

OSUVREMENJENE SMJERNICE ZA ZBRINJAVANJE AKUTNOG MOŽDANOG UDARA HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEUROVASKULARNE POREMEĆAJE HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA MOŽDANI UDAR

VANJA BAŠIĆ KES, IRIS ZAVOREO, ZLATKO TRKANJEC, VIŠNJA SUPANC,
TOMISLAV BREITENFELD, ARIJANA LOVRENČIĆ HUZJAN, MARINA ROJE BEDEKOVIĆ,
MARIJANA LISAK, SILVIO BAŠIĆ¹, SILVA SOLDI BUTKOVIĆ², MARINA TITLIĆ³,
SANJA TOMASOVIĆ⁴, LJILJANA ČENGIĆ⁵, BISERKA KOVAČ⁶, ERVIN JANČIĆ⁷,
DRAGUTIN KADOJIĆ², DENIS ČERIMAGIĆ⁸, ANKA ALEKSIĆ SHIHABI⁹, DIJANA ZADRAVEC¹⁰,
VLADIMIR KALOUSEK¹⁰, KREŠIMIR ROTIM¹¹ i VIDA DEMARIN¹²

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Zagreb, ¹Klinička bolnica Dubrava, Zavod za neurologiju, Zagreb, ²Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za neurologiju, Osijek, ³Klinički bolnički centar Split, Klinika za neurologiju, Split, ⁴Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za neurologiju, Zagreb, ⁵Opća županijska bolnica Vinkovci, Odjel za neurologiju, Vinkovci, ⁶Opća županijska bolnica Vukovar, Odjel za neurologiju, Vukovar, ⁷Opća bolnica Karlovac, Odjel za neurologiju, Karlovac, ⁸Opća bolnica Dubrovnik, Odjel za neurologiju, Dubrovnik, ⁹Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Odjel za neurologiju, Šibenik, ¹⁰Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za radiologiju, Zagreb, ¹¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurokirurgiju, Zagreb i ¹²Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Razred za medicinske znanosti, Zagreb, Hrvatska

Cilj ovih smjernica bio je predati najnovije, sistematizirane spoznaje kliničarima koji se bave zbrinjavanjem odraslih bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom. Preveli smo Američke smjernice za liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara, koje su izdane 2018. godine od *American Heart Association (AHA)* i *American Stroke Association (ASA)* s ciljem prilagodbe hrvatskom zakonodavstvu i zdravstvenom sustavu. Članovi radne skupine Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za moždani udar usmjerili su posebnu pozornost na pregled dosadašnjih spoznaja i prilagodili ih aktualnom stanju u nacionalnom zdravstvenom sustavu kako bi se postiglo optimalno zbrinjavanje bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u Hrvatskoj. Ove smjernice obuhvaćaju prehospitalnu skrb, hitnu evaluaciju te liječenje intravenskom i intraarterijskom terapijom uključujući mjere sekundarne prevencije prigradom inicijalne hospitalizacije u odraslih pacijenata s akutnim moždanim udarom.

Ključne riječi: akutni ishemijski moždani udar, zbrinjavanje bolesnika s akutnim moždanim udarom, osuvremenjene smjernice za zbrinjavanje akutnog moždanog udara

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.
Klinika za neurologiju
Zavod za neuroimunologiju i neurogenetiku
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradska 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: kesvanja@gmail.com; vanjakes@net.hr

UVOD

Na sastanku Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje u prosincu 2018. godine odlučeno je da se za zbrinjavanje bolesnika s akutnim moždanim udarom u Hrvatskoj usvoje, prevedu i prilagode nacionalnom zakonodavstvu i zdravstvenom sustavu smjernice za akutno liječenje moždanog udara izdane 2018. godine od *American Heart Association (AHA)*/*American Stroke Association (ASA)*. Svrha ovih smjer-

nica je pružiti ažurirani sveobuhvatni skup preporuka kliničarima koji se bave liječenjem odraslih pacijenata s akutnim ishemijskim moždanim udarom u jednom dokumentu. Ove smjernice obuhvaćaju prehospitarnu skrb, hitnu evaluaciju i liječenje intravenskom i intraarterijskom terapijom uključujući mjere sekundarne prevencije koje započinju prigodom inicijalne hospitalizacije. Ograničili smo preporuke na odrasle pacijente te na mjere sekundarne prevencije koje je prikladno započeti unutar prva dva tjedna (1-3).

Tablica 1.
Klase i razine dokaza

KLASA (SNAGA) PREPORUKE	RAZINA (KVALITETA) PREPORUKE
<p>Klasa I: Visoka snaga dokaza, Korisnost >>> Rizik Sugerirane fraze za pisanje preporuka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preporučeno je • indicirano je/korisno/djelotvorno • trebalo bi se provoditi/primijeniti 	<p>Razina A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • visoko kvalitetni dokaz više od jedne randomizirane studije • kvalitetna meta-analiza izvrsnih randomiziranih studija • jedna ili više randomiziranih studija uklopljenih s visoko kvalitetnim studijama registra
<p>Klasa IIa: Srednja snaga dokaza Korisnost >>Rizik Sugerirane fraze za pisanje preporuka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • razumno je • može biti korisno/djelotvorno 	<p>Razina B-R:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umjereno kvalitetni dokaz jedne ili više randomiziranih studija • meta analiza umjereno kvalitetnih randomiziranih studija
<p>Klasa IIb: Niska snaga dokaza Korisnost ≥Rizik Sugerirane fraze za pisanje preporuka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • moglo bi biti razumno • moglo bi se razmotriti • korisnost/djelotvornost je nepoznata/nejasna/nesigurna 	<p>Izvor B-NR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umjereno kvalitetni dokaz jedne ili više dobro dizajniranih, dobro provedenih nerandomiziranih studija, opservacijskih studija ili studija registra • meta analiza tih studija
<p>Klasa III: Neodređena snaga dokaza Korisnost = Rizik Sugerirane fraze za pisanje preporuka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nije preporučeno • nije indicirano/korisno/djelotvorno • ne bi se trebalo provoditi/primjenjivati 	<p>Razina C- LD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • randomizirane ili nerandomizirane opservacijske studije ili studije registra s ograničenjima u dizajnu ili provođenju • meta-analize takvih studija • fiziološke ili mehaničke studije u ljudi
<p>Klasa III: Štetno Rizik > Korisnost Sugerirane fraze za pisanje preporuka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potencijalno štetno • uzrokuje štetu • povezano s povećanim morbiditetom/mortalitetom • ne bi se trebalo provoditi/primjenjivati 	<p>Razina C-EO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • općenito slaganje stručnjaka temeljeno na kliničkom iskustvu

Preporuke različite snage dokaza mogu biti kombinirane s različitim razinama kvalitete dokaza. Razina B-R=radnomizirane studije, Izvor B-NR=nerandomizirane studije, Razina C- LD=limitirani podatci, Razina C-EO=ekspertno mišljenje (3-17).

1.1. Prehospitalni sustavi

1. Voditelji javnog zdravstva, zajedno s medicinskim profesionalcima trebali bi dizajnirati i implementirati edukacijske programe fokusirane na prepoznavanje moždanog udara te potrebu brzog traženja hitne pomoći (Klasa I, razina dokaza B-R). Prepoznavanje ranih znakova moždanog udara je ključno kako bi se na vrijeme zatražila pomoć. Nažalost, znanje o simptomima moždanog udara i rizičnim faktorima u razvijenim zemljama pa i u Hrvatskoj ostaje nedovoljno. Dostupni podatci ukazuju kako su javno zdravstvene intervencije varijabilne s obzirom na dob, spol te rasni/etnički

status. Stoga bi se edukativne kampanje trebalo dizajnirati u smislu personalizirane medicine kako bi se njihova djelotvornost optimizirala (18).

2. Jasno se preporučuje aktivacija 112 broja od strane pacijenta ili drugih osoba. 1-1-2 dispečeri bi trebali poziv o moždanom udaru smatrati prioritnim te bi transportno vrijeme trebalo minimizirati (Klasa I, razina dokaza B-NR) (19,20).
3. Kako bi se povećala kvaliteta zbrinjavanja bolesnika s moždanim udarom potrebni su programi edukacije za liječnike, medicinsko osoblje te osoblje hitne pomoći. (Klasa I, razina dokaza B- NR) (21).

1.2. Zbrinjavanje u hitnoj službi

1. Preporučeno je korištenje sustava procjene moždanog udara od pružatelja prve pomoći, uključujući dispečere hitne službe. (Klasa I, razina dokaza B-NR).
2. Osoblje hitne službe trebalo bi započeti inicijalno zbrinjavanje moždanog udara. Snažno se potiče implementacija protokola za zbrinjavanje moždanog udara od osoblja hitne pomoći (Klasa I, razina dokaza B-NR) (21,22).
3. Osoblje hitne pomoći trebalo bi obavijestiti bolnicu o dolasku pacijenta sa suspektnim moždanim udarom kako bi se prikladni bolnički resursi mobilizirali prije dolaska pacijenta (Klasa I, razina dokaza B-NR) (23).

