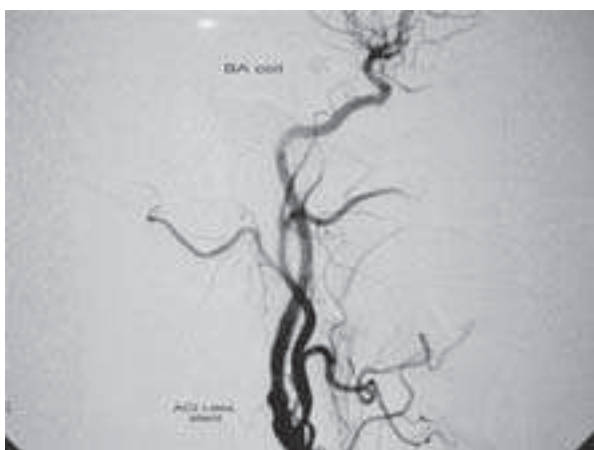
Intrakranijska aneurizma ili arteriovenske malformacije (AVM)

Objavljen je mali broj podataka o sistemski provedenoj trombolizi u bolesnika s aneurizmom odnosno AVM moždanih arterija, a rezultati ne ohrabruju na provođenje trombolize (13,14).

Naše iskustvo trombolitičkog liječenja bolesnika s intrakranijskom aneurizmom je uspješno. Bolesnik u dobi od 51 godine, strastveni dugogodišnji pušač (40 cigareta/dan) zaprimljen je na liječenje poradi naglog razvoja potpune klijenuti lijeve ruke, srednje teške klijenuti lijeve noge, te dizartrijske. Hitno učinjenim MSCT-om prikazao se razvoj infarkta područja opskrbe srednje moždane arterije desno, te je provedeno sistemsko trombolitičko liječenje s potpunim oporavkom neurološkog deficita. U obradi koja je uslijedila učinjen je obojeni dopler karotidnih arterija kojim se otkrila subokluzija desne unutarnje karotidne arterije (ACI), te okluzija lijeve ACI, dok je MSCT angiografija neočekivano prikazala manju sakularnu aneurizmu bazilarne arterije najvećeg promjera 7 mm, koja je uspješno endovaskularno embolizirana, bez komplikacija. Suženje desne ACI uspješno je liječeno postavljanjem stenta (sl. 2 i 3).



Sl. 2. Embolizirana aneurizma bazilarne arterije (BA) i stenozna desna unutarnje karotidne arterije (ACI) desno



Sl. 3. Stanje nakon postavljanja stenta u desnu ACI

Kardiogena embolija

Podaci o uspješnosti sistemske trombolitičke terapije u bolesnika s infarktom mozga uzrokovanim srčanim ugruškom su malobrojni, te je, ako je u kandidata za trombolizu potvrđeno postojanje intrakardijalnog ugruška, svakako neophodno individualno procijeniti rizik terapije u svakog takvog bolesnika.

Prije godinu dana zaprimili smo bolesnika, muškarca u dobi od 41 godine zbog naglo nastale slabosti lijevih udova, bez prethodno poznatih čimbenika rizika cerebro-vaskularne bolesti. Hitno učinjenom neuroradiološkom obradom (MSCT mozga) isključilo se krvarenje odnosno tumorski proces mozga, te se provelo sistemsko trombolitičko liječenje, s potpunim oporavkom neurološkog deficita, unatoč prikazu manjeg infarkta područja opskrbe desne srednje moždane arterije 12 sati nakon nastanka. Daljnjom rutinskom obradom u traženju uzroka moždanog infarkta-transtorakal-

nim ehokardiogramom (TTE) verificiran je manji tumorski proces lijevog atrija na peteljci. Petog dana nakon trombolize tumor je kirurški odstranjen; patohistološka dijagnoza bila je papilarni fibroelastom (PFE). Bolesnik se od tada redovno kardiološki i neurološki kontrolira, a neurološki, kao i kardiološki status su u cijelosti uredni. Preporučeno razdoblje od nastanka simptoma moždanog udara do provođenja trombolize prekratko je za izvođenje rutinskog TTE, ali naše iskustvo ukazuje u prilog uspješnosti tretiranja ugruška kardiogenog porijekla rt-PA-om (15).

