

Güncel Bilgiler Eşliğinde Trombolitik Tedavi

Nurşah BAŞOL¹ 

¹Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Yalova, Türkiye

Özet

Trombolitik tedavi, damar içi trombüsün farmakolojik olarak eritilmesini sağlayan ve özellikle hayatı tehdit eden tromboembolik durumlarda kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir. Fibrinolitik tedavi olarak da bilinen bu yaklaşım, plazminojenin plazmine dönüştürülmesi yoluyla fibrinin parçalanmasını sağlar ve kardiyovasküler acillerde erken reperfüzyonun sağlanmasında kritik bir rol oynar. Günümüzde trombolitik uygulamalar; pulmoner emboli (PE), akut miyokard infarktüsü (AMI) ve akut iskemik inme (Aİİ) başta olmak üzere çeşitli arteriyel ve venöz tıkanıklıklarda kullanılmaktadır. Bu tedavide zamanın belirleyici olması nedeniyle erken tanı, endikasyonların doğru değerlendirilmesi ve kontrendikasyonların hızlıca dışlanması özellikle acil serviste büyük önem taşır. Bu derlemede, son yıllarda yayınlanan güncel kılavuzlar ışığında PE, AMI ve Aİİ'de trombolitik tedavi önerileri, ajan seçimi, uygulama stratejileri, zaman penceresi ve özel durumlara yönelik yeni yaklaşımlar ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut iskemik inme, Fibrinolitik ajanlar, Trombolitik tedavi

Abstract

Thrombolytic therapy is a pharmacological method used to dissolve intravascular thrombi and plays a critical role in the management of life-threatening thromboembolic conditions. Also known as fibrinolytic therapy, it promotes the conversion of plasminogen to plasmin, leading to fibrin degradation and restoration of perfusion. Today, thrombolytic agents are widely used in several major clinical emergencies, particularly pulmonary embolism (PE), acute myocardial infarction (AMI), and acute ischemic stroke (AIS). Because time is crucial in achieving optimal outcomes, early diagnosis, rapid determination of indications, and swift exclusion of contraindications are essential—especially in emergency departments. This review summarizes the most recent guideline recommendations on thrombolytic therapy in PE, AMI, and AIS, focusing on indications, contraindications, agent selection, dosage strategies, timing of administration, and new imaging-based approaches for extended therapeutic windows. Advances in clinical evidence and ongoing large-scale studies continue to refine the role of thrombolysis in modern acute care.

Keywords: Acute ischemic stroke, Fibrinolytic agents, Thrombolytic therapy

Sorumlu Yazar: Prof. Dr. Nurşah Başol, M.D.

Adres: Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çınarcık Yolu, 77200, Yalova, Türkiye

E-mail: nursah.basol@yalova.edu.tr

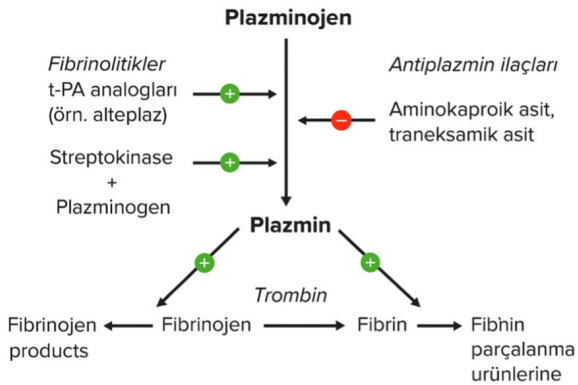
ORCID ID: 0000-0002-0883-6553

Giriş

Trombolitik tedavi; trombolitik bir ajanla mevcut trombus yani pıhtının eritilmesi tedavisine denir ve fibrinolitik tedavi olarak da bilinir [1]. Venöz veya arteriyel tromboembolik şikayetlerin neden olduğu her türlü klinik durumda uygulanabilir. Tromboz normalde herhangi bir damar yaralanması sonrası kanamayı sınırlamak adına vücudun sergilediği bir fizyolojik yanıttır. Yaralanmanın olmadığı durumlarda gerçekleşen tromboz ise pek çok hayatı tehdit eden klinik duruma neden olabilir. Bunların başında venöz tromboemboliler, miyokard infarktüsü ve akut iskemik inme gelmektedir.

