

초급성기 뇌경색 치료: 혈전용해술



김나영, 이 준

영남대학교 의과대학 신경과학교실

Hyperacute ischemic stroke management: Intravenous and Endovascular Thrombolysis

Na Y. KIM, MD, Jun Lee, MD

Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Intravenous tissue plasminogen activator (tPA) in the treatment of acute ischemic stroke within 4.5 hours after stroke onset significantly improves clinical outcomes. However, the limitations of intravenous tissue plasminogen activator (tPA) include the narrow therapeutic time window and limited efficacy in patients with a large-artery occlusion. Recent large trials (MR CLEAN, ESCAPE, and EXTEND-IA) in acute ischemic stroke demonstrated the superiority of endovascular treatment compared with standard treatment in patients with large artery occlusion. Improved recanalization rate with the developed thrombectomy device has been impressively associated with clinical outcomes. Mechanical thrombectomy with effective devices can be considered the standard treatment for patient with acute ischemic stroke, a large-artery occlusion, and no significant size of infarct core.

Key Words: Brain infarction, Tissue Plasminogen Activator, Mechanical Thrombolysis

서 론

뇌졸중의 초급성기 치료는 혈전용해술이 중심이며, 주로 응급상황에서 이루어지는 고려되는 치료들이 이에 해당된다. 혈전용해술이란 허혈성 뇌경색 환자에서, 혈류 공급의 차단에 의해서 뇌세포의 비가역적인 손상이 발생하기 전에, 혈전 또는 혈전이 떨어져나가서 발생한 색전을 녹여 혈류를 재개통(recanalization)시키는 치료이다. 혈전용해술은 크게 두 가지로 분류한다. 하나는 정맥으로 재조합 조직 플라스미노겐 활성제(recombinant tissue plasminogen activator, tPA)을 투여하는 치료로 1995년 NINDS tPA 연구¹로 미국 FDA의 공인을 받았다. 다른 치료는, 최근 빠른 속도로 발전하고 있는 혈관내 치료(endovascular treatment, EVT)이다. 혈관내 치료에 대한 2013년에 발표된 무작위 연구들은 기대

에 못 미친 결과를 보고하고 있지만,²⁻⁴ 2015년 상반기에 발표된 연구들은 혈관내 치료가 환자의 예후를 개선시킬 수 있다고 보고하였다.⁵⁻⁷ 여러 상반된 결과를 보인 연구들을 단순히 받아들이기보다는 각각을 더 면밀하게 분석하는 것이 필요하다. 선택적인 혈전용해술을 통한 혈관 재개통은 뇌경색 환자의 예후에 중요한 영향을 미칠 수 있으므로 최근의 연구들을 이해하고, 혈전용해술이 도움이 될 수 있는 환자를 선별하는 것이 필요할 것이다.

정맥내 혈전 용해술

1995년 발표된 NINDS tPA stroke study는 362명의 급성 뇌경색 환자를 대상으로 rt-PA와 위약을 비교한 연구이다. 1. 2개의 part로 이루어져 있으며, part 1에서는 clinical activity, early improvement를 비교하였고, part 2에서는 3개월 이후의 예후를 비교하였다. Part 2에서 tPA로 치료한 환자 군이 위약으로 치료한 환자 군에 비해서, 우수한 임상호전(mRS ≤ 1)을 보인 환자가 상대적으로 30% 이상 많았다(26% vs. 39%). 36시간 이내의 중후성 뇌출혈(symptomatic hemor-

Jun Lee, MD

Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-703, Korea
Tel: +82-53-620-3680, Fax: +82-53-627-1699
E-mail: junlee@ynu.ac.kr

rhage)은 t-PA군에서 10배가량 많았다(6.4% vs. 0.6%, $P < 0.001$). 이 연구는 중후성 뇌출혈의 빈도가 증가함에도 불구하고, 증상발생 3시간 이내에 rt-PA를 사용한 환자에서 3개월째의 임상경과의 호전을 보였다는 것에 의미가 있다. 또한 이러한 rt-PA의 효과는 12개월 이후까지 지속되었다.⁸ 중후성 뇌출혈은 치료 전 CT에서 brain edema (acute hypodensity)나 mass effect가 있는 경우와 연관이 있었다(OR, 7.8; 95% CI, 2.2 to 27.1).⁹

