

한국 뇌졸중 진료지침 급성기 치료 중 혈전용해술에 대한 내용의 부분개정

고려대학교 의과대학 신경과학교실¹, 서울대학교 의과대학 신경과학교실², 동아대학교 의과대학 신경과학교실³, 인하대학교 의학전문대학원 신경과학교실⁴, 가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실⁵, 인제대학교 의과대학 신경과학교실⁶, 한림대학교 의과대학 신경과학교실⁷, 연세대학교 의과대학 신경과학교실⁸, 울산대학교 의과대학 신경과학교실⁹, 서울대학교 의과대학 신경외과학교실¹⁰

조경희¹ · 고상배² · 김대현³ · 박희권⁴ · 조아현⁵ · 홍근식⁶ · 유경호⁷ · 허지희⁸ · 권순억⁹ · 배희준² · 오창원¹⁰
권오기¹⁰ · 이병철⁷ · 윤병우² · 나정호⁴

Focused Update of Korean Clinical Practice Guidelines for the Thrombolysis in Acute Stroke Management

Kyung-Hee Cho¹, Sang-Bae Ko², Dae-Hyun Kim³, Hee-Kwon Park⁴, A-Hyun Cho⁵, Keun-Sik Hong⁶, Kyung-Ho Yu⁷,
Ji Hoe Heo⁸, Sun-Uck Kwon⁹, Hee-Joon Bae², Chang Wan Oh¹⁰, O-Ki Kwon¹⁰, Byung-Chul Lee⁷, Byung-Woo Yoon²,
Joung-Ho Rha⁴

¹Department of Neurology, Korea University College of Medicine, Seoul; ²Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ³Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, Busan; ⁴Department of Neurology, Inha University College of Medicine, Incheon; ⁵Department of Neurology, The Catholic University College of Medicine, Seoul; ⁶Department of Neurology, Inje University College of Medicine, Busan; ⁷Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Chuncheon; ⁸Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ⁹Department of Neurology, Ulsan University College of Medicine, Seoul; ¹⁰Department of Neurosurgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Since the release of first Korean Clinical Practice Guideline of Stroke in 2009, many important new evidences have emerged in the field of thrombolytic therapy. Among the recent developments are the extended therapeutic time window of intravenous (IV) tissue plasminogen activator (tPA) up to 4.5 hours after onset, and the efforts for the wider application of IV thrombolysis to patients with minor stroke and elderly patients over 80 years old. Debates about the optimal dose of IV tPA according to the ethnic population is still ongoing. Further evidences for the efficacy of intra-arterial thrombolysis have also accumulated, including the application of various novel mechanical devices with promising results. Thus update of guideline became necessary and we revise the acute stroke management guideline, focusing on the thrombolytic therapy. (Korean J Stroke 2012;14:95-105)

KEY WORDS: Clinical practice guideline, Ischemic stroke, Acute treatment, Thrombolysis, Intravenous, Intra-arterial, Mechanical, Recanalization

Received: November 8, 2012 / **Revised:** November 10, 2012

Accepted: November 23, 2012

Address for correspondence: Joung-Ho Rha, MD

Department of Neurology, Inha University Hospital, Inha University College of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 400-103, Korea
Tel: +82-32-890-3668, Fax: +82-32-890-3864, E-mail: jhrha@inha.ac.kr

This work is supported by the grant of the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Korea (A102065).

정맥내 혈전용해술 (Intravenous Thrombolysis)

정맥내 혈전용해술 진료지침 개정의 필요성

뇌경색은 혈전이나 색전 등으로 뇌혈관이 막혀 시간이 경과하면서 뇌세포가 허혈 손상을 받아 발생하므로, 이러한 기전이 진행하기 전에 신속히 혈전을 용해시켜 혈류를 재개통 시키는 치료가 혈전용해술이다. Tissue plasminogen activator (tPA)를 사용한 정맥내(intravenous, 이하 IV) 혈전용해술은 1995년 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 연구에 의해 뇌졸중 증상 발생 3시간 이내에 투여하면 허혈성 뇌졸중 환자의 예후를 개선시킬 수 있다는 것이 입증된 이후 뇌졸중 급성기에 공인된 유일한 치료제로서 사용되어 왔다.¹ 그러나 3시간이라는 제한 시간이 너무 짧아 실제로 정맥내 혈전용해술 치료를 받는 환자는 전체 뇌졸중 환자의 5% 전후로 매우 적어 이러한 상황을 개선시키기 위해 투여 제한 시간을 연장하려는 지속적인 노력들이 있어 왔다.^{2,3} European Cooperative Acute Stroke Study-2 (ECASS-2), Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) 등의 연구에서 증상 발생 6시간 이내 환자들을 대상으로 tPA 투여 효과를 대조군과 비교하였으나 전체

적인 결과들은 효과를 입증하는 데 실패하였고 3시간 이내 tPA가 투여된 환자군에서만 유효성이 입증되었다.^{4,5} 그러나 이 연구들에서 3시간 이후에 투여된 환자들에 대한 자료가 축적이 되어 이러한 자료들을 대상으로 메타분석한 결과 IV tPA의 효과는 투여 시간이 빠를수록 좋고 시간이 경과함에 따라 감소하나, 3시간 이후 약 4.5시간까지도 효과가 있을 것으로 예상되었다.⁶ 결국 이를 입증하기 위해 ECASS-3 연구가 진행되어 예견된 대로 4.5시간까지는 tPA를 투여하여도 효과가 있다는 것을 입증하였다.⁷ 따라서 혈전용해술 진료지침에서 초급성 허혈성 뇌졸중의 IV tPA 투여 적응증을 3시간에서 4.5시간까지로 개정할 필요성이 제기되었다.

최근에 발표된 International Stroke Trial-3 (IST-3) 연구에서는 더 나아가 6시간까지도 tPA 투여의 효과가 있을 가능성을 시사한다.⁸ 그러나 tPA 투여가 빠를수록 그 효과는 더 크기 때문에 치료 시간이 연장되었다 하더라도 가능한 신속히 치료를 시작하도록 노력하여야 하고, 또한 3시간 이후의 투여 기준은 기존 3시간 이내의 투여기준과 몇 가지 차이점이 있어 이를 숙지할 필요가 있다.