Trombolitik ajanlar fibrin spesifik olanlar ve fibrin spesifik olmayanlar olarak iki gruba ayrılabilir. Fibrin spesifik olanlar doku plazminojen aktivatörleridir ve klinik kullanımda t-PA olarak bilinir. Bunlar; alteplaz, reteplaz ve tenekteplazdır. Fibrin spesifik olmayan ajanlar ise streptokinaz, anistreplaz, ürokinaz ve proürokinazdır [2]. Trombolitik ajanlar, plazminojeni plazmine çevirerek oluşan fibrinin parçalanmasını sağlar. (Şekil-1) Oluşan plazmin, fibrin, fibrinojen, protrombin ve Faktör 5 ve 8'i sindiren proteolitik bir ajana dönüşür. Taze fibrin parçaları, fibrin yıkım ürünlerinin ortaya çıkması ile parçalanır. Ürokinaz peptit bağı ile plazminojen molekülüne iki farklı taraftan bağlanarak onu aktive eder. Yarı ömrü 16 dakikadır. Streptokinaz ise indirek aktivatördür. Başlangıçta bir aktivatör kompleksi oluşturmak için plazminojen ile birleşir. Bu kompleks daha sonra serbest plazminojeni plazmine dönüştürür. Streptokinazın bu mekanizmalarla biri 18 dakika, diğeri 83 dakikalık iki yarı ömrü mevcuttur [3].

Trombolitik ajanlar; periferel bir damar içi uygulama ile sistemik olarak dolaşıma verilebileceği gibi bir kateter yardımıyla direkt olarak pıhtının üzerine de uygulanabilir. İlk olarak 1946'da Tillet ve Sherry'nin streptokinazın pıhtılar üzerindeki etkilerini incelemesi ile uygulanmaya başlanmış ve ilk akut miyokard infarktüsünde (AMI) hastalar üzerinde kullanılmıştır [4]. Günümüzde klinikte trombolitik uygulanan durumlar; pulmoner emboli (PE), akut miyokard infarktüsü (AMI), akut iskemik inme (Aİİ), derin ven trombozu (DVT), akut periferel arter tıkanıklığı, intrakardiyak thrombus formasyonu ve kateter tıkanıklıklarıdır. Bu yazıda son kılavuzlar eşliğinde PE, AMI ve Aİİ'de trombolitik tedavi uygulamalarından bahsedilecektir.



Şekil-1 Fibrin Oluşum Yolu

Pulmoner Embolide Trombolitik Tedavi

Sistemik trombolitik tedavi PE'nin rezolüsyonunu hızlı bir şekilde sağlar ve pulmoner arter basıncını düşür, arteriyel oksijenizasyonu artırır ve perfüzyon hasarını düzeltir. Bunun yanında kanama riskini artırması hasta seçiminin iyi yapılmasını beraberinde getirir. 2021 yılında Venöz Tromboemboli'de (VTE) trombolitik tedaviler üzerine 2016 yılındaki yayınlanan son kılavuzun üzerine güncellemeler yayınlanmıştır [5]. Buna göre maddeler halinde PE tedavisi hakkında kılavuzdaki mevcut değişikliklerden bahsedilecektir.

1- Hipotansiyon ile ilişkili akut PE hastalarında eğer yüksek kanama riski yoksa, hiç tedavi uygulamamak yerine sistemik antitrombotik tedavi uygulanması önerilmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

2- Hipotansiyon ile ilişkili olmayan akut PE hastalarında, sistemik trombolitik tedavinin uygulanmasının karşısında durulmaktadır (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi). Bu öneri bir önceki kılavuzda zayıf öneri iken bu kılavuzda güçlü öneri olarak güncellenmiştir. Yazarlar, antitrombotik tedavinin bu hasta grubunda faydalarının değişken olup potansiyel zararlarının ön planda olması nedeniyle bu değişikliğe gerek görmüştür.

3- Anti-koagülan tedavi sonrası kötüleşme görülen ama henüz hipotansiyon gelişmeyen hastalarda kanama riski kabul edilebilir düzeyde ise sistemik antitrombotik tedavi önerilmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi). Klinik kötüleşme kriterleri olarak; sistolik Kan Basıncında (SKB) düşme, kalp hızında azalma, gaz değişim bozukluğu, yetersiz perfüzyon bozukluğu, sağ ventriküler fonksiyon bozukluğu veya kardiyak biyomarkelerde yükseklik olarak belirtilmiştir. Bu kötüleşme kriterleri şokun bariz bulguları olmasa bile göz önünde bulundurulmalıdır.