또 다른 t-PA의 대규모 임상연구로는 ECASS,¹⁰ ECASS II¹¹가 있으나 tPA의 효과를 증명하지는 못했는데, 이는 용량(1.1 mg/kg)과 주입시간(발생 후 6시간 이내)이 NINDS trial과 달랐기 때문으로 생각된다. 그러나 사후 분석에서(post hoc analysis) 3시간 이내 치료한 환자들에서 tPA의 효과는 입증되었다.¹² 이후 meta-analysis에서 4.5시간까지의 유효성

의 가능성을 제시하였으며, 3시간 이후 tPA의 투여 효과를 입증하기 위해서 ECASS-3 연구가 시행되었다.¹³ 이 연구는 다기관, 전향적, 무작위배정, 위약 대조군 연구로, 증상 발생 3시간에서 4.5시간 내의 환자들을 대상으로 tPA 치료군과 대조군을 비교하였다. 환자 선정에 있어 기존 3시간 이내 tPA 치료 제외기준 이외에 80세 초과환자, NIHSS 점수 25점 초과, 항 응고제 복용 중, 뇌졸중 병력과 당뇨병의 동반된 환자를 제외기준에 추가하였다. 결과에서는 일차 유효성 결과변수(primary efficacy outcome)인 3개월 mRS 점수 0-1점의 비율이 tPA치료군에서(52.4%) 대조군(45.2%)에 비해서 유의하게 증가하였다(OR 1.34%, 95% CI 1.02-1.76, $P=0.04$). 이 연구는 3-4.5시간의 tPA의 효과를 실제 입증한 중요한 연구이다. 하지만 제외기준에 해당되는 환자군의 3-4.5시간대 tPA의 유효성에 대해서는 근거가 없어, 향후 추가적인 연구

Table 1. Inclusion and exclusion characteristics of patients with ischemic stroke who could be treated with IV rtPA within 3 hours from symptom onset³⁵

Inclusion criteria
Diagnosis of ischemic stroke causing measurable neurological deficit
Onset of symptoms <3 hours before beginning treatment
Aged ≥18 years
Exclusion criteria
Significant head trauma or prior stroke in previous 3 months
Symptoms suggest subarachnoid hemorrhage
Arterial puncture at noncompressible site in previous 7 days
History of previous intracranial hemorrhage
Intracranial neoplasm, arteriovenous malformation, or aneurysm
Recent intracranial or intraspinal surgery
Elevated blood pressure (systolic >185 mm Hg or diastolic >110 mm Hg)
Active internal bleeding
Acute bleeding diathesis, including but not limited to
Platelet count <100,000/mm ³
Heparin received within 48 hours, resulting in abnormally elevated aPTT greater than the upper limit of normal
Current use of anticoagulant with INR >1.7 or PT >15 seconds
Current use of direct thrombin inhibitors or direct factor Xa inhibitors with elevated sensitive laboratory tests (such as aPTT, INR, platelet count, and ECT; TT; or appropriate factor Xa activity assays)
Blood glucose concentration <50 mg/dL (2.7 mmol/L)
CT demonstrates multilobar infarction (hypodensity >1/3 cerebral hemisphere)
Relative exclusion criteria
Recent experience suggests that under some circumstances—with careful consideration and weighting of risk to benefit—patients may receive fibrinolytic therapy despite 1 or more relative contraindications.
Consider risk to benefit of IV rtPA administration carefully if any of these relative contraindications are present:
Only minor or rapidly improving stroke symptoms (clearing spontaneously)
Pregnancy
Seizure at onset with postictal residual neurological impairments
Major surgery or serious trauma within previous 14 days
Recent gastrointestinal or urinary tract hemorrhage (within previous 21 days)
Recent acute myocardial infarction (within previous 3 months)

