

Trombolüütiline ravi isheemilise insuldi korral

Janika Kõrv, Riina Vibo, Mai Roose – TÜ Kliinikumi närvikliinik

insult, trombolüüs, ravimeetod

Trombolüüsi eesmärgiks on taastada verevool tromboosist tingitud isheemilises ajukoos ning seeläbi peatada neuroneid kahjustav nn isheemiline kaskaad, et ära hoida närvirakkude pöördumatut kahjustust. Kõik trombolüütilised ained on plasminogeeni aktivaatorid, mis konverteerivad proensüüm plasminogeeni plasmiiniks. Plasmiin lõhustab olulisema trombi komponendi – fibrini – ja kutsub sellega esile trombi lõhustumise. Trombolüütiline ravi ajuinfarkti akuutses faasis (<3 t) vähendab surmajuhtude ja kõrvalabist sõltuvate patsientide arvu. Tehniliselt on ravimi veeni manustamine lihtne, kuid võimalike komplikatsioonide tõttu on oluline protseduur teha spetsialiseeritud keskustes õigesti valitud patsientidel.

Kuigi ajurabanduse kliinilise pildi kirjeldus pärineb juba antiikkreeklastelt, hoogustus insuldi patogeneesi uurimine alles renessansiajal. Termin "isheemiline apopleksia" võeti kasutusele 19. sajandi keskpaigas, kui saadi teada, et ägeda isheemilise insuldi olulisemaks põhjuseks on vere-soone sulgus emboli või trombi tõttu. Isheemilise insuldi kõige sagedamaks põhjuseks peetakse keskmise ajuarteri tromboosi, mida on ajuarterite angiograafiliste uuringutega leitud 80%-l ägeda insuldiga patsientidest (1). Nüüdisaegsed pilt- ja funktsionaaldiagnostilised meetodid on oluliselt avardanud meie teadmisi insuldi patogeneesist ja patofüsioloogiast.

Ka ajurabanduse ravivõimaluste otsingud on läbi teinud kõik meditsiiniajaloo etapid. Kuni 19. sajandi keskpaigani tunnustati raviprotseduure, mis algasid lahtistite tarvitamisega, jätkusid aadrilaskmisega ja lõppesid taastavate protseduuridega. Alles möödunud sajandi keskpaigas selgus, et võrreldes teiste elunditega on ajul tohutult suurem energiavajadus, olles täielikus sõltuvuses normaalsest häireteta verevarustusest. Tervel inimesel on aju verevoolu mahtkiirus 50 ml/100 g/min. Verevoolu vähenemine alla 20–25 ml/100 g/min kompenseeritakse hapniku tarbimise suurenemisega. Raku-membraanide ioonpumbad lakkavad töötamast, kui verevool langeb alla 10 ml/100g/min (2), see aga tingib massiivse kaltsiumi sissevoolu rakkudesse

ning ajuparenhüümis tekib oht pöördumatu kahjustuse kujunemiseks. Juba hukkunud närvirakud kahjustatud piirkonnas ei ole taastumisvõimelised ning funktsioonide paranemine on võimalik üksnes aju plastilisuse arvel. Mõned minutid pärast verevoolu lakkamist kujuneb pöördumatult hukkunud närvirakkude ümbrusse nn penumbra-ala, kus osalise verevoolu säilimise tõttu on neuronid verevoolu taastamise korral eluvõimelised. Loomkatsed on näidanud, et verevoolu taastamine esimese 2–5 tunni jooksul vähendab kahjustuse ulatust. Kahjustus on seda väiksem, mida kiiremini verevool taastub (3). Niinimetatud terapeutilise akna laius ehk aeg, mille jooksul on võimalik närvirakke penumbra-alal päästa, ei ole täpselt teada, kuid oletatakse, et inimestel võiks see olla umbes 6 tundi (3).

Isheemilise insuldi ravis on proovitud erinevaid ravimeetodeid: trombi kirurgilist eemaldamist, vere-sooni laiendavaid aineid, hemodilutsiooni. Kliinilises praktikas on positiivseid tulemusi andnud vaid trombi lagundavad ehk trombolüütilised ravimid.