정맥내 혈전용해술 진료지침 개정 전 권고사항

1. 증상 발생 3시간 이내에 내원한 허혈성 뇌졸중 환자의 경우, 재조합 조직 플라스미노겐 활성제(tPA) 치료를 고려

TABLE 1. 정맥내 혈전용해술 적응증(개정 전)

1. 신경학적 기능 부전이 동반된 허혈성 뇌졸중
2. 신경학적 기능 부전이 자발적으로 호전되지 않아야 함
3. 신경학적 기능 부전은 경미하지 않아야 함
4. 신경학적 기능 부전이 현저한 환자는 치료 시 주의해야 함
5. 뇌졸중의 증상은 거미막하 출혈(subarachnoid hemorrhage)이 아니어야 함
6. 증상 발생 이후 3시간 이내에 치료가 시작되는 것이 바람직함
7. 과거 3개월 이내에 두부 외상(head trauma) 및 뇌졸중이 없어야 함
8. 과거 3개월 이내에 심근 경색이 없어야 함
9. 과거 21일 이내에 소화기 및 비뇨기계 출혈이 없어야 함
10. 과거 14일 이내에 주요 수술(major surgery)을 시행하지 않았어야 함
11. 과거 7일 이내에 압박 불가능한 위치의 동맥 천자(arterial puncture)를 시행하지 않았어야 함
12. 과거 두개내 출혈(intracranial hemorrhage)이 없어야 함
13. 혈압은 수축기 혈압 185 mmHg 및 확장기 혈압 110 mmHg 이내로 조절되어야 함
14. 신체 검진 당시, 출혈 및 외상(골절 포함)이 발견되지 않아야 함
15. 경구 항응고제를 복용하고 있지 않거나, 복용하더라도 INR 1.7 이하여야 함
16. 과거 48시간 이내에 헤파린을 투여받고 있었다면, aPTT가 정상범위 이내로 조절되어야 함
17. 혈소판 수치는 100,000 mm ³ 이상이어야 함
18. 혈당 수치는 50 mg/dL (2.7 mmol/L) 이상이어야 함
19. 발작 후 신경학적 기능부전을 동반한 경련(seizure)이 없어야 함
20. 컴퓨터단층촬영(CT)상 저음영 병변이 뇌반구의 1/3 이상을 차지하는 다엽 경색(multifobar infarction)이 없어야 함
21. 환자 및 보호자가 치료에 따르는 위험과 이득에 대해 이해하고 있어야 함

하여야 한다(근거수준 Ia, 권고수준 A).

2. 단, 영상검사에서 뇌출혈이 배제되어야 하며, 다음 적응증을 기준으로 한다(Table 1).

3. 재조합 조직 플라스미노겐 활성화제 치료는 치료하지 않은 군에 비하여 유의한 뇌출혈의 증가를 일으키므로 그 위험성에 대하여 숙지하고 있어야 한다(근거수준 Ia, 권고수준 A).

4. 정맥내 스트렙토키나아제(streptokinase)는 출혈의 위험이 유의하게 높으므로 사용하지 말아야 한다(근거수준 Ia, 권고수준 A).

5. 재조합 조직 플라스미노겐 활성화제 이외의 정맥내 혈전용해제(유로키나아제[urokinase], 테넥테플레이즈[tenecteplase], 데스모테플레이즈[desmoteplase])의 효과는 아직 입증되지 않았다(근거수준 IV, 권고수준 C).

6. 정맥내 재조합 조직 플라스미노겐 활성화제 치료는 적응증과 금기증을 확인한 후 가능한 빨리 시작되어야 한다(근거수준 Ia, 권고수준 A).

2007년 7월 1일 이후 발표된 정맥내 혈전용해술 연구 결과 및 근거

European Cooperative Acute Stroke Study-3 (ECASS-3)

위에서 배경 설명한 바와 같이 증상 발생 3시간에서 4.5 시간까지 IV tPA 투여 효과를 입증하기 위해 시행된 연구가 ECASS-3이다.⁷ 이 연구는 다기관, 전향적, 무작위 배정, 위약 대조군 연구로, 증상 발생 3시간에서 4.5시간 내의 환자들을 대상으로 tPA 치료 군(418명)과 대조군(403명)을 비교하였다. 환자 선정에 있어 기존 3시간 이내 tPA 치료 제외 기준 이외에 80세 초과 환자, NIHSS 점수 25점 초과, 항응고제 복용 중, 뇌졸중 병력과 당뇨병의 동반을 제외기준에 추가하였다. 그 결과 일차 유효성 결과변수(primary efficacy outcome)인 3개월 modified Rankin Score (mRS) 점수 0-1점의 비율이 tPA 치료군(52.4%)에서 대조군(45.2%)에 비해 유의하게 증가하였다(OR 1.34, 95% CI 1.02-1.76, $P=0.04$). ECASS-3 정의에 따른 중후성 뇌출혈 발생은 tPA 투여군 10명(2.4%), 대조군 1명(0.2%) tPA 치료군에서 유의하게 증가하였지만(OR 9.85, 95% CI 1.26-77.32, $P=0.008$) 이로 인해 사망률이 더 증가하지는 않았다(치료군 7.7% vs. 대조군 8.4%; $P=0.68$). ECASS-3 임상시험은 메타분석에서 관찰되었던 3-4.5시간대의 tPA 효과를 실제 임상시험을 통하여 입증한 중요한 연구이다. 다만 위의 제외 기준에 해당되는 환자군의 3-4.5시간대 IV tPA 효과에 대해서는 근거를 확보할 수 없어 향후 추가 연구의 필요성이 제시되었다.

Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Treatment Registry (SITS-ISTR) 3-to-4.5 hour study

같은 해 발표된 SITS-ISTR 3-to-4.5 hour 연구는 유럽에서 진행하고 있는 뇌졸중 등록연구에서 2002년 12월부터 2007년 11월까지의 자료를 분석한 것으로, 증상 발생 3시간 이내에 tPA를 투여 받은 11,865명의 환자군과 3시간에서 4.5시간 사이에 투여 받은 664명의 환자군을 비교한 관찰 연구이다.⁹ 사망, 중후성 뇌출혈, 그리고 3개월 mRS 0-2점 비율에 있어 3시간 이내 치료를 받은 군과 3-4.5시간대에 치료를 받은 군 사이에 유의한 차이가 없어 3-4.5시간대 IV tPA 치료 효과의 또 하나의 근거로 제시된다. 이 연구에서는 3시간 이후 치료받은 환자들의 72%에서 3시간에서 3.5시간 사이에 tPA가 투여되었다는 점을 유의할 필요가 있다.