1.3. Sustavi hitne službe

1. Voditelji hitnih službi, u koordinaciji s lokalnim, regionalnim i državnim agencijama te u konzultaciji s medicinskim autoritetima, trebali bi razviti trijažnu paradigmu i protokole kako bi se osiguralo da pacijenti s poznatim ili suspektnim moždanim udarom budu brzo prepoznati i procijenjeni koristeći alat za probir moždanog udara (Klasa I, razina dokaza B-NR).
2. Trebali bi se razviti regionalni sustavi zbrinjavanja moždanog udara. Navedeno bi se trebalo sastojati od: (a) zdravstvenih ustanova koje pružaju inicijalnu, hitnu skrb, uključujući primjenu IV alteplaze te (b) centara prilagođenih za provođenje endovaskularnih zahvata s primjerenom preproceduralnom skrbi u koje može biti organiziran brzi transport (Klasa I, razina dokaza A).
3. Pacijenti sa snažnom sumnjom na moždani udar trebali bi biti brzo transportirani u najbližu zdravstvenu ustanovu u kojoj se može primijeniti IV alteplaza (Klasa I, razina dokaza B-NR).
4. Kada je dostupno više bolnica s mogućom primjenom IV alteplaze, nije jasna korisnost zaobilaznja najbliže, kako bi se pacijenta dovelo u onu s najvišom razinom zbrinjavanja moždanog udara uključujući mehaničku trombektomiju. Potrebna su daljnja istraživanja (Klasa IIB, razina dokaza B-NR).

BOLNIČKE MOGUĆNOSTI

1.4. Bolnički timovi za moždani udar

1. Preporučeno je organizirati protokol za hitnu evaluaciju pacijenata sa suspektnim moždanim udarom (Klasa I, razina dokaza B-NR).
2. Preporučeno je uspostaviti ciljeve „vremena do punkcije“. Potrebno je utvrditi primarni cilj postizanja „vremena do punkcije“ unutar 60 minuta

u ≥ 50 % pacijenata s akutnim moždanim udarom liječenih IV alteplazom (Klasa I, razina dokaza B-NR) (24,25).

3. Može biti razumno uspostaviti sekundarni cilj „vremena do punkcije“ unutar 45 minuta u ≥ 50 % pacijenata s akutnim moždanim udarom liječenih IV alteplazom (Klasa II b) (26).
4. Preporučena je uspostava timova za akutni moždani udar koji uključuju liječnike, medicinske sestre, laboratorijsko/radiološko osoblje. Kod pacijenata s akutnim moždanim udarom potrebna je pažljiva klinička procjena uključujući neurološki pregled (Klasa I, razina dokaza B-NR).
5. Preporučene su inicijative za poboljšanje kvalitete, koje uključuju edukaciju hitne službe i multidisciplinskih timova s dostupnošću neuroloških stručnjaka, kako bi se sigurno povećalo liječenje IV trombolizom (Klasa I, razina dokaza A) (27).

1.5. Telemedicina

1. Radi ograničene distribucije i dostupnosti neuroloških, neurokirurških i radioloških stručnjaka, upotreba telemedicinskih resursa i sustava može biti korisna i trebala bi biti podupirana od zdravstvenih institucija (Klasa IIA, razina dokaza C-EO) (28-39).
2. Teleradiološka evaluacija pacijenata s akutnim moždanim udarom može biti djelotvorna kako bi se donijela ispravna odluka o prikladnosti primjene IV alteplaze (Klasa IIA, razina dokaza B-R) (40-45).
3. Primjena IV alteplaze vođena telekonzultacijom kod pacijenata s akutnim moždanim udarom može biti jednako sigurna i korisna kao i primjena u centrima moždanog udara (Klasa IIB, razina dokaza B-NR).
4. Savjetovanje o primjeni IV alteplaze putem telefonske konzultacije je sigurno te se može razmotriti kada bolnica nema tim za moždani udar ni telemedicinski sustav (Klasa IIB, razina dokaza C-LD) (46).
5. Upotreba telemedicinskih mreža može biti razumna pri trijaži pacijenata s akutnim moždanim udarom koji mogu biti kandidati za premještanje između ustanova kako bi se odlučilo jesu li kandidati za mehaničku trombektomiju (Klasa IIB, razina dokaza B-NR).

2. HITNA EVALUACIJA I LIJEČENJE

2.1. Tablice za procjenu moždanog udara

Preporuča se korištenje tablica za procjenu jačine moždanog udara preferirajući ljestvicu NIHSS (Klasa I, razina dokaza B-NR) (47-53).

Tablica 2
Ljestvica NIHSS

Stupanj svijesti	0- Budan, pri svijesti 1- Somnolentan 2- Soporozan 3- koma
Orijentacijska pitanja	0- odgovara na oba pitanja točno 1- odgovara na jedno točno 2- ne odgovara ni na jedno točno
Izvršavanja naloga	0- izvršava oba naloga točno 1- izvršava jedan nalog točno 2- ne izvršava ni jedan nalog
Pokreti očiju	0- uredni 1- parcijalna pareza pogleda 2- potpuna pareza pogleda
Vidno polje	0- uredno 1- parcijalna hemianopsija 2- kompletna hemianopsija 3- bilateralna hemianopsija
Facijalna pareza	0- uredno 1- blaga pareza 2- parcijalna paraliza 3- kompletna unilateralna paraliza
Motorika ruku: • lijeva • desna	0- uredno održava ruke 1- pronacija, ruku održava kraće od 10 sek, ne spušta na podlogu 2- održava kraće od 10 sek, spušta na podlogu 3- nema otpora gravitaciji, pada na podlogu 4- nema pokreta
Motorika nogu: • lijeva • desna	0- uredno održava 1- tone prije isteka 5 sek 2- pada na krevet prije isteka 5 sek 3- nema otpora gravitaciji 4- nema pokreta
Ataksija udova	0- bez ataksije 1- ataksija jednog uda 2- ataksija dva uda
Osjet	0- bez gubitka osjeta 1- blagi gubitak osjeta 2- težak gubitak osjeta
Govor	0- normalan 1- blaga disafazija 2- teška disafazija 3- nijem, globalna afazija
Artikulacija	0- uredna artikulacija 1- blaga dizartrija 2- teška dizartrija
Ekstincija i nepažnja	0- bez poremećaja 1- blagi poremećaj (gubitak jedne kvalitete osjeta) 2- teški poremećaj (gubitak više od jedne kvalitete osjeta)

2.2. Dijagnostičke pretrage

1. Kod svih bolesnika primljenih u bolnicu zbog sumnje na akutni moždani udar mora se provesti evaluacija putem slikovnog prikaza mozga. U većini slučajeva će CT bez kontrasta pružiti potrebne informacije kako bi se moglo odlučiti o daljnjem postupanju (Klasa 1, razina dokaza B-NR). Dijagnostičko testiranje je najisplativije/najkorisnije kada dovodi do promjene načina liječenja koje poboljšava ishod, a ne samo do promjene

načina liječenja. Iako je difuzijska magnetska rezonancija osjetljivija od CT-a pri detektiranju akutnog moždanog udara, rutinska upotreba kod svih pacijenata s akutnim moždanim udarom nije isplativa. CT bez kontrasta kod svih se bolesnika pokazao isplativim primarno radi detekcije akutnog intracerebralnog krvarenja te izbjegavanja upotrebe antitrombotske terapije u tih pacijenata. U većine pacijenata dijagnoza ishemijskog moždanog udara može biti postavljena na temelju kliničke prezentacije te negativnog CT-a bez kontrasta ili onog koji pokazuje rane ishemijske promjene koje su pažljivim promatranjem vidljive u većine pacijenata. U nekih pacijenata s negativnim CT-om bez kontrasta kao i u onih s nejasnom kliničkom slikom ili kod onih s nesigurnom kliničkom lokalizacijom moždanog udara za ranu karotidnu endarektomiju ili stenting, prikaz područja restrikcije difuzije na difuzijskoj magnetskoj rezonanciji može dovesti do promjene načina liječenja koji poboljšava ishod. Za sada nema adekvatnih podataka koji bi potvrdili koji bi pacijenti imali korist od difuzijske magnetske rezonancije te je potrebno više istraživanja za potvrdu njene korisnosti (54-59).