Esimesteks trombolüütilisteks preparaatideks kliinilistes uuringutes olid plasminogeeni aktivaatorid streptokinaas ja urokinaas, mis olid efektiivsed tekkinud trombi lõhustamisel ja verevoolu taastamisel isheemilises koldes (4). Trombolüüsi eesmärgiks on taastada verevool kahjustatud ajukoos ja seeläbi peatada neuroneid kahjustav nn isheemiline kaskaad ning ära hoida närvirakkude pöördumatu kahjustus.

Lisaks võiks trombolüütiline ravi toimida sünergistlikult teiste ravimitega (nt neuroprotektoritega), mis tänu taastunud verevoolule jõuavad paremini sihtkohta (5) ning piiravad kaltsiumist tingitud kahjustust ja eksitotoksilisi toimeid. Kõik trombolüütilised ained on plasminogeeni aktivaatorid, mis konverteerivad proensüüm plasminogeeni plasmiiniks. Plasmiin lõhustab trombi olulisema komponendi – fibrini – ja kutsub esile trombi lõhustumise.

Trombolüüs on olnud suhteliselt ohutult kasutusel ägeda müokardiinfarkti ravis vaatamata erinevatele hemorraagilistele komplikatsioonidele. Kiire ajuveevoolu taastamine peaaegu võib aga түsistuda ulatuslike ajusiseste verevalandustega, komplitseerides ning piirates seega oluliselt seda tüüpi ravimite kasutamist isheemilise insuldi korral.

Esimesed kliinilised uuringud trombolüütiliste preparaatidega isheemilise insuldiga patsientidel tehti üle 40 aasta tagasi, kuid suurema suremuse ja hemorraagiliste түsistuste tõttu ravimirühmas uuringud lõpetati. Koos peaaegu kompuutertomograafilise (KT) uuringu kasutuselevõtuga tekkis võimalus täpsemalt hinnata ajukahjustuse suurst ning vastavad uuringud algasid uuesti. Uuritud trombolüütilised ained on streptokinaas, urokinaas, rekombinantne pro-urokinaas ja rekombinantne koe plasminogeeni aktivaator (rt-PA).

Streptokinaas, mis isoleeriti 1950ndatel, on nõrgalt antigeensete omadustega β -hemolüütilise streptokoki kultuurist filtratsiooni teel valmistatav n-ö looduslik produkt. Streptokinaas ühineb ringleva plasminogeeniga, plasminogeeni ja fibrinogeeni tase langeb ja fibrini laguproduktide hulk veres suureneb. Bioloogiline ja eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 80 minutit. Fibriniil ja selle laguproduktidel on täiendav antikoagulantne toime, mistõttu trombiini aeg võib pikeneda enam kui 4 tunnini (6).

Kolm suurt kliinilist ravimiuuringut streptokinaasiga ägeda isheemilise insuldiga patsientidel (MAST-E, MAST-I ja ASK) lõpetati negatiivsete tulemuste tõttu ennetähtaegselt (7). Tulemuste metaanalüüs näitas, et ravimirühmas oli suurem ajuhemorraagia ja surma tekke risk ning funktsionaalne paranemine ei olnud

platseeborühmaga võrreldes parem. Negatiivseid tulemusi on seostatud ravimi liialt suure annusega (1,5 MU), ravi hilise alguse (enamikul patsientidel >3 tunni haigestumisest) ning kaasuva aspiriin- ja hepariinraviga (8). Streptokinaas põhjustab fibrini lõhustumise aeglustumise, mis toob kaasa pikenenud antikoagulatiivse toime ja suurendab sellega ka kolde hemorraagilise transformatsiooni ohtu, ilma et soodustaks kasulikku reperfusiooni. Lisaks on streptokinaasil ebasoodne vererõhku alandav toime, mis kõrvaldab reperfusiooni soodsa toime (6).