가 필요하다. 2008년에 발표된 SITS-ISTR 연구는 관찰 연구로 3-4.5시간에 tPA가 투여된 환자(664명)와 3시간 이내 투여된 환자(11865명)를 비교한 연구이다.¹⁴ 연구 결과에서 사망, 중후성 뇌출혈, 그리고 3개월 mRS 0-2점인 환자의 비율에 있어 두 군 사이에 유의한 차이가 없어 3-4.5시간대의 tPA도 안전하고 유효하다는 것을 입증한 연구다. 이들 연구를 근거로 4.5시간까지의 tPA의 투여시간 연장이 안전하고 유효하다고 판단되어 국내의 진료지침이 개정되었다. 하지만, 빠른 치료 시간의 중요성이 sub-study 들에서 보고되었는데, 90분 이내 치료한 군이 90-180분 사이에 치료한 군보다 예후가 더 좋았다.^{15,16}

t-PA 이외의 약제 등에 대한 연구도 지속적으로 진행되고 있다. Streptokinase는 출혈이 유의하게 증가하였고, 사망률을 증가시켰다.^{17,18} Urokinase 정맥주사치료는 체계적 연구가 이루어진 바가 없다. Desmoteplase를 투여한 DIAS-3, 4 연구는 효과를 입증하지 못했다. 뇌경색 발생 6시간 이내의 환자를 대상으로 CT perfusion과 CT혈관조영술을 바탕으로 tenecteplase와 tPA 군으로 무작위 배정한 후 효과를 비교한 2상 연구에서 tenecteplase를 투여받은 군에서 의미있는 재관류와 임상적 호전을 보였다.¹⁹ 하지만, 단일기관에서 중상 발생 4.5시간 내의 환자를 대상으로 시행한 tenecteplase와 tPA 비교연구에서는 임상적으로 의미있는 차이를 보여주지 못하였다.²⁰

혈관내 치료(endovascular treatment, EVT)

현재까지 근거가 확립된 정맥내 혈전용해술을 바탕으로 하여 추가적으로 혈관내 치료들이 연구되고 있다. 혈관내 치료는 동맥이 막힌 부위에 직접 카테터를 통하여 혈전용해제를 투여하거나 물리적으로 혈전을 제거하여 혈관을 재개통 시키는 방법으로 준비된 시설이 필요하고, 더 오랜 시간이 걸린다는 단점이 있으나, 높은 재개통 성공률을 보이고, 기계적(mechanical) 혈전 용해술의 경우 혈전용해제를 투여하지 않을 수 있어 출혈 위험을 낮출 수 있는 등의 특징이 있어 IV t-PA이 재개통에 실패하거나 또는 적응증이 되지 않는 경우 적용할 수 있는 치료법이다. 대혈관 폐쇄를 동반한 급성 뇌경색은 IV tPA로 충분한 재개통을 보일 수 없는 경우가 있으므로, 혈관내치료가 적용될 수 있다. 혈전의 위치와 특징 등에 의해서 IV tPA의 효과가 달라질 수 있는데, 일반적으로 보고된 재개통률은 ICA 폐쇄의 경우 4-18%이며, M1 폐쇄의 경우 22-32%를 보였다.²¹⁻²³ 또한 비조영 CT에서 관찰 했을 때,

8 mm보다 긴 혈전은 재개통을 잘 보여주지 못했다.²⁴ 대혈관 폐쇄로 인해서 발생하는 뇌경색은 높은 사망률과 심한 장애를 동반하게 된다.²⁵ 이러한 경우에 혈관내 치료가 추가적인 치료로 시행 될 수 있다.

혈관내 치료는 초기에 시행된 동맥 내에 혈전 용해제를 주입하는 방법인 동맥 내 혈전 용해술(intra-arterial chemical thrombolysis, IAT)에서 점차 발전하여, 동맥 내의 혈전을 직접 제거하는(mechanical thrombolysis) 중재시술로 발전하였다. 동맥내 혈전 용해술은 혈전에 근접하여 약제를 주입함으로써, 비교적 높은 혈전용해제 전신농도(systemic concentration)의 증가 없이 혈전에 근접하여 국소 농도를 높일 수 있다는 이론적 근거하에 시행되었다. 이론적으로는 더 적은 용량의 혈전 용해제로 더 높은 효과를 기대할 수 있다. 허혈성 뇌졸중에서 동맥내 혈전 용해술의 효과를 입증한 단일 연구는 pro-urokinase를 이용한 PROACT II연구가 유일하다.²⁶ 이 연구에서는 6시간 이내의 middle cerebral artery occlusion환자를 대상으로 하였는데, 치료군의 19%, 대조군의 2%에서 TIMI 3를 보였고, mRS≤2인 환자의 비율은 치료군에서 40%, 대조군의 25%였다($P=0.04$).²⁶ 그러나 단일 II상 연구이고, 그 효과도 크다고 할 수는 없어, pro-urokinase는 FDA 승인을 받지 못하였다.