International Stroke Trial-3 (IST-3)

가장 최근에 발표된 IST-3는 81세 이상의 환자들까지 포함하고 tPA 투여 시간기준을 6시간까지 늘려서 진행한 무작위 배정 대조군 연구로, 3,035명의 환자들(tPA군 1,515명, 대조군 1,520명)이 참여하였으며, 이 중 1,617명(53%)이 81세 이상이었다.⁸ 이 연구에서는 일차 결과변수를 mRS 척도의 변형인 Oxford Handicap Score (OHS)로 6개월째에 평가하였다. 일차 분석은 독립적 일상생활이 가능한 정도로 회복된 경우(OHS 0-2)의 비율을 비교하였는데 tPA군 554명(37%), 대조군 534명(35%, adjusted OR 1.13 95% CI 0.95-1.35, $P=0.181$)으로 차이가 없었다. 그러나 미리 예정하였던 이차분석 방법인 순위척도 분석(ordinal analysis)에서는 대조군에 비해 tPA 치료군에서 OHS 장애가 한 단계 개선될 확률(shift)이 유의하게 증가하였다(OR 1.27, 95% CI 1.10-1.47, $P=0.001$). 안전성 측면에서 1주 이내의 증상성 두개내 출혈은 tPA군 104명(7%), 대조군 16명(1%), 1주 이내의 사망은 tPA군 163명(11%), 대조군 107명(7%)으로 tPA군이 대조군보다 위험하였다. 그러나 1주 이후부터는 대조군에서 tPA군에 비해 사망이 더 증가하여 6개월 사망률은 두 군 간에 차이가 없었다. IST-3 결과를 포함한 메타 분석 결과에서는 81세 이상의 환자들에서도 80세 이하 환자들과 마찬가지로 tPA의 효과가 입증되어 결론적으로 IST-3 연구는 tPA의 적용 대상 환자의 연령을 81세 이상으로 연장할 근거를 제시하였다고 할 수 있다.¹⁰ 그러나 시간 기준을 6시간까지로 연장할 가능성에 대해서는, 일차분석 방법으로 정했던 OHS 0-2 비율을 유의하게 증가시키지 못하였기 때문에 새로운 근거로 인정받기에는 미흡하다고 평가된다.

기타 정맥내 혈전용해술 연구들 및 전망

앞으로도 더 많은 허혈성 뇌졸중 환자에게 현재로서 유일하게 공인된 치료제인 IV tPA의 효과를 볼 수 있도록 하기 위해 효과적인 뇌졸중 진료체계 구축(organization of stroke care)과 함께 IV tPA 적응증을 확대하려는 노력 또한 병행될 것이다. 최근에는 IV tPA의 금기증 각각이 그 과학적 근거가 불충분함에도 불구하고 너무 종류가 많아 실제 tPA가 투여되는 환자가 너무 적어지는 결과를 초래한다는 인식이 확산되고 있어 이를 현실적으로 재조정하지는 SMART thrombolysis 연구가 제시되었다.¹¹ 제외기준을 대폭 완화하는 이 모형에 따르면 현재 5% 전후에 불과한 전체 급성 뇌졸중 환자의 IV tPA의 투여율을 약 20% 가까이 높일 수 있을 것으로 예측되었다. 또한 IV tPA 투여의 제외 기준 중 하나인 “minor stroke”에 대한 정의에 대해서도 논란들이 있다. 이는 임상에서 tPA 치료를 배제하는 가장 흔한 이유인데, minor stroke으로 판단하고 tPA를 투여 받지 않은 환자의 약 25%에서 나쁜 예후를 보이는 것으로 보고되어, 소극적인 IV tPA 사용의 대표적 사례로 지적되고 있다.^{12,13} 미국 뇌졸중 관련 학술-산업 원탁회의인 Stroke Treatment Academic Industry Roundtable (STAIR)에서도 정맥내 혈전용해술의 활성화를 위해서는 금기증 중 일부를 절대적이 아닌 상대적 기준으로 인식하여야 한다는 입장을 포함한 STAIR VII 권고안을 발표하였다.¹⁴

정맥내 혈전용해술의 적응증을 시간으로만 규정하기보다 조직의 상태를 감안한 “mismatch based” 정맥내 혈전용해술을 적용하려는 연구도 계속 진행되어 왔다. 2010년 기존의 정맥내 혈전용해술 연구들을 메타 분석한 결과가 발표되었는데, 아직 임상적으로 적용하기에는 근거가 부족하다는 결론이었다.¹⁵ 최근에는 diffusion-perfusion mismatch 외에도 clinical-diffusion mismatch, diffusion-MRA mismatch 등 다양한 mismatch의 정의가 사용되고 있으며, Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)-diffusion mismatch는 발생시간이 불분명한 경우에 적용 가능성이 연구되고 있다.^{16,17}

한편으로는 tPA 외의 약제를 사용한 정맥내 혈전용해술 연구도 지속적으로 진행되고 있는데, desmoteplase를 사용한 Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke (DIAS)-3,4 연구가 계속 진행 중이며 조만간 환자 모집이 끝날 전망이다. 최근에는 tPA 일부를 유전자 변형시켜 약리학적 특성을 향상시킨 tenecteplase가 발생 6시간 이내의 허혈성 뇌졸중에서 정맥 투여 시 tPA보다 재관류 및 임상 효과에서 우월하다는 연구가 발표되어 주목을 받고 있다.¹⁸ 그러나 CT 관류 영상 병변이 CT 뇌경색보다 20% 이상 크고, CT angi-

ography에서 동맥 폐색이 확인된 75명의 환자들만을 대상으로 한 IIb 연구이므로 새로운 근거로 인정하기에는 미흡하며 관련 후속 연구를 지켜볼 필요가 있다.