2. Sustavi bi trebali biti organizirani tako da dijagnostičke metode snimanja mozga budu učinjene unutar 20 minuta od dolaska u hitni prijem u barem 50 % pacijenata koji mogu biti kandidati za primjenu intravenske alteplaze i/ili mehaničku trombektomiju (Klasa 1, razina dokaza B-NR). Korisnost intravenske alteplaze kao i mehaničke trombektomije ovisna je o vremenu, a ranijom primjenom veća je i korisnost. Upotreba dijagnostičke slikovne metode kako bi se isključilo intracerebralno krvarenje preporučena je kao dio inicijalne evaluacije pacijenata koji su potencijalni kandidati za ove terapije. Smanjenje vremenskog intervala od prezentacije u hitnom prijemu do inicijalnog snimanja mozga može pomoći u redukciji vremena do početka primjene terapije. Studije su pokazale kako se srednje vrijeme od vrata do dijagnostičkog snimanja ≤ 20 minuta može postići u različitim bolničkim sustavima (60-69).
3. Znak hiperdenzne srednje moždane aretrije na CT-u mozga ne bi se trebao koristiti kao kriterij za odustajanje od primjene IV alteplaze kod pacijenata koji zadovoljavaju ostale kriterije (Klasa III, razina dokaza B-R, nova preporuka). Analiza podataka randomiziranih kliničkih istraživanja korištenja intravenske alteplaze u akutnom moždanom udaru nije pokazala statistički značajan štetan utjecaj na kliničke ishode između korištenja alteplaze i znaka hiperdenzne srednje moždane arterije na početnom CT-u. U studiji NINDS rtPA nije bilo interakcije između znaka hiperdenzne srednje moždane arterije i tretmana

- u ishodu nakon 3 mjeseca mjereno bilo kojom od 4 ljestvice (modificirajući Rankin skor mRS skor 0–1, NIHSS skor 0–1, *Barthel Index* ≥ 95 , *Glasgow Outcome Scale score* 0–1) (69).
- Rutinska upotreba magnetske rezonancije (MRI) kako bi se isključila moždana mikrokrvarenja prije primjene intravenske alteplaze nije preporučena (Klasa III, razina preporuke B-NR). Nije provedeno randomizirano kliničko istraživanje upotrebe intravenske alteplaze u akutnom moždanom udaru s početnom MRI koja bi dokazala moždana mikrokrvarenja te stoga nema dostupnih podataka o učinku početnih moždanih krvarenja na korištenje alteplaze. Dvije meta analize povezanosti između početnih mikrokrvarenja i rizika od razvoja intracerebralnog krvarenja nakon primjene alteplaze pokazale su kako su intracerebralna krvarenja češća u pacijenata s početnim moždanim mikrokrvarenjima. Međutim, intracerebralno krvarenje u pacijenata s početnim mikrokrvarenjima nije češće nego u studiji NINDS rtPA (6,4 %) (69,73-75).
 - Korištenje kriterija prikaza pri odabiru pacijenata s ishemijskim moždanim udarom koji su se probudili s moždanim udarom ili je nejasno vrijeme nastanka simptoma za liječenje alteplazom nije preporučeno izvan kliničke studije (Klasa 3, razina dokaza B-NR) (75-59).
 - Multimodalni CT i MRI, uključujući perfuzijsko snimanje, ne bi trebalo odgoditi primjenu intravenske alteplaze (Klasa III, razina dokaza B-NR). Analiza studija koje su prije liječenja koristile napredne, multimodalne tehnike snimanja (uključujući mjerenje penumbre, difuzija-perfuzija *mismatch*, snimanje krvnih žila) za intravensku fibrinolizu nisu pokazale kliničku učinkovitost u pacijenata s različitim biomarkerima prije tretmana u usporedbi s onima bez tih biomarkera.
 - Neinvasivno snimanje intrakranijskih krvnih žila tijekom inicijalne evaluacije preporučeno je kod pacijenata koji zadovoljavaju kriterije za endovaskularno liječenje, ali ne bi smjelo odgoditi primjenu intravenske alteplaze, ako je indicirana (Klasa 1, razina dokaza A) (80-87). Nedavni sustavni pregled je procijenio točnost prediktivnih instrumenata za postavljanje dijagnoze okluzije velikih krvnih žila. U sustavu gdje je moždani udar dijagnosticiran od neurologa ili liječnika hitne medicine autori su predložili ljestvicu NIHSS kao najbolji prediktivni instrument.
 - Kod pacijenata koji zadovoljavaju kriterije za endovaskularno liječenje razumno je nastaviti CT angiografijom, ako je indicirana kod pacijenata sa suspektnom okluzijom velike krvne žile prije učinjenog serumskog kreatinina u bolesnika bez anamneze bubrežnog oštećenja (Klasa IIa, razina dokaza B-NR).
- Analiza mnogih opservacijskih studija je pokazala kako je rizik od kontrastom inducirane nefropatije uzrokovane CT angiografijom relativno nizak, posebice u pacijenata bez anamneze bubrežnog oštećenja. Čekanje tih laboratorijskih nalaza može dovesti do odgode primjene mehaničke trombektomije.
- Kod pacijenata koji su potencijalni kandidati za mehaničku trombektomiju, snimanje ekstrakranijskih karotidnih i vertebralnih arterija kao i intrakranijske cirkulacije je razumno kako bi pružilo korisne informacije o pacijentovoj prikladnosti te planiranju endovaskularne procedure (Klasa IIa, razina dokaza C-EO). Poznavanje anatomije krvnih žila te prisutnost ekstrakranijskih disekcija, stenoza i okluzija može pomoći u planiranju endovaskularnih procedura ili identificiranju pacijenata koji nisu prikladni za zahvat zbog tortuoziteta krvnih žila ili nedostupnosti intrakranijske vaskulature (88-101).
 - Dodatno snimanje osim CT i CTA ili MR i MRA kao što su perfuzijska snimanja pri izboru kandidata za mehaničku trombektomiju u <6 sati nije preporučeno (Klasa III, razina dokaza B-R). Od 6 randomiziranih kliničkih studija koje su neovisno pokazale klinički korist od mehaničke trombektomije stent retrieverima, kada se učini u <6 sati od nastupa moždanog udara, 4 studije [(REVAS-CAT *Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset*), SWIFT PRIME (*Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment*), EXTEND-IA (*Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits–Intra-Arterial*), and ESCAPE (*Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times*)] (102-105) koristile su neku od naprednih tehnika snimanja kako bi procijenile pacijentovu prikladnost za zahvat, dok su dvije [(THRACE *Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intra-Arterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke*) i MR CLEAN (*Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment AIS in the Netherlands*)] koristile samo CT bez kontrasta. Kako su zadnje dvije studije neovisno pokazale korist od tretmana, dodatni kriteriji temeljeni na metodama snimanja mogli bi dovesti do isključivanja pacijenata koji bi imali koristi od tretmana te zato za sada nisu indicirane. Buduće randomizirane kliničke studije mogle bi koristiti za razlučivanje je li korištenje naprednih tehnika snimanja kao što je CTP, CTA i MRI perfuzija i difuzija uključujući infarkt zonu jezgru, kolateralni status krvnih žila te pe-

numbra, korisno pri izboru pacijenata za akutnu reperfuzijsku terapiju koji se javljaju unutar 6 sati od nastupa i imaju ASPECTS skor <6 (92-94).

11. U odabranih pacijenata s akutnim moždanim udarom koji se javljaju unutar 6 do 24 sata od nastupa simptoma te koji imaju okluziju velike krvne žile u prednjoj cirkulaciji, preporučena je CTP, DW-MRI ili MR perfuzija kako bi pomogla u izboru pacijenata za mehaničku trombektomiju, no samo kada su ispunjeni kriteriji snimanja i ostali kriteriji uključivanja iz randomiziranih kliničkih studija koje su pokazale dobrobit. (Klasa I, razina dokaza A). Studija DAWN (*Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo*) je koristila slikovne i kliničke kriterije (kombinaciju NIHSS rezultata te slikovnih nalaza na CTP ili DW-MRI) kako bi se odabrali ciljni pacijenti s malim volumenom centralne ishemije te velikim potencijalno ugroženim područjem mozga koji se još može spasiti kao uključujući kriterij pri izboru pacijenata s okluzijom velike krvne žile za mehaničku trombektomiju između 6 i 24 sata od zadnjeg poznatog urednog stanja viđenog bez deficita. Ova je studija pokazala ukupnu dobrobit u funkcionalnom ishodu nakon 90 dana u skupini liječenih.

Studija DEFUSE 3 (*Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution*) koristila je odnos centralne zone ishemije te penumbre kao kriterij za odabir pacijenata s okluzijom velike krvne žile unutar 6-16 sati za mehaničku trombektomiju. Ovo istraživanje je pokazalo korist u funkcionalnom ishodu nakon 90 dana u liječenoj skupini. Dobrobit je neovisno dokazana kod pacijenata koji su zadovoljavali uključujuće kriterije DAWN kao i za skupinu koja nije zadovoljavala za DAWN uključujuće kriterije (bolesnici s većim volumenom infarktne jezgre i lakšim neurološkim deficitom prema NIHSS). DAWN i DEFUSE 3 su jedine randomizirane kliničke studije koje su pokazale dobrobit mehaničke trombektomije primijenjene u >6 sati od nastupa simptoma. Stoga bi se pri izboru pacijenata trebali koristiti jedino uključujući kriteriji iz ovih studija. Iako bi buduće studije mogle pokazati kako bi se dodatni kriteriji mogli koristiti pri izboru pacijenata koji će imati koristi od mehaničke trombektomije, za sada bi u kliničkoj praksi trebali biti korišteni uključujući kriteriji DAWN i DEFUSE 3 (95-97).

12. Može biti razumno uklopiti status kolateralnih krvnih žila u donošenje odluke kod nekih pacijenata kako bi se utvrdila njihova prikladnost za mehaničku trombektomiju. (Klasa IIb, razina dokaza C-LD).