혈관내 혈전 제거술(mechanical thrombectomy)은 초기에는 특별한 장치 없이 미세와이어(microwire)나 풍선 성형술(balloon angiography)등의 방법이 적용되었다. 이어서 1세대 장치인 MERCI와 Penumbra가 혈전 제거에 적용되었지만,^{27,28} 이후 2세대 장치인 SolitaireTM와 같은 stent retrievers가 개발됨으로써 이전에 비해 빠른 시간 내에 효과적으로 혈류를 재개통 시킬 수 있다.²⁹

혈관 재개통은 뇌경색 환자 예후의 주요인자이다. 53개의 연구를 메타분석한 결과에서 재개통을 보인 경우에 3개월 good functional outcome이 좋았고(OR 4.43, 95% CI, 3.32 to 5.91) 사망률 또한 의미있게 낮았다(OR 0.24, 95% CI, 0.16 to 0.35).³⁰ 또한 빠른 시간 내에 재개통 시키는 것이 예후에 중요한데, RECANALISE 연구에서 210분내 재개통된 환자의 93%가 90일째 mRS 0-2의 호의적인 예후를 보였고, 260분 경과 뒤에 재개통을 보인 환자 중에서 37%만이 호의적인 예후를 보였다.³¹

Endovascular trials

SYNTHESIS 연구는 4.5시간 내의 환자 362명을 대상으로 IV tPA와 (181명) EVT를 비교한 연구다.³ 이 연구에서는

stent retriever는 적은 수에서만 사용되었다(23명). 결과에서 3개월 mRS 0-1인 환자의 비율은 IV tPA 군에서 34.8%, EVT 군에서 30.4%로, 두 군 사이에서 차이는 없었다. IMS 3 연구는 IV tPA만으로 치료받은 환자 222명과 IV tPA 치료에 이어서 EVT가 시행된 환자 434명을 비교한 연구다.² 많은 환자들이 최근 발달된 장치인 stent retriever로 치료 받지 못하고 IA tPA나 MERCI, Penumbra로 시술을 받았다. 이 연구는 mRS 0-2를 보인 환자의 비율은 두 군에서 통계적인 차이가 없었다. 하지만 대혈관 폐쇄가 있는 환자의 비율을 볼 때, EVT군에서 더 효과적인 결과를 보였다(45% vs. 38%, $P=0.0014$).

MR RESUE 연구는 8시간 이내의 anterior circulation, 대혈관폐색이 있는 118명의 뇌경색 환자를 대상으로 mechanical thrombectomy를 시행한 군(70명)과 표준치료(standard therapy, 58명)를 시행한 군을 비교하였다. 이 연구는 치료 전에 시행된 MR상의 penumbra pattern을 분석하여 favorable pattern과 unfavorable pattern으로 무작위 배정하였다. 결과에서 EVT군과 표준치료 간에는 유의한 차이는 없었다. 또한 favorable penumbra pattern도 EVT가 효과적인 환자를 선별하는데 이점을 제시하지 못하였다.

혈관 내 치료에 적용되는 장치 기술이 매우 빠르게 발전하고 있는데, 앞서 언급한 임상연구들은 stent retriever같은 최근 발달된 장치를 적용한 환자비율이 낮다는 것이 한계가 될 수 있다.

최근 stent retriever를 사용하면서 재개통률이 높고, 재개통시까지의 시간이 더 짧아지고 있으며, 시술시간도 짧아졌다. Solitaire를 사용한 EVT들을 분석한 연구에서는 재개통율이 89.7% (range 66.7-100%)라고 보고되었고,³² procedure induced complication은 3.4%로 비교적 낮았다.