Uzamış hipotansiyon ile seyreden akut PE hastalarında kontrendikasyon yoksa trombolitik uygulamak önerilmektedir. Hipotansiyonun olmadığı akut PE hastalarında tromboliz ile kardiyovasküler kollaps riskinde düşme olsa da majör kanama riskinin artmış olması, kâr zarar oranına bakıldığında trombolitik tedavi lehine bir karar aldırılmamaktadır. 2020 Nice kılavuzunda hemodinamik instabilite halinde sistemik trombolitik tedavi önerilir. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda ise sağ ventriküler disfonksiyon bulguları gelişmedikçe sistemik trombolitik uygulaması önerilmez [6].

Kateter destekli trombolitik uygulamaları hakkındaki birkaç öneri şöyledir;

1- Trombolitik ajan ile tedavi edilen akut PE'li hastalarda kateter destekli tedavi yerine sistemik trombolitik tedavi önerilir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi). Hipotansiyonu olan akut PE hastalarında a) yüksek kanama riski b) sistemik trombolizisin başarısızlığı c) sistemik tromboliz etki gösterene kadar ölüm olasılığı yüksek olan şoktaki hasta gruplarında eğer yeterli deneyim ve kaynaklar mevcutsa kateter destekli trombolitik önerilir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

2- 2019 yılındaki ESC kılavuzunda kateter destekli trombolitik tedavisi sistemik

trombolizisin etkisiz olduğu veya kontrendike olduğu yüksek riskli PE hastalarında önerilmektedir. 2020 NICE kılavuzu ise sadece sistemik trombolitik tedaviyi önerir [7].

PE'de kullanılan trombolitik ajanların uygulama şekli sistemik intravenöz infüzyon şeklindedir. En sık kullanılan ilaç alteplaz (t-PA) olup standart doz 100 mg/2 saat i.v infüzyon şeklindedir. Kateter ile lokal tromboliz uygulanacaksa, ilaç daha düşük dozlarda (genellikle 10-20 mg bolus ardından düşük doz infüzyon) doğrudan pulmoner arter içine uygulanır. İlacın uygulanmasından önce ve sonra hastanın hemodinamik durumu, kanama risk faktörleri ve koagülasyon parametreleri yakından takip edilmelidir.

Akut Myokard İnfarktüsünde Trombolitik Tedavi

Fibrinolitik tedavi; ST elevasyonlu AMI hastalarında primer Perkutan Koroner Girişim'in (PKG) zamanında yapılamayacağı durumlarda düşünülmesi gereken önemli bir reperfüzyon stratejisidir. Fibrinolitik tedavi, semptom başlangıcının ilk 12 saatinde olan ST elevasyonlu AMI hastalarında eğer 120 dakika içerisinde primer PKG uygulanamayacaksa önerilmektedir. Fibrinolitik tedavi uygulandıktan sonra hastanın primer PKG yapılan bir merkeze nakli sağlanır. Burada da merkeze ulaşma süresine göre ve reperfüzyon kriterlerini karşılayıp karşılamamasına göre ya kurtarıcı PKG ya da rutin PKG yapılır. Fibrinolitik tedavi için kontrendikasyonlar açısından mutlaka hasta değerlendirilmeli ve ona göre karar verilmelidir. Bir çalışmaya göre, semptom başlangıcından itibaren ilk 6 saatte başvuran ST elevasyonlu AMI hastalarında her 1000 hastada 30 erken ölümü önlemiştir. Bu tedaviden en çok fayda sağlayan hasta grubu semptom başlangıcından itibaren ilk 2 saatte başvuran hastalardır [8]. Bu da fibrinolitik tedavide zamanın oldukça önemli olduğunu göstermektedir.

Zamanın bu derece önemli oluşu hastane öncesi dönemde fibrinolitik uygulamayı gündeme getirmiştir. Altı randomize klinik çalışmanın meta analizinin yapıldığı bir çalışmada; özellikle semptomlarının başlangıcının ilk iki saatinde, hastane öncesi fibrinolitik tedavi uygulanmasının hastane içi fibrinolitik uygulanmasına göre erken mortaliteyi %17 oranında azalttığı bildirilmiştir [9]. EKG'yi analiz edebilecek yetiştirilmiş personelin olması halinde ST elevasyonlu AMI tespit edilen hastalarda fibrinolitik tedavinin ilk 10 dakikada başlatılması önerilmektedir. Semptomların başlangıcından itibaren başvuru zamanı uzadıkça (özellikle ilk üç saati geçtiyse) önceliğin hastayı primer PKG yapılacak merkeze transferi olması gerekmektedir.

Uygulanan fibrinolitik tedavinin başarısız olması durumunda (Fibrinolitik tedavi sonrası 60-90 dakikada ST segment elevasyondaki düzelmenin %50'den az oluşu gibi) kurtarıcı PKG yapılması gerekmektedir. Hemodinamik veya elektriksel instabilite, kalıcı göğüs ağrısı, iskeminin kötüleşmesi gibi durumlarda da kurtarıcı PKG yapılmalıdır. Başarılı fibrinolizis sonrası ise 2-24 saat içerisinde rutin erken PKG uygulanması lazımdır [10].