Nekoliko je studija, uključujući sekundarne analize od MR CLEAN i IMS (*Interventional Management of Stroke*), pružilo podatke koji podupiru ulogu procjene kolaterala u identifikaciji pacijenata koji bi mogli imati dobrobit od mehaničke trombektomije (98).

2.3. Drugi dijagnostički testovi

1. Jedino procjena glukoze u krvi mora prethoditi inicijaciji IV alteplaze u svih pacijenata (Klasa I, razina dokaza B-R).

Ostali testovi kao što su protrombinsko vrijeme, aktivno parcijalno tromboplastinsko vrijeme te broj trombocita mogu biti nužni u nekim okolnostima kada postoji sumnja na koagulopatiju. Uzimajući u obzir ekstremno nizak rizik abnormalnog broja trombocita ili koagulacijskih testova u populaciji, IV primjena alteplaze ne bi trebala biti odgođena čekanjem hematoloških ili koagulacijskih testova ako ne postoji razlog za sumnju u abnormalnost tih testova.

2. Elektrokardiografsko snimanje (EKG) je preporučeno u svih pacijenata s akutnim moždanim udarom, ali bez odgađanja inicijacije IV alteplaze. (Klasa I, razina preporuke B-NR).
3. Određivanje početnog troponina preporučeno je u svih pacijenata s akutnim moždanim udarom ali ne bi smjelo odgoditi inicijaciju primjene IV alteplaze. (Klasa I, razina preporuke B-NR).
4. Korisnost radiografskog snimanja prsnih organa u hiperakutnom zbrinjavanju moždanog udara bez dokaza akutnog pulmološkog, kardijalnog zbivanja ili bolesti plućnih arterija je nejasna. Ako se navedena snimanja provode ne bi trebala nepotrebno odgoditi primjenu IV alteplaze (Klasa IIb, razina preporuke B-NR).

Dodatna potpora za ovu preporuku dolazi od kohortne studije sa 615 pacijenata, od kojih se kod 245 učinilo radiografsko snimanje prsnih organa prije IV trombolize. Kardiopulmonalni štetni događaji u prvih 24 sata od primitka, endotrahealna intubacija u prvih 7 sati i smrtnost tijekom hospitalizacije nisu bili drugačiji između dviju skupina. Pacijenti kod kojih je rađeno radiografsko snimanje prsnih organa prije tretmana su imali duže vrijeme „od vrata do igle” od onih kod kojih nije rađeno (99).

3. OPĆE MJERE I HITNO ZBRINJAVANJE BOLESNIKA S MOŽDANIM UDAROM

3.1. Dišni put, disanje i oksigenacija

1. Potpora dišnog puta i pomoć respiratora preporučeni su u liječenju onih pacijenata s akutnim moždanim udarom koji imaju poremećaj stanja

- svijesti ili imaju bulbarnu disfunkciju koja kompromitira dišni put (Klasa I, razina dokaza C-EO) (100).
2. Dodatni kisik treba pružiti kako bi se održala saturacija kisikom >94 % (Klasa I, razina preporuke C-LD).
 3. Dodatni kisik nije preporučeno u pacijenata s akutnim moždanim udarom koji nisu hipoksični (Klasa II, razina dokaza B-R).
 4. Hiperbarični kisik nije preporučeno za pacijente s akutnim moždanim udarom osim kada je uzrokovan zračnom embolizacijom (Klasa III, razina dokaza B-NR).
- Ograničeni podatci o korisnosti terapije hiperbaričnim kisikom za akutni moždani udar (nepovezan sa zračnom embolizacijom) nisu pokazali dobit. Terapija hiperbaričnim kisikom povezana je s klaustrofobijom i traumom srednjeg uha kao i većim rizikom epileptičnih napadaja. Terapija hiperbaričnim kisikom bi trebala biti ponuđena samo u kliničkim studijama ili pojedincima s cerebralnom zračnom embolijom (101-103).

3.2. Krvni tlak

1. Hipotenzija i hipovolemija se moraju korigirati kako bi se održala sistemska perfuzija neophodna za održavanje funkcije organa. (Klasa I, razina dokaza C-EO).
- Razina krvnog tlaka koja bi se trebala održavati u pacijenata s akutnim moždanim udarom kako bi se osigurao najbolji ishod nije poznata. Neke opservacijske studije su pokazale povezanost između lošeg ishoda i nižeg krvnog tlaka, dok neke nisu pokazale povezanost. Nema studija koje su naglasile liječenje niskog krvnog tlaka u pacijenata s moždanim udarom. U sistematičnoj analizi 12 studija u kojima su uspoređivani koloidi s kristaloidima, izgledi smrti ili invalidnosti bili su slični. Klinički značajni dobit ili štete ne mogu se isključiti. Nema podataka o volumenu i trajanju parenteralne nadoknade tekućine. Nema studija koje su uspoređivale različite izotonične tekućine (104-106).

2. Kod pacijenata koji imaju povišene vrijednosti krvnog tlaka, a zadovoljavaju ostale kriterije za primjenu IV alteplaze, potrebno je oprezno snižavati krvni tlak na vrijednosti sistoličkog tlaka < 185 mm Hg i dijastoličkog tlaka < 110 mm Hg prije početka primjene fibrinolitike terapije (Klasa I, Razina dokaza B-NR).
- Randomizirane kliničke studije IV alteplaze zahtijevale su krvni tlak <185 mm Hg sistolički <110 mm Hg prije samog postupka te <180/105 prvih 24 sata nakon postupka. U tablici 2 navedene su opcije za liječenje arterijske hipertenzije u pacijenata koji su kandidati za akutnu reperfuzijsku terapiju. Neke opservacijske studije ukazuju na veći rizik od krvarenja nakon primjene alteplaze u pacijenata s višim krvnim tlakom te u pacijenata s većom varijabilnošću krvnog tlaka. Nije poznata točna vrijednost krvnog tlaka pri kojoj raste rizik krvarenja nakon trombolize. Stoga je razumno ciljati vrijednosti krvnog tlaka iz randomiziranih kliničkih studija IV trombolize (107-115).
3. Dok ne budu dostupni dodatni podatci, u pacijenata kod kojih je planirana intraarterijska terapija te koji nisu primili IV trombolitičku terapiju razumno je održavati krvni tlak ≤185/110 mm Hg prije procedure (Klasa II a, razina dokaza B-R).
- Od 6 randomiziranih kliničkih studija koje su svaka neovisno pokazale dobit mehaničke trombektomije sa stent retrieverima unutar <6 sati od nastupa moždanog udara, 5 (REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, THRACE, i MR CLEAN) imalo je kao kriterij isključenja krvni tlak >185/110 mm Hg, šesta ESCAPE nije imala krvni tlak kao kriterij isključenja. Studija DAWN je također koristila isključenje pri krvnom tlaku >185/110 mm Hg. Podatci randomiziranih kliničkih studija za optimalne opcije liječenja krvnog tlaka u ovim uvjetima nisu dostupni. Kako je većina pacijenata uključena u ove randomizirane studije imala preproceduralni krvni tlak < 185/110 mm Hg, razumno je koristiti ovu razinu kao smjernicu (115-120).
4. Korisnost lijekovima inducirane hipertenzije u pacijenata s akutnim moždanim udarom nije potpuno istražena (Klasa IIB, razina dokaza C-LD).

Tablica 3.

Opcije liječenja arterijske hipertenzije u pacijenata s akutnim moždanim udarom koji su kandidati za akutnu reperfuzijsku terapiju

Klasa IIB, razina preporuke C-EO
Pacijenti koji su kandidati za akutnu reperfuzijsku terapiju osim vrijednosti krvnog tlaka >185/110 mm Hg
Labetalol 10-20 mg IV tijekom 1-2 min, može se ponoviti jednom ili
*Nikardipin 5 mg/h, titrirati za 2,5 mg/h svakih 5-15 min, maksimalno 15 mg/h; kada se dostigne željeni krvni tlak; prilagoditi za održavanje odgovarajućih vrijednosti krvnog tlaka; ili
*Klevudipin 1-2 mg/h IV, titrirati udvostručujući dozu svakih 2,5 min dok se ne postigne odgovarajuća vrijednost krvnog tlaka; maksimalno 21 mg/h
*Ostali lijekovi (npr. hidralazin, enalaprilat) se također mogu razmotriti

Ako nije postignuta vrijednost krvnog tlaka <185/110 mm Hg ne primijeniti trombolizu
Korekcija krvnog tlaka tijekom i poslije primjene alteplaze ili druge akutne reperfuzijske terapije kako bi se održale vrijednosti krvnog tlaka \leq180/105 mm Hg:
Monitorirati krvni tlak svakih 15 min 2 sata od početka primjene alteplaze, zatim svakih 30 min sljedećih 6 sati, zatim svaki sat sljedećih 16 sati
Ako je sistolički krvni tlak >180-230 mm Hg ili dijastolički krvni tlak >105-120 mm Hg
Labetalol 10 mg IV nakon čega slijedi kontinuirana IV infuzija 2-8 mg/min; ili
*Nicardipin 5 mg/h IV za 2,5 mg/h svakih 5-15 min, maksimalno 15 mg/h
*Klevlidipin 1-2 mg/h IV, titrirati udvostručujući dozu svakih 2,5 min dok se ne postigne odgovarajuća vrijednost krvnog tlaka; maksimalno 21 mg/h
Ako krvni tlak nije pod kontrolom ili je dijastolički >140 mm Hg razmisлити o primjeni IV Na- nitroprusid

*U Hrvatskoj su za snižavanje krvnog tlaka u akutnoj fazi moždanog udara dostupni Labetalol u gore navedenim terapijski dozama i Urapidil po shemi 25 mg iv/15 min u bolusu potom 120 mg/h uz dosadašnju antihipertenzivnu terapiju, doza održavanja 8,8 mg/h.