Kümme aastat pärast uuringuid streptokinaasiga sünteesiti uus trombolüütiline preparaat – **urokinaas** –, mida leidub uriinis ja inimloote neerurakkude kultuuris ning mis toimib, aktiveerides plasminogeeni konversiooni plasmiiniks. Urokinaasi poolväärtusaeg on ligi 2,5 tundi. Tal puuduvad antigeensed omadused, toime fibriniile on spetsiifilisem ja süsteemne toime väiksem kui streptokinaasil. Kliinilised uuringud urokinaasiga algasid 1980. aastatel. Uuritavate arv oli väike, ravimit manustati intravenoosselt (i.v.) ühe nädala jooksul haigestumisest, funktsionaalset paranemist ei hinnatud adekvaatselt (9). Kuigi tulemused ei olnud lõplikult negatiivsed, uuringuid edasi ei jätkatud.

Nii streptokinaas kui ka urokinaas ei ole jõudnud ägeda isheemilise insuldi ravis igapäevapraktikasse. Erinevalt suhteliselt positiivsetest tulemustest südame, kopsu ja perifeersete vaskulaarsete haiguste ravis, on trombolüüs eeltoodud preparaatidega isheemilise insuldi korral vastunäidustatud (4).

Kliinilisse praktikasse on jõudnud 1980ndate algul sünteesitud rekombinantne koe plasminogeeni aktivaator (rt-PA ehk **alteplaas**). Alteplaasi tootetakse rekombinantse DNA tehnoloogiaga ja see toimib seriini proteaasina, muutes fibrini juuresolekul plaminogeeni plasmiiniks. Alteplaas soodustab lokaalset fibrinolüüsi, kusjuures süsteemne toime on tagasihoidlik. Oluline on ka alteplaasi lühike poolväärtusaeg: 5 min (6).

Esimeste loomkatsete käigus 1980. a alguses leiti, et alteplaas võiks olla efektiivne ägeda ajufarkti ravis. Peagi tõdeti, et võtmeküsimuseks on ravi alustamise kiirus. Kui isheemia loomkatsetes

kestis üle 3 tunni, siis lõplik infarkticolde suurus ei olnud enam isheemia pikkusest sõltuv. Siit ka oletus, et 3 tundi on aeg, mille jooksul neuronid hävivad taaspöördumatult (10). Kliiniliste uuringutega on samuti näidatud, et 3 tunni jooksul ajuinfarkti algusest on trombolüütiline ravi ohutu ja efektiivne (11), mõnede uuringute järgi võib see aeg olla ka pikem, isegi üle 6 tunni (3). Praeguseks ajaks on alteplaasi kasutamisest insuldi ravis korraldatud 4 enam-vähem võrreldava meetodikaga uuringut.

1995. a avaldati Euroopa mitmes keskuses tehtud ägeda insuldi platseeboga kontrollitud topeltpimedas randomiseeritud kliinilise uuringu (*European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS I*) tulemused (12). Ägeda ajuinfarktiga patsientidele manustati 6 t jooksul haigestumise algusest 60 minuti jooksul i.v. alteplaasi annuses 1,1 mg/kg, maksimaalselt 100 mg. Kontrollimatu arteriaalse hüpertensiooniga, koomas, kiiresti paraneva neuroloogilise defitsiidi ja KT-uuringul väljakujunenud ajuinfarkti või ajusisese hemorraagiaga patsiente uuringusse ei võetud. Statistiliselt oluliselt paremat prognoosi ei suudetud näidata, oluliselt suurem oli aga aju parenhümatoomsete hemorraagiatega tekkesagedus (19,8% ravimirühmas vs. 6,8% platseeborühmas). Probleemiks kujunes uuringusse võtmise kriteeriumide eiramine 18%-l patsientidest. Põhiliseks nõude rikkumiseks osutus KT-uuringul leitud suur hüpodensne ala (protokoll järgi ei võinud kujuneda isheemiline kolle ületada 1/3 keskmise ajuarteri varustusala). Neil patsientidel oli ka suur sekundaarsete ajusiseste hemorraagiatega tekkesagedus ja letaalsus ulatus 50%-ni. Patsientidel, kellele manustati ravimit täpselt protokoll järgi, olid 90 päeva tulemused paremad kui platseeborühmas (13).