2017 ESC Kılavuzuna göre, fibrinolitik tedavide fibrin spesifik ajanların tercih edilmesi önerilir (Klas 1, A). Tek doz verilen ve kiloya göre ayarlanan Tenekteplaz (TNK-t-PA), hızlandırılmış TNK-t-PA ile kıyaslandığında 30 günlük mortalitede aynı etkilere sahip olmakla birlikte, beyin harici gelişen kanamaları ve transfüzyon gerekliliğini azaltması bakımından ondan daha üstündür. Hastane öncesi uygulamada da kullanımı daha kolaydır [11].

Kılavuzda önerilen ajanlar ve dozları tablo 1'de gösterilmiştir.

İlaç	Doz
Streptokinaz	1,5 milyon ünite 30-60 dakikada i.v
Alteplaz (t-PA)	15 mg. i.v bolus 0,75 mg/kg i.v (30 dak.dan fazla) (50 mg.a kadar) Sonra 0,5 mg/kg i.v (60 dak.dan fazla) (35 mg.a kadar)
Retepaz (r-PA)	10 ünite + 10 ünite i.v bolus 30 dak. aralar ile
Tenekteplaz (TNK- t-PA)	Tek i.v bolus: 30 mg (6000IU) <60 kg. 35 mg (7000IU) 60- <70 kg 40 mg (8000IU) 70- <80 kg 45 mg (9000IU) 80- <90 kg 50 mg (10000IU) >90 kg 75 ve üzeri yaş grubunda yarı doz önerilir.

Tablo 1. Akut Myokard İnfarktüsünde fibrinolitik tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları

Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi

Akut iskemik inmede onaylanmış tek sistemik reperfüzyon tedavisi i.v trombolitik uygulanmasıdır. Diğer hastalıklarda olduğu gibi iskemik inmede de zaman tedaviye karar verme aşamasında oldukça önemlidir. Semptom başlangıcının ilk 4,5 saatinde başvuran ve herhangi bir kontrendikasyon bulunmayan tüm hastalarda trombolitik uygulanması önerilir.

Avrupa İnme Organizasyonu (ESO) 2021 yılı aralık ayında Aİİ'de trombolitik tedavi uygulamaları ile ilgili yeni bir kılavuz yayınladı [12]. Bu kılavuza göre trombolitik tedavi önerileri bu kısımda paylaşılabacaktır.

İlk 4,5 saat içerisinde başvuran tüm Aİİ hastalarında kesin bir kontrendikasyon olmadığı müddetçe alteplaz ile trombolitik tedavi önerilmektedir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi). Bu bağlamda erken başvuran hastalar için bu öneri de herhangi bir değişiklik bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda intrakraniyal hemoraji riski artmış olsa bile 90 günlük ölüm oranlarında bir artış yoktur. Kılavuz; laküner infarktlerde ya da görünür geniş arter tıkanıklıklarının olmadığı Aİİ tablolarında trombolitik uygulanmasına yönelik yeni bir öneri sunmamaktadır. ESO, bu kılavuzda özellikle 4,5 saat sonra başvuran hasta grubuna yönelik yeni öneriler getirmiştir. Öncesinde, başlangıcı bilinen 4,5-9 saatlik Aİİ hasta grubunda sadece Beyin BT ile değerlendirildiyse yüksek kanıt düzeyi ile trombolitik uygulanması önerilmemekteydi. Bu kılavuzda ise kanıt düzeyi orta olarak değiştirilmiştir.

Yine 4,5-9 saatlik sürede saptanan Aİİ hastalarında çekilen beyin BT (BT, perfüzyon BT) ile MRI (difüzyon veya perfüzyon ağırlıklı) arasında uyumsuzluk varsa bu penumbra serebral dokuyu tanımlayabileceğinden dolayı 4,5 saati geçen vakalarda faydalı olabilir. Bu grupta mekanik trombektomi planlanmıyorsa veya endike değilse alteplaz ile trombolitik tedavi önerilmektedir (düşük kanıt düzeyi, güçlü öneri).

Uykudan uyanmakla birlikte semptomları başlayan Aİİ hastalarında, eğer en son 4,5 saatten önce iyi halde görüldüyse ve MRI difüzyon- flair kesitlerinde uyumsuzluk varsa (mekanik trombektomi planlanmıyorsa veya endike değilse) trombolitik uygulanabilir (yüksek kanıt düzeyi, güçlü öneri).