3.3. Temperatura

- Potrebno je identificirati te liječiti izvor hipertermije (temperatura >38° C) te primijeniti anti-piretske lijekove kako bi se snizila temperatura u pacijenata s moždanim udarom (Klasa I, razina dokaza C-EO).

Dodatna potpora ovoj preporuci pružena je velikom retrospektivnom kohortnom studijom provedenom od 2005. do 2013. godine, pacijenata primljenih u jedinicu intenzivnog liječenja u Australiji, Novom Zelandu i Ujedinjenom Kraljevstvu. Vršna temperatura u prvih 24 sata <37° C i >39° C bila je povezana s povećanim rizikom od intrabolničke smrti u usporedbi s normotermijom u 9366 pacijenata s akutnim moždanim udarom.

- Dobrobit inducirane hipotermije u liječenju pacijenata s ishemijskim moždanim udarom nije u potpunosti istražena. Hipotermija bi se trebala koristiti samo u kontekstu kliničkih istraživanja (Klasa IIb, razina dokaza B-R).

Hipotermija je obećavajuća neuroprotektivna strategija, ali njena dobrobit u pacijenata s akutnim moždanim udarom nije dokazana. Većina studija upućuje kako je indukcija hipotermije povezana s povećanim rizikom infekcije, uključujući pneumoniju. Terapijska hipotermija bi se trebala upotrebljavati samo u kontekstu kliničkih studija (121-125).

3.4. Glukoza u krvi

- Dokazi upućuju kako je perzistentna bolnička hiperglikemija tijekom prvih 24 sata nakon akutnog ishemijskog moždanog udara povezana s lošijim ishodom nego normoglikemija te je stoga razumno liječiti hiperglikemiju kako bi se postigle vrijednosti glukoze u krvi od 7,8 do 10,0 mmol/L te pažljivo motriti kako bi se prevenirala hipoglikemija u pacijenata s akutnim moždanim udarom (Klasa IIa, razina dokaza C-LD).
- U bolesnika s akutnim moždanim udarom treba liječiti hipoglikemiju (glukoza u krvi <3,3 mmol/L).

3.5. Intravenska (IV) primjena alteplaze

- IV alteplaza (0,9 mg/kg, maksimalna doza 90 mg tijekom 60 minuta s inicijalnom primjenom 10 % doze kao bolus tijekom 1 minute) preporučena je u izabranim pacijenata koji mogu biti liječeni unutar 3 sata od nastupa simptoma moždanog udara (Klasa I, razina dokaza A).

Pri primjeni i unutar 3 sata od nastupa moždanog udara sigurnost i učinkovitost ovog postupka su podržani podacima više randomiziranih kliničkih studija te potvrđeni opsežnim iskustvom zajednice u brojnim zemljama. Kriteriji primjene IV alteplaze su evoluirali tijekom vremena te su postali jasniji korisnost kao i rizici primjene. Dobrobit primjene IV alteplaze je dobro istražena u odraslih pacijenata s onesposobljavajućim simptomima moždanog udara bez obzira na dob i jačinu simptoma moždanog udara. S obzirom na dokazanu dobrobit i potrebu za ubrzanjem postupka, kada pacijent ne može pružiti pristanak (npr. afazija, konfuzija) i pravno ovlašteni zastupnik nije odmah dostupan, opravdano je nastaviti trombolizom u pacijenta s onesposobljavajućim moždanim udarom koji ispunjava ostale uvjete. U nedavnoj studiji niža doza IV alteplaze (0,6 mg/kg) nije se pokazala ekvivalentnom standardnoj dozi IV alteplaze za redukciju smrti i onesposobljenosti u 90 dana (126-129).

- IV alteplaza (0,9 mg/kg, maksimalna doza 90 mg tijekom 60 minuta s inicijalnom primjenom 10 % doze kao bolus tijekom 1 minute) je također preporučena u izabranim pacijenata koji mogu biti liječeni unutar 3 i 4,5 sati od početka nastupa simptoma moždanog udara ili od vremena kada je pacijent zadnji put viđen bez simptoma (Klasa I, razina dokaza B-R).

Studija ECASS-III specifično je procjenjivala učinkovitost IV alteplaze unutar 3 do 4,5 sati nakon nastupa simptoma i prikupila analizu multiplih studija koje su testirale IV alteplazu unutar varijabilnih vremenskih prozora te podržala vrijednost IV trombolize do 4,5 h nakon nastupa simptoma

- ma. ECASS-III je isključila osobe iznad 80 godina, pacijente koji uzimaju varfarin bez obzira na protrombinsko vrijeme, pacijente s anamnezom dijabetesa i prethodnog moždanog udara i pacijente s teškim moždanim udarom (NIHSS skor >25) zbog većeg rizika intrakranijskog krvarenja u tim slučajevima. No, pažljiva analiza dostupnih objavljenih podataka sumiranih u znanstvenoj izvaji *AHA/American Stroke Association* ukazuje kako ovi isključni kriteriji iz studija možda nisu opravdani u praksi (tablica 3) (130-134).
3. Za pacijente s blagim moždanim udarom (NIHSS ≤5) koji su došli unutar 3-4,5 sati od nastanka simptoma i zadovoljavaju ostale uvjete liječenja IV alteplazom treba razmotriti, ali treba odvagati rizike liječenja u odnosu na moguću dobit (Klasa IIb, razina dokaza B-NR) (135-138).
 4. Primjena trombolize je opravdana u pacijenta koji zadovoljavaju ostale kriterije a prethodno se pokazao manji broj (1-10) mikrokrvarenja na MRI (Klasa IIa, razina dokaza B-NR).
 5. Primjena trombolize u pacijenata koji zadovoljavaju ostale kriterije, a na MRI se pokazao veći broj mikrokrvarenja (>10) liječenje alteplazom može biti povezano s većim rizikom od intracerebralnog krvarenja te su dobiti liječenja nesigurni. Liječenje može biti razumno ako postoji potencijal za značajnu korist. MRI s hemosiderinskim osjetljivim sekvencama je pokazala kako se klinički tiha moždana mikrokrvarenja pojavljuju u prosječno četvrtine pacijenata koji su primili IV alteplazu. Nije provedena randomizirana klinička studija primjene IV alteplaze s početnim MRI kako bi se identificirala moždana mikrokrvarenja, te stoga nema podataka o njihovom utjecaju na djelovanje alteplaze. Dvije su meta-analize povezanosti početnih mikrokrvarenja s rizikom pojave intracerebralnog krvarenja nakon primjene alteplaze pokazale kako je intracerebralno krvarenje češće u pacijenata s početnim moždanim mikrokrvarenjima (OR, 2,18; 95 % CI, 1,12-4,22; OR, 2,36; 95 % CI, 1,21-4,61). Stoga prisutnost moždanih mikrokrvarenja povećava rizik intracerebralnih krvarenja te šanse lošeg ishoda nakon IV trombolize, ali je nejasno negiraju li ovi negativni učinci potpuno dobit trombolize. Također je nepoznato mogu li lokacija i broj mikrokrvarenja utjecati na ishod. Ova pitanja zahtijevaju daljnja istraživanja (139-144).
 6. Primjena IV alteplaze može biti korisna u akutnom moždanom udaru kod pacijenata s poznatom anemijom srpastih stanica. (Klasa IIa, razina dokaza B-NR). Analiza slučaja koja je koristila populaciju AHA GWTG registra *Stroke*, uključujući 832 slučaja s bolesti srpastih stanica te 3328 kontrola bez bolesti srpastih stanica sa sličnom jačinom moždanog udara pri prezentaciji pokazala je kako bolest srpastih stanica nije imala značajan utjecaj na ishod nakon liječenja IV alteplazom.
 7. Abciximab ne bi trebalo primjenjivati istovremeno s IV alteplazom (Klasa III, Razina dokaza B-R).
 8. IV alteplaza se ne bi trebala primjenjivati u pacijenata koji su primili nisko molekularni heparin u prethodnih 24 sata. (Klasa III, Razina dokaza B-R). Preporuka se odnosi na upotrebu punih doza, a ne profilaktičkih.
 9. Potencijalni rizici bi se trebali razmotriti tijekom procjene prihvatljivosti trombolize te usporediti s prednostima pri donošenju odluke (Klasa I, Razina dokaza C-EO).
 10. Uzimajući u obzir ekstremno nizak rizik poremećenog broja trombocita ili koagulacijskih testova u populaciji, razumno je da hitna IV tromboliza ne bude odgođena dok se čekaju hematološki ili koagulacijski testovi, ako ne postoji razlog za sumnju u abnormalan rezultat testa (Klasa IIa, razina dokaza B-NR).
 11. Kliničari trebaju imati na umu kako hipoglikemija i hiperglikemija mogu oponašati simptome akutnog moždanog udara te stoga treba odrediti razinu glukoze u krvi prije početka primjene IV alteplaze. IV alteplaza nije indicirana za nevaskularna stanja (Klasa III, razina dokaza B-NR).
 12. Budući da vrijeme od nastupa simptoma do početka liječenja ima veliki utjecaj na ishode, nije potrebno odgađati liječenje IV alteplazom čekajući buduće poboljšanje (Klasa III, razina dokaza C-EO).
 13. U pacijenata na fibrinolitičkoj terapiji liječnici bi trebali biti pripravnici za liječenje potencijalnih hitnih nuspojava uključujući komplikacije krvarenja te angioedem koji može uzrokovati parcijalnu opstrukciju dišnog puta.
Za opcije liječenja simptomatskog intrakranijskog krvarenja koje se javlja unutar 24 sata nakon primjene IV alteplaze za liječenje akutnog moždanog udara treba pogledati tablicu 4.
 14. Krvni je tlak potrebno održavati na <180/105 mm Hg najmanje prvih 24 sata nakon primjene IV alteplaze (Klasa I, razina dokaza B-NR).
 15. Rizik primjene antitrombotske terapije unutar prvih 24 sata nakon liječenja IV alteplazom (s endovaskularnim liječenjem ili bez njega) je nesiguran. Primjena se može razmotriti pri prisutnosti konkomitantnih stanja za koja je poznata dobit od takvog liječenja ili za koja je poznato da ukidanje takvog liječenja uzrokuje značajan rizik.
 16. U pacijenata koji su ispunili uvjete, liječenje IV alteplazom je vremenski ovisno, te bi primjena trebala započeti što je ranije moguće (Klasa I, razina dokaza A).