RASPRAVA

Sistemska tromboliza uspješno se provodi u svijetu više od 10 godina (u hrvatskim bolnicama posljednjih 6 godina) i postala je dijelom rutinske kliničke neurološke prakse. S obzirom na velik udio bolesnika s akutnim infarktom mozga, interes i potreba za što češćom primjenom te moćne, dugo očekivane metode liječenja raste i dalje. Pomak dobne granice bolesnika sa 70 godina i na one iznad 80, uz poštivanje vremenskog ograničenja na 3 sata od nastanka simptoma, omogućuje uključivanje u liječenje većeg broja bolesnika, bez povećanog rizika od neželjenih komplikacija. Mogućnost liječenja infarkta područja vertebro-bazilarnog sliva, kao i onih koji prije početka liječenja ukazuju na zahvaćenost područja većeg od 1/3 opskrbe krvlju srednje moždane arterije, unose dodatni optimizam. Do 20% slučajeva infarkta mozga u mlađih od 45 godina uzrokovani su disekcijama cervikocefaličnih krvnih žila, te poglavito hrabri mogućnost trombolitičkog liječenja u toj skupini većinom radno aktivnog stanovništva. Ako je poznato da u bolesnika s infarktom mozga postoji aneurizmatičko proširenje krvne žile ili malformacija, potrebno je mnogo opreza procijeniti rizik trombolitičkog liječenja. Nedavno preboljeli srčani infarkt nije apsolutna kontraindikacija za trombolizu, a od te metode liječenja ne treba odustati niti u slučaju kada je poznat sigurni kardiogeni izvor ugruška koji je uzrokom moždanog infarkta. Od izuzetno velikog praktičnog značenja je službeno produženje terapijskog prozora sa 3 na 4,5 sati od nastanka simptoma, kojim je omogućeno da se veći broj oboljelih od akutnog moždanog udara trombolizira. Značajan doprinos tome bili su rezultati studije SITS-ISTR (16) koja je usporedivši skupinu bolesnika tromboliziranih unutar 3 sata s onom između 3 i 4,5 sata nakon nastanka simptoma nije našla razlike, uzevši u obzir komplikaciju simptomatskog krvarenja, smrtnost ili procjene oporavka po Rankinovoj ljestvici unutar prva tri mjeseca. Kasnije,

prospektivna, multicentrična, randomizirana studija ECAS (17), potvrdila je učinak rt-PA i nakon 3 sata od nastupa simptoma u ograničenog broja bolesnika. Tromboliza nakon 3 sata ne smije se provoditi u bolesnika starijih od 80 godina, onih s NIHSS >25, onih na peroralnoj antikoagulantnoj terapiji (niti ako je PV-INR izvan terapijske širine), kao i kod onih s kombinacijom ranije preboljelog infarkta mozga i šećerne bolesti (18).

Premda s osnova stečenih vlastitih iskustava do sada tromboliziranih 200-tinjak bolesnika i uzimajući u obzir objavljene rezultate drugih ustanova, dominira optimizam glede mogućnosti korištenja tako potentne terapije, postignuti rezultati ne smiju nikada umanjiti oprez pri odabiru bolesnika. Isto se odnosi i na procjenu omjera koristi i rizika provođenja trombolize za svakog bolesnika posebno. Slogan „*Time is brain*“ trebamo imati na umu, jer što je tromboliza ranija, to je i vjerojatnost uspješnijeg ishoda liječenja veća.

U tom svjetlu važan cilj ostaje daljnje ulaganje napora u edukaciju kako opće populacije, tako i medicinskog osoblja uključenog u liječenje oboljelog od moždanog udara, nužnost prepoznavanja ranih znakova infarkta mozga, kao i njegovo tretiranje kao medicinske hitnosti prvog reda.

LITERATURA

1. Karolinska Stroke Update. Consensus statement on thrombolysis. http://www.strokeupdate.org/ALLCURRENT/Consensus/Consensus_2000/2000.htm,2007
2. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T *et al.* Guidelines for the early management of patients with ischaemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-83.
3. Matijević V, Poljaković Z, Ilić I, Čikeš I, Habek M. Cardiac papillary fibroelastoma: source of cerebral embolism treated with intravenous thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010, u tisku.
4. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A *et al.* Thrombolysis with alteplase 3-4,5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303-09.
5. Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, Staessen JA. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *Lancet* 2009; 8: 938-48.
6. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of ≥ 80 versus < 80 years of age – a systematic review across cohort studies. *Age Ageing* 2006; 35: 572-80.
7. Gorman MJ, Tanne D, Lewandowski CA. Centenarian stroke treated with tissue-type plasminogen activator. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 285-87.
8. Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006; 37:922-28
9. Hacke W, Donnan G, Fieschi C *et al.* Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-74.
10. Kwiatkowski T, Libman R, Tilley BC *et al.* The impact of imbalances in baseline stroke severity on outcome in the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study. *Ann Emerg Med* 2005; 45:377-84.
11. Georgiadis D, Lanczik O, Schwab S *et al.* IV thrombolysis in patients with acute stroke due to spontaneous carotid dissection. *Neurology* 2005; 64: 1612-14.
12. Engelter S. T, Rutgers M.P., Hatz F *et al.* Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke* 2009; 40: 37-72.
13. Kane I, Sandercock P, Thomas B. Can patients with unruptured intracranial aneurysms be treated with thrombolysis? *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 51-2.
14. Sumner CJ, Golden JA, Hemphill JC 3rd. Should thrombolysis be contraindicated in patients with cerebral arteriovenous malformations? *Crit Care Med* 2002; 30: 2359-62
15. Matijević V, Alvir D, Malojčić B *et al.* Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: first Croatian experiences. *Neurol Sci* 2010; 31: 693-7.
16. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A *et al.* Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-82.
17. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29.
18. del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch E *et al.* Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2009; 40: 2945-8.

Adresa za dopisivanje: Vesna Matijević, dr. med., Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Hrvatska; e-pošta: vesna.matijevic@zg.t-com.hr