정맥내 혈전용해술에서 인종에 따른 tPA 최적 용량에 대해서는 아직 논란이 있다.¹⁹ 일본에서는 자국의 관찰 연구를 근거로 0.6 mg/kg을 사용하고 있으나 0.9 mg/kg 용량과 비교한 3상 연구는 아직 없어 동양인에서 tPA 사용 후 출혈이 더 많다는 뚜렷한 근거는 없다. 또한 최근에 한국, 중국, 인도, 싱가포르에서 함께 진행한 SITS-NEW registry 연구 결과는 유럽의 SITS-MOST registry 결과와 비교하여 출혈 등 안전성에서 유의한 차이가 없었으며 오히려 3개월째 독립생활을 보이는 확률이 더 높아서 이러한 우려와 상반되는 결과를 나타내었다.²⁰ 현재 호주와 아시아 국가들에서 IV tPA 용량 0.6 mg/kg과 0.9 mg/kg을 직접 비교하는 ENhanced Control of Hypertension ANd Thrombolysis strokeE study (ENCHANTED) 연구가 계획되고 있어 그 결과가 주목된다.

최근 개정된 외국 정맥내 혈전용해술 진료지침 권고사항

2009 AHA/ASA Science Advisory²¹

1. rtPA should be administered to eligible patients who can be treated in the time period of 3 to 4.5 hours after stroke (Class I Recommendation, Level of Evidence B). The eligibility criteria for treatment in this time period are similar to those for persons treated at earlier time periods, with any one of the following additional exclusion criteria: Patients older than 80 years, those taking oral anticoagulants with an international normalized ratio ≤ 1.7 , those with a baseline National Institutes of Health Stroke Scale score >25 , or those with both a history of stroke and diabetes. Therefore, for the 3-to-4.5-hour window, all patients receiving an oral anticoagulant are excluded regardless of their international normalized ratio. The relative utility of rtPA in this time window compared with other methods of thrombus dissolution or removal has not been established.

2. The efficacy of intravenous treatment with rtPA within 3 to 4.5 hours after stroke in patients with these exclusion criteria is not well established (Class IIb Recommendation, Level of Evidence C) and requires further study.

2009 European Stroke Organization Guidelines²²

1. Intravenous rtPA (0.9 mg/kg body weight, maximum 90 mg), with 10% of the dose given as a bolus followed by a 60-minute infusion, is recommended within 4.5 hours of onset of ischaemic stroke (Class I, Level A), although treatment between 3 and 4.5 h is currently not included in the European labelling (modified January 2009).

2012 9th American College of Chest Physicians Guidelines²³

2.1 IV Recombinant Tissue Plasminogen Activator (r-tPA) for Patients With Acute Ischemic Stroke

2.1.1. In patients with acute ischemic stroke in whom treatment can be initiated within 3 h of symptom onset, we recommend IV r-tPA over no IV r-tPA (Grade 1A).

2.1.2. In patients with acute ischemic stroke in whom treatment can be initiated within 4.5 but not within 3 h of symptom onset, we suggest IV r-tPA over no IV r-tPA (Grade 2C).

2.1.3. In patients with acute ischemic stroke in whom treatment cannot be initiated within 4.5 h of symptom onset, we recommend against IV r-tPA (Grade 1B).

정맥내 혈전용해술 진료지침 권고사항 개정안

1. 허혈성 뇌졸중 환자에서 증상 발생(최종적으로 정상이었던 시간 기준) 3시간 이내에 투여가 가능한 경우, IV tPA 치료를 한다(근거수준 Ia, 권고수준 A). 단, 영상검사에서 뇌출혈이 배제되어야 하며, 그의 적응증은 표 2에 따른다. -문구 개정

2. 위의 치료는 81세 이상의 환자에서도 적용 가능하다(근거수준 Ib, 권고수준 A). -추가

3. 허혈성 뇌졸중 환자에서 증상 발생(최종적으로 정상이었던 시간 기준) 3-4.5 시간 사이에 투여가 가능한 경우 IV tPA 투여를 할 수 있다(근거수준 Ia, 권고수준 A). -추가

*단, 80세 이상, 심한 신경학적 장애(NIHSS점수 25점 초과), 과거 뇌졸중과 당뇨병의 병력이 함께 있는 환자, 경구 항응고제를 복용하고 있는 환자에서는 3-4.5시간 투여할 근거가 부족하다.

4. IV tPA 치료는 치료하지 않은 군에 비하여 유의하게 높은 뇌출혈의 위험이 있으므로 그 위험성에 대하여 숙지하고 있어야 한다(근거수준 Ia, 권고수준 A).

5. 정맥내 스트렙토키나아제(streptokinase)는 출혈의 위험이 유의하게 높으므로 사용하지 말아야 한다(근거수준 Ia, 권고수준 A).

6. 허혈성 뇌졸중에서 tPA 이외의 정맥내 혈전용해제(urokinase, tenecteplase, desmoteplase)의 효과는 아직

TABLE 2. 정맥내 혈전용해술 적응증(개정 후)

1. 신경학적 장애가 동반되고 경미하지 않은 허혈성 뇌졸중
2. 신경학적 장애가 자발적으로 신속히 호전되지 않아야 함
3. 신경학적 장애가 심한 환자는 치료 시 주의해야 함
4. 거미막하 출혈(subarachnoid hemorrhage)로 인한 증상이 아니어야 함
5. 최근 3개월 이내에 두부 외상(head trauma) 및 뇌졸중이 없어야 함
6. 최근 3개월 이내에 심근 경색이 없어야 함
7. 최근 21일 이내에 소화기 및 비뇨기계 출혈이 없어야 함
8. 최근 14일 이내에 주요 수술(major surgery)을 시행하지 않았어야 함
9. 최근 7일 이내 압박불가능한 동맥 천자(arterial puncture)를 시행하지 않았어야 함
10. 두개내 출혈(intracranial hemorrhage)의 과거력이 없어야 함
11. 혈압은 수축기 혈압 185 mmHg 및 확장기 혈압 110 mmHg 이내로 조절되어야 함
12. 신체 검진 당시, 출혈 및 외상(골절 포함)이 발견되지 않아야 함
13. 경구 항응고제를 복용하고 있다면 INR 1.7 이하여야 함
14. 과거 48시간 이내 헤파린을 투여받았다면, aPTT가 정상범위 이내로 조절되어야 함
15. 혈소판 수치는 100,000 mm³ 이상이어야 함
16. 혈당 수치는 50 mg/dL (2.7 mmol/L) 이상이어야 함
17. 경련(seizure) 후 발생한 신경학적 장애가 아니어야 함
18. CT에서 저음영병변이 뇌반구의 1/3 이상인 다엽경색(multifobar infarction)이 아니어야 함
19. 환자 또는 보호자가 치료에 따르는 위험과 이득에 대해 이해하고 있어야 함