Samal aastal (1995) publitseeriti ka teise USA-s tehtud neuroloogiliste haiguste ja insuldi riikliku instituudi (*National Institute of Neurologic Disorders and Stroke, NINDS*) sponsoreeritud küllaltki sarnase ülesehitusega NINDS rt-PA kliinilise insuldiuuringu tulemused (14). Sellesse uuringusse randomiseeriti patsiendid 3 tunni jooksul haigestumisest ja ravimiannus oli 0,9 mg/kg. Pooltel patsientidel alustati

ravi 90 minuti jooksul haigestumisest, ülejäänud randomiseeriti 91–180 min jooksul. Nõutav oli, et peaaju KT-uuringul puuduksid hemorraagia tunnused. Ilmnes, et ravimirühmas oli funktsionaalne paranemine 11–13% parem kui kontrollrühmas. Surmajuhtude arv ei suurenenud, kuigi sümptomaatilisi hemorraagiaid oli trombolüüsirühmas ligi 10 korda rohkem (6,4% vs. 0,6% platseeborühmas). Viimase uuringu tulemused olid sedavõrd positiivsed, et 1996. a tunnustas USA Ravimi- ja Toiduamet (*Food and Drug Administration*) alteplaasi kasutamist ägeda ajuinfarkti ravis 3 tunni jooksul alates neuroloogiliste sümptomite tekkest; näidustused ja vastunäidustused registreeriti NINDS uuringu järgi (15).

Kolmas, mitmes keskuses tehtud uuring **ECASS II** lõppes 1998. a (16). Uuringu protokoll oli sarnane ECASS I uuringuga (12), kusjuures alteplaasi annust vähendati 0,9 mg/kg. Endiselt oli lubatud ravimit manustada 6 tunni jooksul sümptomite tekkest, 80% patsientidest manustati ravimit 3–6 tunni jooksul pärast haigestumist. Erinevust funktsionaalse paranemise osas ravimi- ja platseeborühmade vahel ei täheldatud (täielikult paranenute osakaal oli 40% vs. 37% platseeborühmas).

Neljäs analoogse meetodikaga uuring oli **ATLANTIS** (isheemilise insuldi akuutne mitteinterventsionaalne trombolüüsiravi alteplaasiga, *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*), mille käigus uuriti 755 patsienti ning tulemused olid analoogsed ECASS uuringutega (17).

Mitmete kliiniliste ravimiuuringutega on näidatud, et võtmeküsimusteks trombolüütilise ravi korral alteplaasiga on ravi alustamise kiirus (<3 t) ja sobivate patsientide valik. Kliiniliste uuringute tulemuste alusel võib väita, et trombolüütiline ravi ajuinfarkti akuutses faasis (<3 t) vähendab surmajuhtude ja kõrvalabist sõltuvate patsientide arvu, mistõttu hoolimata tüsistuste riskist võib see patsientidele tuua rohkem kasu kui kahju (9). Tehniliselt on ravimi veeni manustamine lihtne, kuid võimalike komplikatsioonide tõttu on protseduur oluline teha spetsialiseeritud keskustes õigesti valitud patsientidel.

Lisaks intravenoossele trombolüüsile on kliinilistes uuringutes hinnatud ka arterisisese trombolüüsi võimalusi insuldi ravis. 1994. aastal alustati **PROACT** (prolüüs aju ägeda tromboemboolia ravis; *Prollyse in Acute Cerebral Thromboembolism*) uuringuga, kus ravimiks oli pro-urokinaas ning esimest korda püüti trombi lõhustada lokaalselt. Pro-urokinaas on rekombinantne proensüüm, mis muudetakse trombis oleva fibrini toimel urokinaasiks. Uuringusse kaasati patsiendid (n = 40), kellel esines angiograafiliselt tõestatud täielik keskmise ajuarteri algusosa sulgus. Rekanalisatsioon oli oluliselt sagedam pro-urokinaasi rühmas, kuid sümptomaatiliste ajusiseste hemorraagiatega sagedus oli suurem – 15,4% vs 7,1% platseeborühmas (18). Kuigi uuringu tulemused olid positiivsed, ei ole arterisisene trombolüüs veel igapäevasesse kliinilisse praktikasse jõudnud, osaliselt ka seetõttu, et arterisisene manustamisviis pikendab ravi algusaega 1,5 tunni võrra võrreldes veenisese manustamisega.