Uykudan uyanmakla semptomları başlamış olan ve uykunun ortasından itibaren 9 saat içindeki Aİİ hastalarında BT veya MRI difüzyon/perfüzyon uyumsuzluğu varsa (mekanik trombektomi planlanmıyorsa veya endike değilse) trombolitik uygulanabilir (orta kanıt düzeyi, güçlü öneri).

Tüm bu yaklaşımlar 4,5 saat üzerinde başvuran ya da uykudan uyanma ile başladığı için tam başlangıç zamanı tahmin edilemeyen hasta grubunda görüntüleme yöntemlerinin öne çıkarılarak trombolitik tedavi başlanmasını amaçlamaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile Aİİ'nin erken dönemde ise tanınması mümkün olabilmektedir. Erken tedavinin iyi sonuçlar ve az yan etkiyi beraberinde getirdiği düşünülürse bu alanda yapılan çalışmalar oldukça değerlidir.

Trombolitik ajanların seçimi konusunda kılavuz alteplazı öne çıkarmıştır. Dozajlama konusunda da bir değişiklik yapılmamıştır. Sadece erken dönemdeki Aİİ hastalarında eğer mekanik trombektomi planlanmış ve işlem öncesi trombolitik uygulaması yapılacaksa alteplaz yerine tenekteplaz önerilmektedir. Aİİ'de sistemik trombolitik tedavide ilk tercih edilen ajan alteplaz (t-PA) olup uygulama dozu ve şekli standarttır: 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg) olacak şekilde uygulanır.

Toplam dozun %10'u bolus olarak 1 dakikada, kalan kısmı ise 60 dakikalık i.v infüzyon şeklinde verilir. Alternatif olarak tenekteplaz kullanılacaksa 0,25 mg/kg tek bolus halinde uygulanır. Tedavi öncesi kontrendikasyonlar dikkatle değerlendirilir ve uygulama sırasında kan basıncı, nörolojik durum ve olası hemoraji gelişimi açısından hasta yakından izlenir.

Sonuç

Yıllar içerisinde yararlılığını kanıtlayan ve kullanım alanı giderek genişleyen trombolitik tedaviler, olası yan etkileri, kontrendike olduğu durumların iyi ayrıtılması ve erken başlangıç ile daha iyi sonuçlar vermesi ile özellikle Acil Servis'te dikkatli hasta seçimini beraberinde getirmektedir. Aynı zamanda uygun ajanın seçilmesi de önemlidir. Trombolitik tedaviler ile ilgili halihazırda devam eden geniş çaplı araştırmalar ile şekillenen kılavuzları takip etmek trombolitik tedavi gereken hastaların yönetimi açısından faydalı olacaktır.

Teşekkür ve Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki fon sağlayan kuruluşlardan herhangi bir özel hibe almamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Yazar Katkıları

Planlama, yorum yazma ve düzeltmeler: NB

Etik ve Katılım Onayı

Bu çalışma etik standartlara uygun olarak yürütülmüştür.

Referanslar

1. Marder VJ. Thrombolytic therapy: 2001. *Blood Rev.* 2001 Sep;15(3):143-57. doi: 10.1054/blre.2001.0161.
2. Kluff C, Sidelmann JJ, Gram JB. Assessing Safety of Thrombolytic Therapy. *Semin Thromb Hemost.* 2017 Apr;43(3):300-310. doi: 10.1055/s-0036-1584130.
3. Nicolaidis A, Hull RD, Fareed J. Thrombolytic therapy. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum, North American Thrombosis Forum; International Union of Angiology and Union Internationale du Phlebologie. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013 Mar-Apr;19(2):198-204. doi: 10.1177/10760296124748400.
4. Zuo Z, Yue J, Dong BR, Wu T, Liu GJ, Hao Q. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Apr 15;4(4):CD004437. doi: 10.1002/14651858.CD004437.pub6.
5. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, Huisman MV, Kearon C, King CS, Knighton AJ, Lake E, Murin S, Vintch JRE, Wells PS, Moores LK. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021 Dec;160(6):2247-2259. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.056.
6. No authors listed. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Mar 26. PMID: 32374563 Free Books & Documents. Review.
7. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ni Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020 Jan 21;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
8. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
9. Morrison LJ, Verbeck PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283(20):2686-2692.
10. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F, STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368(15):1379-1387
11. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-2619.
12. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, de la Ossa NP, Strbian D, Tsvigoulis G, Turc G. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021 Mar;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865. Epub 2021 Feb 19.