SWIFT는 113명의 8시간 이내의 뇌경색 환자를 대상으로 기존의 MERCI device와 Solitaire를 직접 무작위로 비교한 연구이다.³³ 결과에서 TIMI 2,3 재개통률이 각각 Solitaire 61%, MERCI 24%라는 큰 차이를 보여(OR 4.87 [2.4~11.10], 비열등성, $P<0.0001$, 우월성 $P=0.0001$) 비열등성 디자인 연구임에도 불구하고 Solitaire의 우월성이 입증되었다. 임상적으로도 3개월째 좋은 신경학적 예후(mRS 0-2 등) 비율도 Solitaire 58%, MERCI 33% (OR 2.78 [1.25~6.22], 비열등성 $P=0.0001$, 우월성 $P=0.02$), 3개월 사망률 Solitaire 17%, MERCI 38% (OR 0.34 [0.14~0.81], 비열등성 $P=0.0001$, 우월성 $P=0.02$)으로 유의한 차이를 보였다.

Trevo 2는 Trevo device도 stent retriever로서 SWIFT처럼 MERCI와 비교한 전향적 무작위 배정 연구이다.³⁴ 발생 8시간

이내의 뇌졸중 환자를 대상으로 Trevo 군 88명과 MERCI 군 90명을 비교한 결과 일차결과변수인 TICI grade 2,3의 재개통률이 Trevo 86%, MERCI 60%로 역시 큰 차이로 Trevo의 우월성이 입증되었다(OR 4.22 [2.01~8.86], 비열등성 및 우월성 $P<0.0001$). 3개월 mRS 0-2점의 분율은 Trevo 40%, MERCI 22%로(OR 2.39 [1.16~4.95], 비열등성 $P=0.013$)으로 유의한 차이를 보였다.

Update of Endovascular clinical trials

최근 2015년에 발표된 연구들에서는 장치의 급격한 발전과 함께, EVT가 우월한 효과가 있다는 결과가 나왔다.

MR-CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands) 연구는 무작위배정으로 EVT와 표준치료를 비교한 연구이며, EVT 대상 군의 많은 환자들이 최근 발달된 장치를 이용했고, EVT 효과가 처음으로 입증된 중요한 연구이다. 혈관 영상으로 앞뇌순환의 근위부 동맥 폐색을 확인하고, 증상발생 6시간 이내에 EVT가 가능한 뇌경색 환자를 EVT와 통상적 치료(usual care)를 같이 하는 군과 또는 통상적 치료만 하는 군으로 무작위 배정하여 비교한 연구다.⁶ 총 500명(EVT 233명, usual care 267명)이 등록되었으며, EVT로 배정된 환자의 81.5%에서 retrievable stent를 사용했다. 3개월째 mRS 0-2점의 비율은 EVT군에서 더 많았다(32.6% vs. 19.1%). 두 군 간 증상성 뇌출혈이나 사망률의 차이는 없었다.

ESCAPE는 증상발생 12시간 이내의 anterior circulation, proximal intracranial occlusion을 가진 뇌경색 환자 316명을 대상으로 standard care와 EVT를 받은 군과 standard care를 받은 군을 비교한 연구다.⁵ CT에서 Large infarct core가 있거나 측부순환(collateral circulation)이 좋지 않은 경우는 제외하였다. 238명이 IV tPA를 투여 받았으며(EVT 군 120명, 대조군 118명), 90일째 mRS 0-2점의 비율은 EVT군에서 유의하게 높았다(53.0%, vs. 29.3%; $P<0.001$). 또한 EVT는 사망률을 줄이는 것과도 연관이 있었다(10.4%, vs. 19.0%; $P=0.04$). 중후성 뇌출혈은 EVT 군에서 3.6%, 대조군에서 2.7%로 두 군 간에 차이는 없었다($P=0.75$).

EXTEND-IA는 증상 발생 4.5시간 내에 IV tPA를 받은 환자를 무작위 배정하여 Solitaire FR stent retriever를 시행하는 군과 그렇지 않은 군으로 나눠 비교하였다.⁷ 모든 환자는 internal carotid artery나 middle cerebral artery의 폐색이 있으며, 구제 가능한 뇌조직이 있고, ischemic core의 크기가

CT perfusion에서 70 mL보다 작았다. 이 연구는 각 group당 35명씩 배정된 이후 효과차이로 조기 종료되었다. 24시간 재관류율은 EVT군에서 높았다(100% vs. 37%; $P<0.001$). EVT는 뇌경색 발생 중앙값 210분에 시행되었으며, 3일째 조기 신경학적 호전(80% vs. 37%; $P=0.002$) 및 90일째 mRS 0-2점 비율(71% vs. 40%; $P=0.01$) 모두 혈관내 치료군이 높았다. 두 군 간에 증상성 뇌출혈의 발생이나 사망률의 차이는 없었다.