TABLE 3. 정맥내 tPA 투여 방법

1. 몸무게 kg당 총 0.9 mg을 계산하여 용량의 10%는 1분 동안 bolus로 주고 나머지를 60분간 주입한다(최대용량 90 mg을 넘지 않는다).
2. 환자는 monitoring을 위해 intensive care unit 또는 stroke unit에 입원한다.
3. 혈전용해제 투여 중에는 신경학적 검진을 매 15분 간격으로, 다음 6시간 동안은 매 30분 간격으로, 다음 16시간 동안은 매 시간 시행한다.
4. 환자가 심한 두통을 호소하거나 갑작스러운 혈압 상승, 오심, 구토 등의 증상이 발생했을 경우, rt-PA의 투여를 중단하고 응급 CT를 시행한다.
5. 혈압은 혈전용해제 투여 중 또는 투여 후 첫 2시간 동안은 매 15분 간격으로, 다음 6시간 동안은 매 30분 간격으로, 다음 16시간 동안은 매 1시간 간격으로 측정한다.
6. 혈압조절
 - 1) 수축기 혈압이 180 mmHg 이상 또는 확장기 혈압이 105 mmHg 이상인 경우
 - Labetalol 10 mg 정맥 투여한다(1-2분 동안). 조절이 안되면 10-20분 간격으로 반복 투여할 수 있다(최대 300 mg 까지 투여 가능).
 - 또는 labetalol 10 mg 정맥투여 뒤 분당 2-8mg 주입한다.
 - 2) 수축기 혈압이 230 mmHg 이상 또는 확장기 혈압이 140 mmHg 이상인 경우
 - Labetalol 10 mg 정맥 투여한다(1-2분 동안). 조절이 안되면 10-20분 간격으로 반복 투여할 수 있다(최대 300 mg 까지 투여 가능).
 - 또는 labetalol 10 mg 정맥투여 뒤 분당 2-8 mg 주입한다.
 - 또는 nicardipine 시간당 5 mg 정맥투여한다. 5분마다 시간당 2.5 mg 증량(최대 시간당 15 mg 투여 가능)

입증되지 않았다(근거수준 IV, 권고수준 C).

7. IV tPA 치료는 조기에 투여될수록 환자의 예후가 좋아 지므로, 적응증과 금기증을 확인한 후 가능한 신속히 시작 하도록 한다(근거수준 Ia, 권고수준 A).

8. IV tPA 투여 방법은 표 3에 따른다(근거수준 Ia, 권고 수준 A). -추가

동맥내 혈전용해술 (Intra-Arterial Thrombolysis)

동맥내 혈전용해술 진료지침 개정의 필요성

동맥내(Intra-Arterial, 이하 IA) 혈전용해술은 동맥이 막힌 부위에 직접 카테터를 통하여 혈전용해제를 투여하거나 물리적으로 혈전을 제거하여 혈류를 재개통시키는 방법으로, 준비된 시설이 필요하고 더 오랜 시간이 걸린다는 단점이 있으나, 높은 재개통 성공률을 보이고, 기계적(mechanical) 혈전용해술의 경우 혈전용해제를 투여하지 않을 수 있어 출혈 위험을 낮출 수 있는 등의 장점들로 정맥내 혈전용해술이 실패하거나 또는 적응증이 되지 않는 경우 적용할 수 있는 치료법이다. 동맥내 혈전용해술은 그 특성상 대규모 임상연구가 어려워 다른 치료법에 비해 상대적으로 근거가 충분하지 못하였으나, 그동안 축적된 많은 연구를 바탕으로 최근에 메타 연구가 발표되었고²⁴ 현재는 상당한 근거가 있는 치료법으로 인정되고 있어 진료지침에 이를 새로이 반영할 필요성이 있다. 또한 기계적 혈전용해술 방법으로 MERCI device, Penumbra system, EKOS microcatheter 등 다양한 기구들이 그간 사용되어 왔으나 최근에는 Solitaire, TREVO 같이 스텐트를 응용하여 혈전을 꺼내는 방법들이 MERCI 같은 기존 방법보다 더 좋은 결과를 보여주고

있어, 향후 이러한 stent retriever 계열이 동맥내 혈전용해술의 주요 방법으로 부상할 전망이다.

동맥내 혈전용해술 진료지침 개정 전 권고사항

1. 동맥내 혈전용해술은 6시간 이내에 발생한 중대뇌동맥이나 내경동맥 폐색 환자 중 정맥내 혈전용해술 치료의 적응증이 되지 않는 환자(권고수준 A, 근거수준 Ib), 혹은 최근의 수술 등으로 정맥내 혈전용해술이 금지인 환자(권고수준 B, 근거수준 III)를 대상으로 고려할 수 있다.

2. 동맥내 혈전용해술을 시행하는 기관은 뇌혈관 조영 장비가 즉각적으로 사용 가능해야 하며 훈련 받은 중재시술 전문가가 있어야 한다. 각 기관은 기관내에 동맥내 혈전용해술을 시행하는 의사의 판단기준을 마련하도록 노력해야 한다(권고수준 B, 근거수준 III).

3. 뇌바닥동맥(basilar artery) 폐색과 같은 후방순환계 뇌졸중 환자에서 동맥내 혈전용해술을 기관내 기준에 따라 치료방법으로 사용할 수 있다(권고수준 C, 근거수준 IV).