Tablica 4.
Preporuke za primjenu IV alteplaze u pacijenata s akutnim moždanim udarom

Indikacije (Klasa I)	
Unutar 3 sata	IV alteplaza (0,9 mg/kg, maksimalna doza 90 mg tijekom 60 minuta s inicijalnom primjenom 10 % doze kao bolus tijekom 1 minute) preporučena je u izabраних pacijenata koji mogu biti liječeni unutar 3 sata od nastupa simptoma moždanog udara. Liječnici bi trebali obratiti pažnju na kriterije navedene u tablici 2, kako bi utvrdili ispunjavanje uvjeta za pojedinog pacijenta) (Klasa I, razina preporuke A).
Dob	Kod pacijenata starijih od 18 godina koji ispunjavaju ostale uvjete intravenska tromboliza je jednako preporučena za pacijente <80 i >80 godina života (Klasa I, razina preporuke A).
Jačina moždanog udara	Kod teških moždanih udara alteplaza je indicirana unutar 3 sata od nastupa simptoma moždanog udara. Unatoč povećanom riziku hemoragijske transformacije, još uvijek postoji dokazana dobrobit za te pacijente (Klasa I, stupanj dokaza B).
	Kod pacijenata s blagim ali onesposobljavajućim simptomima moždanog udara, IV alteplaza je indicirana unutar 3 sata od početka simptoma moždanog udara (Klasa I, razina dokaza B).
3-4,5 h	IV alteplaza (0,9 mg/kg, maksimalna doza 90 mg tijekom 60 minuta s inicijalnom primjenom 10 % doze kao bolus tijekom 1 minute) je također preporučena u izabраних pacijenata koji mogu biti liječeni unutar 3 i 4,5 sata od nastupa simptoma moždanog udara.
Dob Šećerna bolest Prethodni moždani udar Jačina moždanog udara Oralni antikoagulansi Slikovna dijagnostika	IV alteplaza (0,9 mg/kg, maksimalna doza 90 mg tijekom 60 minuta s inicijalnom primjenom 10 % doze kao bolus tijekom 1 minute) preporučena je u pacijenata ≤80 godina života, koji u anamnezi nemaju šećernu bolest i prethodni moždani udar, zbroj NIHSS ≤25, koji ne uzimaju oralne antikoagulantne lijekove te bez slikovnog dokaza ishemijske ozljede uključujući više od jedne trećine teritorija arterije cerebri medije (Klasa I, razina dokaza B).
Hitnost	Liječenje bi trebalo započeti čim prije je moguće unutar navedenih vremenskih intervala, jer je vrijeme do početka liječenja snažno povezano s ishodom (Klasa I, razina dokaza A)
Krvni tlak	IV alteplaza je preporučena u pacijenata kod kojih krvni tlak može biti sigurno korigiran (na <185/110 mm Hg) s antihipertenzivnim lijekovima, te ako je postignuta stabilnost krvnog tlaka prije početka primjene IV alteplaze (Klasa I, razina dokaza B).
Glukoza u krvi	IV alteplaza je preporučena u pacijenata kod kojih je razina glukoze u krvi >2,8 mmol/L, a koji su inače kandidati za primjenu IV alteplaze.
CT	Primjena IV alteplaze je preporučena kod ranih ishemijskih promjena blagog do umjerenog opsega na CT-u bez kontrasta (Klasa I, razina dokaza A).
Prethodna antitrombotska terapija	IV alteplaza je preporučena kod pacijenata koji su uzimali antitrombotsku monoterapiju prije moždanog udara, temeljeno na dokazima kako dobrobit alteplaze nadmašuje niski rizik od mogućeg intracerebralnog krvarenja (Klasa I, razina dokaza A).
	IV alteplaza je preporučena u pacijenata koji su uzimali dvojni antiagregacijsku terapiju (npr. aspirin + klopidogrel) prije moždanog udara temeljeno na dokazima kako dobrobit alteplaze nadmašuje vjerojatno povišeni rizik intracerebralnog krvarenja (Klasa I, razina dokaza B).
Terminalna renalna insuficijencija	Kod pacijenata s terminalnim bubrežnim zatajenjem na hemodijalizi koji imaju normalne vrijednosti aktiviranog tromboplastinskog vremena, preporučena je IV tromboliza (Klasa I, razina dokaza C). No, pacijenti s povišenim vrijednostima aktiviranog tromboplastinskog vremena mogu imati povišeni rizik krvarenja.
Kontraindikacije (Klasa III)	
Vrijeme nastupa simptoma	IV alteplaza nije preporučena u pacijenata s moždanim udarom kod kojih nije jasno vrijeme početka simptoma te koji su zadnji put viđeni bez simptoma prije >3 ili 4,5 h (Klasa III, razina dokaza B).
	IV alteplaza nije preporučena u pacijenata s moždanim udarom koji su se probudili sa simptomima, a zadnji su put viđeni bez simptoma >3 ili 4,5 h (Klasa III, razina dokaza B)
CT	IV alteplaza se ne smije primijeniti kod pacijenata čiji CT ukazuje na akutno intrakranijsko krvarenje (Klasa III, razina dokaza C).
	Nedostaju dokazi koji bi utvrdili prag ili opseg jačine hipotenuacije koji utječe na terapijski odgovor na alteplazu. No, nije preporučena primjena IV alteplaze u pacijenata kod kojih CT nalaz ukazuje na opsežne regije jasne hipotenuacije. Ti pacijenti imaju lošu prognozu unatoč alteplazi te je jaka hipotenuacija definirana kao očiti hipodenzitet ireverzibilna ozljeda (Klasa III, razina dokaza A).
Ishemijski moždani udar unutar 3 mjeseca	Upotreba IV alteplaze u pacijenata s akutnim moždanim udarom koji su preboljeli moždani udar unutar 3 mjeseca može biti štetna (Klasa III, razina dokaza B).
Teška ozljeda mozga unutar 3 mjeseca	U pacijenata s akutnim moždanim udarom koji su imali tešku ozljedu mozga unutar 3 mjeseca IV alteplaza je kontraindicirana.
	Uzimajući u obzir mogućnost hemoragijskih komplikacija zbog ishodišne teške ozljede mozga, IV alteplaza ne bi smjela biti primijenjena u posttraumatskom infarktu koji se dogodi tijekom akutne bolničke faze (Klasa III, razina dokaza C)-
Intrakranijska/intraspinalna operacija unutar 3 mjeseca	Za pacijente s akutnim moždanim udarom te anamnezom intrakranijske/intraspinalne operacije unutar prethodna 3 mjeseca, IV alteplaza je potencijalno štetna (Klasa III, razina dokaza C).
Anamneza intrakranijskog krvarenja	Primjena IV alteplaze u pacijenata koji imaju u anamnezi intrakranijsko krvarenje je potencijalno štetna (Klasa III, razina dokaza C).
Subarahnoidno krvarenje	Primjena IV alteplaze je kontraindicirana u pacijenata koji se prezentiraju simptomima i znakovima najkonzistentnijima sa subarahnoidalnim krvarenjem.
Gastrointestinalni malignitet ili gastrointestinalno krvarenje unutar 21 dana	Pacijenti sa strukturnim gastrointestinalnim malignitetom ili recentnim krvarenjem unutar 21 dana trebali bi se smatrati visoko rizičnim te je kod njih primjena IV alteplaze potencijalno štetna (Klasa III, razina dokaza C).