Ravimiuringud peaksid täpsustama “terapeutilise akna” raame: määrama kindlaks, milline on viimane piir efektiivseks ja kahjutuks ravimi manustamiseks. Praegu on käimas uuring **ECASS III**, mis selgitab, kas teatud patsientidel oleks võimalik trombolüüsi rakendada ka kuni 4 tunni jooksul alates haigestumisest (19). Endiselt püütakse rohkem teada saada ka trombolüüsi kaugtulemustest. Selleks on loodud rahvusvaheline (Euroopa Liitu, Islandit, Norrat ning Šveitsi hõlmav) insuldijärgse trombolüüsiravi seire register **SITS-MOST** (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study*), mille ülesandeks on koguda andmeid erinevates keskustes teostatud trombolüüsi tulemuste kohta.

Tulevikus on kindlasti võimalik varasemaks ja täpsemaks isheemilise kolde visualiseerimiseks kasutada magnetresonantstomograafilist difusiooni- ja perfusiooniuuringut, mille abil saab esile tuua taaspöörduva penumbra-ala. Siiani on vähe andmeid alteplaasi kasutamise kohta väljaspool spetsialiseeritud keskusi (6).

Alteplaas on ravinäidustusena ägeda ajufarkti korral registreeritud paljudes riikides. Euroopa

tervishoiu administratsioon (*European Health Authorities*) aktsepteeris ajufarkti trombolüüsiravi 2003. aastal, kuigi see oli juba varem paljudes riikides kasutusel.

Tabel 1. Insuldi trombolüütilise ravi näidustused ja vastunäidustused
TÜK närvikliinikus kasutatav trombolüüsi tegemise protokoll, mis põhineb NINDS uuringusse võtmise kriteeriumidel (5).

Näidustused

- Vanus >18 a.
- Kerge või keskmise raskusega isheemiline insult (SSS* <50).
- Kliinilise leiu püsimine 30 min – 3 t.
- Patsiendi/sugulaste nõusolek raviks.
- Patsient oli varem iseseisev, ei vajanud igapäevaelus kõrvalabi.
- KT-uuringul algava ajufarkti tunnused on diagnoositavad vähem kui 1/3 a. *cerebri media* varustusosalal.

Vastunäidustused

- Sümptomite tekke algus pole teada või need on kestnud üle 3 tunni.
- Subarahnoidaalne hemorraagia.
- Epileptilised hood haigestumisel.
- Hemipleegia ja bulbuste pööre (väga raske sümptomaatika).
- Väge kerge kliiniline leid (SSS* >50) või kiire sümptomite taandumine.
- Insult 3 kuu jooksul või ajusisene hemorraagia mis tahes eluperioodil.
- Ajukasvaja, arteriovenoosne malformatsioon või aneurüsm.
- Lumbaalpunksioon eelneva 1 nädala jooksul.
- Hüpertensioon >185/105 mm Hg (vaatamata ravile).
- Endokardiidile, septilisele emboli, perikardiidi, südame- või aordi aneurüsmi kahtlus.
- Kuu aja möödumine operatsioonist, siseelundite traumast, biopsiast või punktsioonist.
- Aktiivne maohaavand või seedetrakti verejooks.
- Rasedus või sünnitus (ka rinnaga toitmine) kuu jooksul.
- Raske ajutrauma või neurokirurgiline protseduur (<3 kuu).
- Kõrge INR** (>1,25), APTT*** (>40 sek), trombotsütopeenia (<150 x 10⁹/l), eelnev antikoagulatsiooni kasutamine või kalduvus verejooksudele.
- Raske hemorraagiline retinopaatia.
- Levinud pahaloomuline kasvaja (prognoosi halvendav).
- Muu raske haigus, mis piirab oluliselt patsiendi prognoosi või toimetulekut.