2007년 7월 1일 이후 발표된 동맥내 혈전용해술 연구 결과 및 근거

Intra-Arterial Thrombolysis Meta-Analysis

허혈성 뇌졸중에서 동맥내 혈전용해술의 효과를 입증한 단일 연구는 pro-urokinase를 이용한 PROACT II 연구가 유일하다.²⁵ 그러나 단일 II상 연구이고, 그 효과도 크다고 할 수는 없어, 당시에 미국 FDA 승인을 받지는 못하였다. 이후에도 동맥내 혈전용해술에 대한 연구는 지속적으로 진행되었으나 그 특성상 다른 치료법들에 비해 상대적으로 연구 참여자 수가 적어 통계 검정력이 부족하기 때문에 뚜렷하

게 효과를 입증한 단일 무작위배정 대조군 임상연구는 발표되지 않았다. 그러나 이미 임상적으로는 그 효용성이 인정되어 실제로 널리 쓰이고 있는 상황이며, 최근에 동맥내 혈전용해술 무작위배정 임상연구 5개에 대한 메타분석 연구결과가 발표되어 그 근거가 보강되었다.²⁴ 동맥내 혈전용해술을 받은 허혈성 뇌졸중 환자 224명과 대조군 171명의 90일째 혹은 연구 종료 시점의 예후를 비교했을 때, 치료를 받은 군에서 mRS 0-2점일 확률(odds ratio [OR]=2.05; 95% CI, 1.33 to 3.14; $P=0.001$)과 0-1점일 확률(OR=2.14; 95% CI, 1.31 to 3.51; $P=0.003$) 모두 뚜렷이 유의하게 증가했고, 혈관 재개통 확률과도 유의한 연관성을 보였다(완전 재개통, OR=4.62; 95% CI, 2.02 to 10.56; $P=0.0003$). 신경영상적 및 증후성 뇌내 출혈은 동맥내 혈전용해술을 받은 치료군에서 증가하였지만, 양 군 간에 사망률의 차이는 없었다. 이 연구는 동맥내 혈전용해술 치료의 근거를 제시하는 연구로서 의의가 있다.

Basilar Artery International Cooperative Study (BASICS)

전체 뇌경색의 3-5%를 차지하는 뇌바닥동맥 폐색은 환자의 예후가 나쁘고, 앞순환부 경색과 달리 NIHSS 점수로 증상의 심각도가 정확히 반영되지 않아 그간 제대로 구성된 전향적 연구결과가 부족한 실정이었는데 2009년에 대규모 전향적 연구가 발표되었다.²⁶ 2002년부터 2007년까지 미국과 유럽에서 확인된 총 619명의 급성 뇌바닥동맥 폐색 환자 중 치료를 받지 않은 27명을 제외한 592명의 환자들을 전향적으로 관찰한 결과, 402명(68%)의 환자가 1개월째 불량한 예후(mRS \geq 4)를 보였고 그 중 214명(36%)의 환자가 사망하였으며 동맥내 혈전용해술과 정맥내 혈전용해술의 단순 비교에서 동맥내 치료의 우월성이 입증되지는 못하였다. 그러나 뇌바닥동맥 폐색은 매우 불량한 예후를 보이므로 정맥내 혈전용해술이 실패하거나 적응증이 아닌 경우 동맥내 혈전용해술을 고려할 수 있다.

Multi-MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia)

Multi-MERCI는 concentric clot retriever 기구를 사용하여 혈전을 제거하는 다기관 연구로 IV tPA 치료에도 불구하고 주요 혈관이 재개통되지 않은 164명의 환자들을 대상으로 발생 8시간 이내 치료 결과를 보고하였는데, 기구만 사용해서는 57.3%, 혈전용해제까지 투여한 경우 69.5%의 재개통률을 보였다.²⁷ 참여 환자의 NIHSS 중앙값이 19점으로 증상이 심한 환자를 대상으로 진행하였다는 점을 감안하여도 사망률은 34%로 높은 편이어서 이후 동맥내 혈전용해술에 대한 부정적 인식의 원인 중 하나가 되었으며 나중에 개

발된 기계적 혈전용해술(mechanical thrombolysis) 기구의 주요 비교 대상이 되었다. 이후 기존의 MERCI 연구 결과를 포함한 pooled analysis를 실시하여 예후관련 인자 분석을 실시했는데, 그 결과 재개통 여부가 예후에 가장 중요한 요인이었다.²⁸

Penumbra Pivotal Trial and Post-Marketing Study

Penumbra device는 혈전을 잘게 부수어 흡입하는 방식의 mechanical thrombolysis 기구로 첫 보고에서 발생 8시간 이내의 125명 환자를 대상으로 81.5%라는 높은 재개통률(Thrombolysis in Myocardial Ischemia, 이하 TIMI, Grade 2-3)을 보였고²⁹ 이후 발표된 시판 후 연구(post-marketing study)에서도 역시 87%라는 높은 재개통률을 보여 많은 주목을 받았다.³⁰ 그러나 기구 특성상 혈관벽리 같은 혈관 손상 위험성이 있어서 비교적 많은 경험을 필요로 하고, 다른 mechanical thrombolysis 기구와의 직접적인 비교 연구가 없다는 등의 단점들이 지적되고 있어 향후 추가적인 후속 연구를 필요로 하고 있다.³¹

Solitaire with the Intention For Thrombectomy (SWIFT)

Solitaire는 뇌혈관 동맥류 코일 시술 시에 혈관을 지지하는 용도로 개발되었던 스텐트로 이 기구를 사용하여 뇌혈관 내 혈전을 비교적 용이하게 제거할 수 있다는 사실이 알려지면서 이러한 목적으로 새로이 개발된 stent retriever이다. 처음 22명을 대상으로 한 후향적 관찰 연구에서 Thrombolysis in Cerebral Infarction (이하 TIC1) grade 2a,b/3 재개통률 90.9%라는 놀라운 결과를 보고하였다.³² 이후 113명의 환자를 대상으로 기존의 MERCI device와 직접적인 무작위비교를 한 SWIFT 연구에서 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.³³ 임상적으로도 3개월째 좋은 신경학적 예후(mRS 0-2 등) 분율 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 $P=0.02$)로 유의한 차이를 보였다.

Trevo 2

Trevo device도 Solitaire 같은 stent retriever로서 SWIFT처럼 MERCI와 비교한 전향적 무작위배정 연구를 진행하였다.³⁴ 발생 8시간 이내의 뇌졸중 환자를 대상으로 Trevo군 88명과 MERCI군 90명을 비교한 결과 일차 결과 변수인 TIC1 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 $P < 0.0001$). 안정성 측면에서 3개월 사망률은 Trevo 15%, MERCI 23%로 유의한 차이는 없었으나($P = 0.1826$) 임상 효과에서는 3개월째 mRS 0–2 분을 Trevo 40%, MERCI 22% (OR 2.39 [1.16–4.95], 비열등성 $P = 0.013$)로 유의한 차이를 보였다. 이렇듯 최근에 진행된 동맥내 혈전용해술 연구 결과들은 일관되게 stent retriever 형태의 우월성을 보이고 있어 앞으로 stent retriever가 동맥내 혈전용해술을 주도할 전망이다.