Koagulopatija	Sigurnost i učinkovitost IV alteplaze kod pacijenata s akutnim moždanim udarom koji imaju trombocite $<100\ 000/\text{mm}^3$, INR $>1,7$, APTV >40 s ili PV >15 s je nepoznata te IV alteplaza ne bi trebala biti primijenjena (Klasa III, razina dokaza C). (U pacijenata bez anamneze trombocitopenije liječenje IV alteplazom može se započeti prije prispjeća nalaza broja trombocita, ali se treba prekinuti ako je broj trombocita $<100\ 000\ \text{mm}^3$. U pacijenata bez recentne upotrebe oralnih antikoagulanasa ili heparina liječenje IV alteplazom može se započeti prije prispjeća nalaza koagulacije, ali treba se prekinuti ako je INR $>1,7$ ili je PV abnormalno povišen prema lokalnim laboratorijskim standardima).
Nisko molekularni heparin	IV alteplaza ne bi trebala biti primijenjena u pacijenata koji su primili terapijsku dozu nisko molekularnog heparina unutar 24 sata (Klasa III, razina dokaza B).
Inhibitori trombina ili inhibitori faktora Xa	Upotreba IV alteplaze u pacijenata koji uzimaju direktni inhibitor trombina ili direktni inhibitor faktora Xa nije potpuno istražena, ali može biti štetna (Klasa III, razina dokaza C). IV alteplaza ne bi trebala biti primijenjena kod pacijenata koji uzimaju direktni inhibitor trombina ili direktne inhibitore faktora Xa osim ako su laboratorijski testovi kao što su aPTV, INR, broj trombocita, trombinsko vrijeme ili aktivnost faktora Xa, u normalnim vrijednostima ili pacijent nije primio dozu tih lijekova >48 sati (pretpostavljajući normalnu bubrežnu funkciju).
Inhibitori receptora glikoproteina IIb/IIIa	Antitrombotski lijekovi koji inhibiraju receptore glikoproteina IIb/IIIa ne bi trebali biti primijenjeni istovremeno s IV alteplazom osim u kliničkim studijama (Klasa III, razina dokaza B).
Infektivni endokarditis	Kod pacijenata s akutnim moždanim udarom i simptomima koji upućuju na infektivni endokarditis IV alteplaza ne bi trebala biti primijenjena zbog povećanog rizika od intrakranijskog krvarenja.
Disekcija luka aorte	IV alteplaza u akutnom moždanom udaru koji je povezan s disekcijom luka aorte je potencijalno štetna i ne bi se trebala primjenjivati (Klasa III, razina dokaza C).
Intraaksijalna intrakranijska neoplazma	Liječenje IV alteplazom u pacijenata s akutnim moždanim udarom koji imaju intraaksijalnu intrakranijsku neoplazmu je potencijalno štetno
Dodatne preporuke za liječenje IV alteplazom za pacijente s akutnim moždanim udarom (Klasa II)	
Prošireni terapijski prozor 3-4,5 h	Za pacijente >80 godina koji se prezentiraju unutar 3-4,5 h IV alteplaza je sigurna i može biti jednako učinkovita kao i u mlađih pacijenata (Klasa IIa, razina dokaza B).
	Za pacijente koji se prezentiraju unutar 3-4,5 h od nastanka simptoma, a uzimaju varfarin te je nalaz INR-a $\leq 1,7$, IV alteplaza može biti razumna opcija (Klasa IIb, razina dokaza B).
	Za pacijente s akutnim moždanim udarom i anamnezom prethodnog moždanog udara i šećerne bolesti koji se prezentiraju unutar 3-4,5 h od nastanka simptoma, IV alteplaza može biti jednako učinkovita kao i liječenje u vremenskom prozoru 0-3 h i može biti razumna opcija (Klasa IIb, razina dokaza B).
Jačina moždanog udara, terapijski prozor 0-3 h	Unutar 3 h može se razmotriti liječenje pacijenata s blagim moždanim udarom i simptomima koji nisu procijenjeni onesposobljavajućim. Rizike liječenja treba razmotriti u odnosu na potencijalnu dobrobit, no potrebno je još dodatnih studija kako bi se definirao odnos rizika i dobrobiti.
Jačina moždanog udara, terapijski prozor 3-4,5 h	Za pacijente s blagim moždanim udarom koji zadovoljavaju ostale kriterije te se prezentiraju u vremenu između 3 i 4,5 sata od nastupa simptoma primjena alteplaze može biti korisna jednako kao i primjena u prozoru 0-3 sata. Potrebno je razmotriti rizike liječenja u odnosu na potencijalnu dobrobit.
	Dobrobit IV alteplaze između 3 i 4,5 h od nastupa simptoma za pacijente s vrlo teškim moždanim udarom (NIHSS >25) je nesigurna (Klasa IIb, razina dokaza C).
Postojeći invaliditet	Postojeći invaliditet neovisno ne povećava rizik od intracerebralnog krvarenja nakon IV alteplaze, ali može biti povezan s manjim neurološkim oporavkom i većom smrtnošću. Trombolitička terapija IV alteplazom kod pacijenata s invaliditetom (mRS zbroj ≥ 2) može biti razumna, ali pri odluci je važno razmotriti relevantne faktore kao što su kvaliteta života, socijalna potpora, mjesto stanovanja, potreba za njegovateljem, bolesnikove želje te želje obitelji.
	Pacijenti s postojećom demencijom mogu imati koristi od IV alteplaze, ali potrebna je individualna procjena uzimajući u obzir očekivano trajanje života te prijašnju razinu funkcioniranja.
Rani oporavak	Liječenje IV alteplazom je korisno za pacijente s umjerenim do teškim moždanim udarom koji pokazuju rani oporavak, ali se ipak očekuje rezidualna onesposobljenost (Klasa IIa, razina dokaza A).
Epi napadaj kao početni simptom	Liječenje IV alteplazom je korisno kod pacijenata s epi napadajem pri prezentaciji akutnog moždanog udara, ako nalazi upućuju da je rezidualni poremećaj uzrokovan moždanim udarom, a ne postiktalnim fenomenom (Klasa IIa, razina dokaza C).
Glukoza u krvi	Primjena IV alteplaze u pacijenata s akutnim moždanim udarom koji zadovoljavaju ostale kriterije, a prezentiraju se s početnim vrijednostima glukoze $<2,8$ ili $>22,2\ \text{mmol/L}$ koje se kasnije normaliziraju može biti razumna (Klasa IIb, razina dokaza C).
Koagulopatija	Nepoznata je sigurnost i učinkovitost IV alteplaze za pacijente s akutnim moždanim udarom i anamnezom potencijalne hemoragijske dijateze ili koagulopatije. IV alteplaza se može razmotriti u svakom pojedinom slučaju (Klasa IIb, razina dokaza C).
	IV alteplaza može biti razumna u pacijenata koji uzimaju varfarin i imaju INR $\leq 1,7$ i/ili protrombinsko vrijeme >15 s (Klasa IIb, razina dokaza B).
Duralna punkcija	IV alteplaza se može razmotriti u pacijenata koji se prezentiraju akutnim moždanim udarom, čak i u slučajevima kada je lumbalna duralna punkcija učinjena u proteklih 7 dana (Klasa IIb, razina dokaza C).
Arterijska punkcija	Uspješnost i učinkovitost IV alteplaze je neizvjesna u pacijenata koji su imali arterijsku punkciju nekompresibilne žile unutar 7 dana prije nastanka simptoma moždanog udara (Klasa IIb, razina dokaza C).
Nedavna veća trauma	U pacijenata s moždanim udarom i recentnom velikom traumom (unutar 14 dana) koja ne uključuje glavu, primjena IV alteplaze može se razmotriti s procjenom odnosa rizika krvarenja i dobrobiti (Klasa IIb, razina dokaza C).
Nedavna veća operacija	Može se razmotriti korištenje IV alteplaze u pažljivo odabranih pacijenata koji se prezentiraju simptomima moždanog udara, a bili su podvrgnuti velikoj operaciji u proteklih 14 dana, ali mora se procijeniti potencijalni povećani rizik krvarenja na mjestu operacije u odnosu na moguću dobrobit smanjenih neuroloških deficita uzrokovanih moždanim udarom (Klasa IIb, razina dokaza C).