* Skandinaavia insuldiskaala.

** INR – *International Normalized Ratio*. INR on patsiendi plasma ja normaalse plasma protrombiiniägeda suhtarv, mis on korrigeeritud kasutatava trombolüüsi tundlikkuse rahvusvahelise indeksiga.

*** APTT – aktiveeritud partsiaalse trombolüüsi aeg.

Insuldi trombolüüsravi Eestis

Alates 2000. a lõpust on Eestis isheemilise insuldi ägedas staadiumis ravinäidustusena registreeritud ravimifirma Boehringer Ingelheim preparaati alteplaas (Actilyse®). Soovitatavaks annuseks on 0,9 mg/kg, maksimaalselt 90 mg i.v. infusioonina 60 min jooksul. Esimesed 10% annusest tuleb manustada i.v. boolussüstina (20). Trombolüüsi teostamisel on väga tähtis patsientide õige valik. Ravi näidustused ning vastunäidustused on toodud tabelis 1. Alteplaasi kasutamine Eestis peab toimuma suuremates keskustes, kus on võimalus muu intrakraniaalse patoloogia väljajätt KT-uuringuga. Oluline on ka kogemus KT-kujutiste interpreteerimisel: isheemiline kolle üle 1/3 keskmise ajuarteri varustusala, isegi kui muutused on väga vähe väljendunud, on vastunäidustus trombolüüsiks. Toodud kriteeriumidest (vt tabel 1) lähtuvalt ei sobi tromblüüs siis, kui haigestumisest on möödas >3 tunni, või siis, kui haigestumise aega ei saa täpselt määrata (näiteks haigestumine une ajal). Hemorraagiade tekke riski tõttu on tähtis enne ravi alustamist patsiendile ja tema perekonnale selgitada protseduurist tulenevat kasu ja sellega kaasnevat riski. Sellest nõudest tulenevad omakorda eetilised probleemid, mis on alati seotud riskantsete raviprotseduuride teostamisega "vaimselt ebakompetentsel" isikul (21).

Esimene trombolüüs Eestis ägeda isheemilise insuldiga patsiendil teostati TÜ närvikliinikus 29.11.2003. a neuroloogi ja erakorralise meditsiini arsti koostöös. Tegemist oli 50 a mehega,

kes jõudis TÜ Kliinikumi erakorralise meditsiini osakonda kiirabi tooduna 1 tund ja 15 min pärast insuldi sümptomite tekkimist Tartust umbes 30 km kauguselt. Patsiendil diagnoositi infarkti parema keskmise ajuarteri varustusala, mille tõttu oli kujunenud mõõdukas vasakpoolne spastiline hemiparees. Esines kõrgeenenud vererõhk (210/127 mm Hg), mida raviti labetalooliga. Vere hüübivusnäitajad ja kliiniline vereanalüüs olid normis, peaaju KT-uuringul infarkticollet ei esinenud. Kõik nõuded trombolüüsi alustamiseks olid täidetud ning patsiendile teostati trombolüüs alteplaasiga koguanuses 63 mg. Boolusannus (10%) manustati 1 t ja 20 min pärast patsiendi saabumist. Vahetult pärast ravi algust parees mõnevõrra süvenes, kuid vähenes pärast raviannuse manustamist 1 tunni möödudes. Protseduur möödus komplikatsioonideta, kuid ei toonud kaasa ka märkimisväärset neuroloogilise sümptomaatika vähenemist. 2004. aasta jooksul teostati TÜK närvikliinikus trombolüüs ka teisel patsiendil. Kuigi esimeste uuel meetodil ravitud patsientide neuroloogiline seisund trombolüüsi järel oluliselt ei paranenud, ei tekkinud neil ka trombolüüsist põhjustatud raskeid komplikatsioone. Kuna praegusel ajal on trombolüüs alteplaasiga ainus efektiivne ja ohutu ravimeetod vähestele hästi valitud isheemilise insuldiga patsientidele, siis vaatamata hemorraagiliste komplikatsioonide võimalusele tuleb seda sobivatel patsientidel kindlasti kasutada.