기타 동맥내 혈전용해술 연구들 및 전망

비교적 최근까지만 해도 동맥내 혈전용해술, 특히 물리적 혈전용해술에 대해서는 높은 재개통률에 상응할 만큼 환자의 예후가 호전되지 않는 결과를 보여 그 임상적 근거가 부족하다는 회의적 시각들이 있었고^{35,36} 최근 발표된 ACCP 진료지침에서도 이러한 분위기를 반영하여 물리적 혈전용해술에 대해 부정적으로 기술되었다.²³ 그러나 최근 SWIFT와 TREVO 결과가 나란히 발표되면서 이러한 분위기가 반전되는 계기가 되고 있다.³⁷

처음에 정맥내 혈전용해술을 시행한 후 반응이 없는 경우 동맥내 혈전용해술을 이어서 시도하는 combined (bridging) IV/IA thrombolysis는 이미 국내를 포함한 다수의 병원들에서 선별적으로 시행하고 있으나 아직 근거가 충분하지 않은 상황인데, 이를 비교하는 다기관 전향적 연구인 IMS-III 연구는 현재 중단된 것으로 알려져서 향후 추이를 지켜볼 필요가 있다.³⁸

최근 개정된 외국 동맥내 혈전용해술 진료지침 권고사항

2009 AHA Scientific Statement³⁹

Intra-Arterial Thrombolysis

1. Intra-arterial thrombolysis is indicated for treatment of selected patients with major stroke of <6 hours' duration due to an occlusion of the middle cerebral artery (Class I, Level of Evidence B) (This recommendation has not changed since the publication of previous guidelines).

2. Intra-arterial thrombolysis is reasonable for patients who have contraindications to the use of intravenous thrombolysis, such as recent surgery (Class IIa, Level of Evidence C) (This recommendation was not included in the previous guidelines).

3. The availability of intra-arterial thrombolysis should generally not preclude the intravenous administration of rt-PA in otherwise eligible patients (Class I, Level of Evidence A).

4. Treatment requires the patient to be at an experienced stroke center with immediate access to cerebral angiography and qualified interventionalists. Facilities should define criteria to credential individuals who can perform intra-arterial thrombolysis (Class I, Level of Evidence C).

Mechanical Clot Extraction

1. Although the Concentric Merci device can be useful for extraction of intra-arterial thrombi in appropriately selected patients, the utility of the device in improving outcomes after stroke remains unclear (Class IIb, Level of Evidence B).

2. The usefulness of other endovascular devices is not yet established, but they may be beneficial (Class IIb, Level of Evidence C).

2012 9th American College of Chest Physicians Guidelines²³

2.2 Intraarterial Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke

2.2.1. In patients with acute ischemic stroke due to proximal cerebral artery occlusions who do not meet eligibility criteria for treatment with IV r-tPA, we suggest intraarterial (IA) r-tPA initiated within 6 h of symptom onset over no IA r-tPA (Grade 2C).

2.2.2. In patients with acute ischemic stroke we suggest IV r-tPA over the combination IV/IA r-tPA (Grade 2C).

Remarks: Carefully selected patients who value the uncertain benefits of combination IV/IA thrombolysis higher than the associated risks may choose this intervention. Patients who prefer to avoid risk in the setting of uncertain benefits are more likely to choose IV r-tPA alone.

2.3 Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke

2.3. In patients with acute ischemic stroke, we suggest against the use of mechanical thrombectomy (Grade 2C).

Remarks: Carefully selected patients who value the uncertain benefit of mechanical thrombectomy higher than the associated risks may choose this intervention.

2012 Standards of Practice Committee of the Society of NeuroInterventional Surgery⁴⁰

1. The availability of intra-arterial therapy should generally not preclude the intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in otherwise eligible patients (American Heart Association [AHA] Class I, Level of Evidence A, Centre for Evidence Based Medicine [CEBM] level 1b, grade A-B).*

2. Treatment requires the patient to be at an experienced stroke center with rapid access to cerebral angiography and qualified interventionalists (AHA Class I, Level of Evidence C, CEBM level 2C, grade C).*

3. Intra-arterial chemical thrombolysis is an option for the treatment of selected patients with major stroke of <6 h duration due to an occlusion of the middle cerebral artery and who are not otherwise candidates for intravenous rt-PA (AHA Class I, Level of Evidence B, CEBM level 2b, grade B).*

4. Intra-arterial chemical thrombolysis is reasonable for patients who have contraindications to the use of intravenous thrombolysis, such as recent surgery (AHA Class IIa, Level of Evidence C, CEBM level 4, grade C).*

5. Combination intravenous/intra-arterial therapy is reasonable in selected patients who present with major stroke of <4.5 h duration (AHA Class IIa, Level of Evidence B, CEBM level 2a, grade B).

6. Intra-arterial thrombus removal with the Penumbra aspiration system or Concentric MERCI clot retrieval device is reasonable in selected patients with major stroke where care has been initiated at <8 h duration although data regarding improvement of clinical outcomes is unclear (AHA Class IIa, Level of Evidence B, CEBM level 2a, grade B).

7. The usefulness of other endovascular devices is not yet established, but they may be beneficial and may be considered (AHA Class IIb, Level of Evidence C, CEBM level 4, grade C).*

8. The usefulness of endovascular treatment in the posterior circulation is not yet established, but it may

be beneficial and may be considered, even beyond the 6–8 h time window typical for anterior circulation stroke (AHA Class IIb, Level of Evidence C).

*As already defined by the AHA guidelines for the early management of adults with ischemic stroke (Circulation 2007) and AHA statement regarding indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures (Circulation 2009).

개정된 국내의 권고 사항

1. 동맥내 혈전용해술은 6시간 이내에 발생한 중대뇌동맥이나 내경동맥 폐색 환자 중 정맥내 혈전용해술 치료의 적응증이 되지 않거나 최근 수술 등으로 금기인 환자를 대상으로 고려할 수 있다(근거수준 Ia, 권고수준 A)–근거수준 및 권고수준 개정.