수년 전만해도 EVT가 임상적 근거가 부족하다는 회의적인 시각들이 있었으나, 장치의 급격한 발전, 적절한 환자군 선정, 더 빠른 재개통 등에 의해서, EVT가 뇌경색 환자에게 효과적이고 안전할 수 있다는 가능성이 제시되었고, 가장 최근의 연구들에서는 우월함이 증명되고 있다.

그렇지만 폐색된 혈관의 종류, 뇌경색의 크기, 측부순환 정도 등에 따라서 환자의 예후가 달라지는 것으로 생각되어 EVT에 적합한 환자군의 선정이 무엇보다도 중요하다. 앞으로 임상에서도 적극적으로 적용할 수 있을 것으로 생각되며, 환자 선정에 대한 연구와 진료지침 정립을 위한 추가적인 연구와 분석이 필요하다.

References

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. *The New England journal of medicine*. 1995;333:1581-1587.
2. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-pa versus t-pa alone for stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368:893-903.
3. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368:904-913.
4. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368:914-923.
5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372:1019-1030.
6. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372:11-20.
7. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *The New England journal of medicine*. 2015;372:1009-1018.
8. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National institute of neurological disorders and stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study group. *The New England journal of medicine*. 1999;340:1781-1787.
9. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-pa therapy for ischemic stroke. The ninds t-pa stroke study group. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28:2109-2118.
10. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The european cooperative acute stroke study (ecass). *Jama*. 1995;274:1017-1025.
11. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, 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;352:1245-1251.
12. Steiner T, Bluhmki E, Kaste M, Toni D, Trouillas P, von Kummer R, et al. The ecass 3-hour cohort. Secondary analysis of ecass data by time stratification. Ecass study group. European cooperative acute stroke study. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 1998;8:198-203.
13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2008;359:1317-1329.
14. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (sits-istr): An observational study. *Lancet*. 2008;372:1303-1309.
15. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-pa stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-774.
16. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: The ninds rt-pa stroke study. *Neurology*. 2000;55:1649-1655.
17. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The multicenter acute stroke trial-europe study group. *The New England journal of medicine*. 1996;335:145-150.
18. Hommel M, Boissel JP, Cornu C, Boutitie F, Lees KR, Besson G, et al. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. Mast study group. *Lancet*. 1995;345:57.
19. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase

- for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2012;366:1099-1107.
20. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (attest): A phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *The Lancet. Neurology*. 2015.
21. Thomalla G, Kruetzelmann A, Siemonsen S, Gerloff C, Rosenkranz M, Rother J, et al. Clinical and tissue response to intravenous thrombolysis in tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: An mri study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39:1616-1618.
22. Mortimer AM, Bradley MD, Renowden SA. Endovascular therapy in hyperacute ischaemic stroke: History and current status. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*. 2013;19:506-518.
23. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: Real-world experience and a call for action. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41:2254-2258.
24. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: Successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42:1775-1777.
25. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and tia. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:3834-3840.
26. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, 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: 2003-2011.
27. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the merci trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36:1432-1438.
28. The penumbra pivotal stroke trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:2761-2768.
29. Castano C, Dorado L, Guerrero C, Millan M, Gomis M, Perez de la Ossa N, et al. Mechanical thrombectomy with the solitaire ab device in large artery occlusions of the anterior circulation: A pilot study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41:1836-1840.
30. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38:967-973.
31. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavalley PC, et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (recanalise study): A prospective cohort study. *The Lancet. Neurology*. 2009;8:802-809.
32. Koh JS, Lee SJ, Ryu CW, Kim HS. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke: A systematic review. *Neurointervention*. 2012;7:1-9.
33. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the merci retriever in patients with acute ischaemic stroke (swift): A randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241-1249.
34. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (trevo 2): A randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231-1240.
35. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44:870-947.