Artikli valmimist on toetanud ETF (uurimistoetus nr 5537).

Kirjandus

1. del Zoppo GJ, Poock K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992;32:78–86.
2. Fieschi C, Di Piero V, Lenzi GL, Pantano P, Giubilei F, Butinelli C, Carolei A. Pathophysiology of ischemic brain damage. *Stroke* 1990;21(suppl IV):IV-9–11).
3. Wolf PA, Grotta, JC. Cerebrovascular disease. *Circulation* 2000;102:IV-75.
4. Zivin J. Thrombolytic stroke therapy. Past, present, and future. *Neurology* 1999;53:14–9.
5. Boysen G, Overgaard K. Thrombolysis in ischaemic stroke—how far from a clinical breakthrough? *J Intern Med* 1995;237:95–103.
6. Lees KR. Thrombolysis. *Br Med Bull* 2000;56:389–400.
7. Brott T, Bogousslavsky J. Drug therapy: treatment of acute ischemic stroke. *NEJM* 2000;343:710–22.
8. Donnan GA. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA* 1996(276);12:961–6.
9. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane

- Review). In: The Cochrane Library, 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
10. Memezawa H, Smith M-L, Siesjö BK. Penumbra tissues salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1992;23:552-9.
 11. Haley ECJ, Levy DE, Brott TG, Sheppard GL, Wong MC, Kongable GL, et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 91 - 180 minutes from onset. *Stroke* 1992;23:641-5.
 12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al, for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
 13. Albers GW. Advances in intravenous thrombotic therapy for treatment of acute stroke. *Neurology* 2001;57(Suppl):S77-S81.
 14. 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.
 15. Activase, alteplase recombinant for acute ischemic stroke: efficacy supplement. *Peripheral and Central Nervous System Drug Advisory Committee Meeting*, Bethesda, Md., June 1996.
 16. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P, for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-51.
 17. Albers GW. ATLANTIS trial. Results for patients treated within 3 hours of stroke onset. *Stroke* 2002(33):493-6.
 18. del Zoppo G. PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998;29:4-11.
 19. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Davalos A, Larrue V, Wahlgren NG, et al. A placebo controlled trial of alteplase (rt-PA) in acute ischemic hemispheric stroke where thrombolysis is initiated between 3 and 4 hours after stroke onset. ECASS III. The American Stroke Association 28th International Stroke Conference 2003, Phoenix, Arizona.
 20. Pharmaca Estica 2004. Tartu: OÜ Pharmaca Estica. Lk.121-4.
 21. Lindley RI. Thrombolytic treatment for acute ischaemic stroke: consent can be ethical. *BMI* 1998;316:1005-7.

Summary

Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke

The main goal of thrombolysis is to restore the bloodflow in the ischemic area of the brain and to stop the neuronal ischemic cascade damaging the neurons and to prevent their premature death. All the thrombolytic agents are the activators of plasminogen, which convert the proenzyme plasminogen to plasmin. The plasmin destroys the most important component of the thrombus – the fibrin and therefore causing the whole thrombus to dissolve. The thrombolytic agents studied include streptokinase, urokinase, recombinant pro-urokinase and recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). The three big clinical studies of streptokinase in acute ischemic stroke were disrupted due to negative results: the risk of intraparenchymal hemorrhages and death was significantly higher in treatment group vs placebo, the functional recovery

was not improved with therapy. The results from clinical studies with urokinase were not so negative, but they were not finished after all. Only the rt-PA, synthesised in 1980s, has reached the clinical practice and is used for the thrombolytic treatment of acute ischemic stroke. Four large comparable studies with alteplase have been conducted. The results have been promising and in 1996, the US Food and Drug Administration approved the use of alteplase in the treatment of acute ischemic stroke in selected patients within 3 hours from the onset of symptoms. The administration of the drug is relatively easy, but the risk of serious side effects demands the procedure to be carried through in specialised centers by trained personnel.

Riina.Vibo@kliinikum.ee