2. 동맥내 혈전용해술을 시행하는 기관은 뇌혈관 조영장비가 즉각적으로 사용 가능해야 하며 훈련 받은 중재시술 전문가가 있어야 한다. 각 기관은 동맥내 혈전용해술을 시행하는 의사의 기준을 마련하도록 노력해야 한다(GPP)–근거수준 및 권고수준 개정.

3. 뇌바닥동맥(basilar artery) 폐색과 같은 뒷순환계 뇌졸중 환자에서 동맥내 혈전용해술을 기관내 기준에 따라 치료 방법으로 사용할 수 있다(근거수준 III, 권고수준 B)–근거수준 및 권고수준 개정.

4. 정맥내 혈전용해술이 가능하면 우선 시행하고, 반응이 없는 경우 추가적으로 동맥내 혈전용해술을 시도할 수 있다(근거수준 III, 권고수준 B)–추가.

5. 물리적 혈전용해술은 8시간 이내에 발생한 주요 동맥 폐색 허혈성 뇌졸중 환자에게 시행할 수 있다. 기구 선택은 stent retriever 계열을 우선 고려할 수 있으며, 환자의 상태에 따라 시행자가 결정할 수 있다(근거수준 Ib, 권고수준 A)–추가.

중심 단어: 진료지침, 허혈성 뇌졸중, 급성기 치료, 정맥내 혈전용해술, 동맥내 혈전용해술, 기계적 혈전용해술

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1. 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;333:1581-1587.
2. Schumacher HC, Bateman BT, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr

- JP, Sacco RL, et al. Use of thrombolysis in acute ischemic stroke: analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2004. *Ann Emerg Med* 2007;50:99-107.
3. Jung KH, Lee SH, Kim BJ, Yu KH, Hong KS, Lee BC, et al. Secular trends in ischemic stroke characteristics in a rapidly developed country: results from the Korean stroke registry study (secular trends in Korean stroke). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:327-334.
 4. Second European-Australasian acute stroke study investigators. 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). *Lancet* 1998;352:1245-1251.
 5. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:493-495.
 6. 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;363:768-7747.
 7. 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. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
 8. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-2363.
 9. 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.
 10. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364-2372.
 11. Tong D. Are all IV thrombolysis exclusion criteria necessary? Being smart about evidence-based medicine. *Neurology* 2011;76:1780-1781.
 12. Balucani C, Levine SR. Mild stroke and rapidly improving symptoms: it's not always a happy ending. *Stroke* 2011;42:3005-3007.
 13. Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Cox M, Olson DM, Hernandez AF, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from get with the guidelines-stroke. *Stroke* 2011;42:3110-3115.
 14. Albers GW, Goldstein LB, Hess DC, Wechsler LR, Furie KL, Gorelick PB, et al. Stroke treatment academic industry roundtable (STAIR) recommendations for maximizing the use of intravenous thrombolytics and expanding treatment options with intra-arterial and neuroprotective therapies. *Stroke* 2011;42:2645-2650.
 15. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, et al. Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke* 2010;41:e25-33.
 16. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (pre-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011;10:978-986.
 17. Huisa BN, Liebeskind DS, Raman R, Hao Q, Meyer BC, Meyer DM, et al. Diffusion-weighted imaging-fluid attenuated inversion recovery mismatch in nocturnal stroke patients with unknown time of onset. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012 Feb 8. [Epub ahead of print].
 18. 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. *N Engl J Med* 2012;366:1099-1107.
 19. Sharma VK, Ng KW, Venketasubramanian N, Saqqur M, Teoh HL, Kaul S, et al. Current status of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Asia. *Int J Stroke* 2011;6:523-530.
 20. Rha JH, Shrivastava VP, Wang Y, Lee KE, Ahmed N, Bluhmki E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke with alteplase in an Asian population: results of the multicenter, multinational safe implementation of thrombolysis in stroke-non-European union world (SITS-NEW). *Int J Stroke* 2012.
 21. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP, Jr. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009;40:2945-2948.
 22. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. [database on the Internet] http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO%20Guidelines_update_Jan_2009.pdf.
 23. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e601S-636S.
 24. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2010;41:932-937.
 25. PROACT investigators. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. Prolyse in acute cerebral thrombolism. *Stroke* 1998;29:4-11.
 26. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009;8:724-730.
 27. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008;39:1205-1212.
 28. Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, Duckwiler G, Smith WS. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCİ) and Multi MERCI Trials. *Stroke* 2009;40:3777-3783.
 29. The penumbra pivotal stroke trial investigators. Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009;40:2761-2768.
 30. Tarr R, Hsu D, Kulcsar Z, Bonvin C, Rufenacht D, Alfke K, et al. The POST trial: initial post-market experience of the penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe. *J Neurointerv Surg* 2010;2:341-344.
 31. Hussain SI, Zaidat OO, Fitzsimmons BF. The penumbra system for mechanical thrombectomy in endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology* 2012;79:S135-141.
 32. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, et al. Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke* 2010;41:2559-2567.
 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. Baker WL, Colby JA, Tongbram V, Talati R, Silverman IE, White CM, et al. Neurothrombectomy devices for the treatment of acute ischemic stroke: state of the evidence. *Ann Intern Med* 2011;154:243-252.
36. Brinjikji W, Rabinstein AA, Kallmes DF, Cloft HJ. Patient outcomes with endovascular embolectomy therapy for acute ischemic stroke: a study of the national inpatient sample: 2006 to 2008. *Stroke* 2011;42:1648-1652.
37. Gorelick PB. Assessment of stent retrievers in acute ischaemic stroke. *Lancet* 2012;380:1208-1210.
38. NINDS statement. Interventional management of stroke III trial. <http://www.ninds.nih.gov/disorders/clinicaltrialsINCT00359424.htm>
39. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, Barnwell SL, Creager MA, Gupta R, et al. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2009;119:2235-2249.
40. Blackham KA, Meyers PM, Abruzzo TA, Albuquerque FC, Fiorella D, Fraser J, et al. Endovascular therapy of acute ischemic stroke: report of the standards of practice committee of the society of neurointerventional surgery. *J Neurointerv Surg* 2012;4:87-93.