Gastrointestinalno i genitourinarno krvarenje	Literaturni podatci pokazuju nizak rizik krvarenja pri IV primjeni alteplaze u pacijenata s poznatim prethodnim gastrointestinalnim krvarenjem, pa je primjena IV alteplaze u takvih pacijenata razumna (Klasa IIb, razina dokaza C). (Bilješka: nije preporučena primjena alteplaze unutar 21 dan od gastrointestinalnog krvarenja).
Menstruacija	IV alteplaza je vjerojatno indicirana u žena koje nemaju anamnezu menoragija te imaju menstruaciju u tijeku i prezentiraju se akutnim moždanim udarom. No žene bi trebale biti upozorene da liječenje IV alteplazom može povećati opseg krvarenja (Klasa IIa, razina dokaza C). Pri anamnezi prethodnog vaginalnog krvarenja koje je uzrokovalo klinički značajnu anemiju, potrebna je hitna konzultacija ginekologa prije odluke o primjeni IV alteplaze (Klasa IIa, razina dokaza C).
Ekstrakranijske vratne disekcije	IV alteplaza u akutnom moždanom udaru s ekstrakranijskom disekcijom vratnih krvnih žila kao uzrokom je vjerojatno sigurna i preporučena unutar 4,5 h (Klasa IIa, stupanj dokaza C).
Intrakranijske arterijske disekcije	Korisnost IV alteplaze kao i rizik krvarenja u pacijenata s akutnim moždanim udarom uzrokovanim intrakranijskom disekcijom ostaje nesiguran i nedovoljno istražen (Klasa IIa, razina dokaza C).
Nerupturirane intrakranijske aneurizme	Za pacijente s akutnim moždanim udarom i poznatom malom ili umjereno velikom (<10 mm) aneurizmom primjena IV alteplaze je vjerojatno preporučena (Klasa IIa, razina dokaza C). Korisnost i rizik primjene IV alteplaze u pacijenata s velikim nerupturiranim intrakranijskim aneurizmama nisu jasno potpuno dokazani (Klasa IIb, razina dokaza C).
Intrakranijske vaskularne malformacije	Za pacijente koji se prezentiraju moždanim udarom i imaju neliječenu intrakranijsku vaskularnu malformaciju korisnost i rizici primjene IV alteplaze nisu potpuno dokazani (Klasa IIb, razina dokaza C).
Ekstraaksijalna intrakranijska neoplazma	Liječenje IV alteplazom je vjerojatno preporučeno za pacijente s akutnim moždanim udarom koji imaju u anamnezi ekstraaksijalnu intrakranijsku neoplazmu (Klasa IIa, razina dokaza C).
Akutni infarkt miokarda	Za pacijente koji se prezentiraju istovremenim akutnim moždanim udarom i akutnim infarktom miokarda liječenje IV alteplazom u dozi prikladnoj za liječenje moždane ishemije nakon kojeg slijedi perkutana koronarna angioplastika i stentiranje, ako je indicirano, je razumno (Klasa IIa, razina dokaza C).
Nedavni infarkt miokarda	Kod pacijenata koji se prezentiraju akutnim moždanim udarom i imaju u anamnezi infarkt miokarda u prethodna 3 mjeseca, liječenje IV alteplazom je razumno, ako je nedavni infarkt bio non-STEMI. Kod pacijenata koji se prezentiraju akutnim moždanim udarom i imaju u anamnezi infarkt miokarda u prethodnih 3 mjeseca liječenje IV alteplazom je razumno, ako je nedavni infarkt bio STEMI koji uključuje desni ili inferiorni miokard (Klasa IIa, razina dokaza C). Kod pacijenata koji se prezentiraju akutnim moždanim udarom i imaju u anamnezi infarkt miokarda u prethodnih 3 mjeseca, liječenje IV alteplazom je razumno, ako je nedavni infarkt bio STEMI koji uključuje lijevi prednji miokard (Klasa IIa, razina dokaza C).
Ostale kardijske bolesti	Kod pacijenata s teškim moždanim udarom i akutnim perikarditisom liječenje IV alteplazom može biti razumno, no potrebna je hitna konzultacija s kardiologom (Klasa IIb, razina dokaza C). Kod pacijenata s umjerenim moždanim udarom i akutnim perikarditisom dobiti liječenja IV alteplazom je nepouzdana (Klasa IIb, razina dokaza C). Kod pacijenata s akutnim moždanim udarom koji uzrokuje značajnu onesposobljenost i poznatim trombom lijevog atrija, liječenje IV alteplazom može biti razumno (Klasa IIb, razina dokaza C). Kod pacijenata s akutnim moždanim udarom koji uzrokuje blagu onesposobljenost i poznatim trombom lijevog atrija, liječenje IV alteplazom je nesigurne dobiti (Klasa IIb, razina dokaza C).
Proceduralni moždani udar	Liječenje IV alteplazom je razumno za liječenje komplikacija kardijalnih ili cerebralnih angiografskih procedura, ovisno o uobičajenim kriterijima uključivanja (Klasa IIa, razina dokaza A).
Sistemska malignitet	Sigurnost i učinkovitost alteplaze u pacijenata s postojećom malignom bolešću nije potpuno dokazana (Klasa IIb, razina dokaza C). Bolesnici sa sistemskom malignitetom te razumnim (>6 mjeseci) očekivanim životnim vijekom mogu imati dobiti od primjene IV alteplaze ako su isključene ostale kontraindikacije kao što su poremećaji koagulacije, nedavna operacija ili sistemsko krvarenje.
Trudnoća	Primjena IV alteplaze može se razmotriti u trudnoći kad dobiti liječenja umjerenog ili teškog moždanog udara nadmašuje rizik materničnog krvarenja (Klasa IIb, razina dokaza C).
Oftalmološka stanja	Upotreba IV alteplaze u pacijenata koji se prezentiraju s akutnim moždanim udarom te imaju anamnezu dijabetičke hemoragične retinopatije ili ostalih hemoragijskih stanja je preporučena, ali potrebno je razlučiti potencijalni povećani rizik gubitka vida u odnosu na potencijalnu korist u smanjenju neuroloških deficita (Klasa IIa, razina dokaza B).
Bolest srpastih stanica	Upotreba IV alteplaze kod pacijenata s poznatom bolesti srpastih stanica može biti korisna (Klasa IIa, razina dokaza B).

Tablica 5.
Liječenje akutnog moždanog udara: IV primjena alteplaze

Infuzija 0,9 mg/kg (maksimalna doza 90 mg) tijekom 60 min, sa 10 % doze primijenjene kao bolus tijekom 1 minute
Primiti pacijenta u jedinicu intenzivnog liječenja ili jedinicu za liječenje moždanog udara radi monitoriranja
Ako pacijent razvije ozbiljnu glavobolju, akutnu hipertenziju, mučninu ili povraćanje ili ima pogoršanje neurološkog statusa, prekinuti infuziju i učiniti hitni CT mozga
Mjeriti krvni tlak i provoditi neurološki pregled svakih 15 minuta tijekom i nakon infuzije IV alteplaze tijekom 2 sata, zatim svakih 30 min tijekom 6 sati, zatim svaki sat do 24 sata nakon primjene IV alteplaze
Povećati učestalost mjerenja krvnog tlaka, ako je sistolički krvni tlak >180 mm Hg ili dijastolički tlak >105 mm Hg; primijeniti antihipertenzivne lijekove kako bi se održao krvni tlak ispod navedenih razina
Odgoditi postavljanje nazogastrične sonde, urinarnog katetera ili intra-arterijskih katetera ako bolesnik može biti bez njih sigurno monitoriran
Učiniti CT ili MR 24 sata nakon primjene IV alteplaze prije početka antikoagulacijske ili antiagregacijske terapije

Tablica 6.
Liječenje orolingvalnog angioedema povezanog s primjenom IV alteplaze za akutni moždani udar (145-152)

Održavati dišni put
Endotrahealna intubacija možda nije potrebna ako je edem ograničen na prednji jezik usne
Edem koji uključuje larinks, bazu jezika ili orofarinks s brzim progresijom (unutar 30 minuta) ima viši rizik od potrebe intubacije
Optimalna je fiberoptička intubacija u budnom stanju. Nazotrahejska intubacija može biti potrebna, ali postoji rizik od epistakse nakon primjene alteplaze. Krikotireoid-ektomija je rijetko potrebna te je također problematična nakon primjene alteplaze.
Prekinuti alteplazu i zadržati inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima
Primijeniti IV metilprednizolon 125 mg
Primijeniti IV difenhidramin 50 mg
Primijeniti ranitidin 50 mg ili famotidin 20 mg IV
Ako postoji daljnje napredovanje angioedema, primijeniti epinefrin (0,1 %) 0,3 mL supkutano ili 0,5 mL putem nebulizatora
Ikatibant, selektivni antagonist bradikinin B receptora, 3 mL (30 mg) supkutano u abdominalno područje; dodatnu injekciju od 30 mg može se primijeniti u intervalima od 6 sati da se pri tome ne premaši doza od ukupno 3 injekcije unutar 24 sata*
Supportivno liječenje

*u Hrvatskoj dostupan, no nije registriran za liječenje gore navedene indikacije.

Tablica 7.
Liječenje simptomatskog intrakranijskog krvarenja unutar 24 sata od primjene IV alteplaze za liječenje akutnog moždanog udara

Klasa IIb, razina dokaza C
Prekinuti infuziju alteplaze
Učiniti kompletnu krvnu sliku, koagulogram, fibrinogen, krvnu grupu i Rh faktor
Hitni CT mozga
Krioprecipitat (uključuje faktor VIII): 10 U u infuziji tijekom 10-30 minuta; primijeniti dodatnu dozu, ako je razina fibrinogena <200 mg/dL
Traneksamična kiselina 1000 mg IV tijekom 10 minuta
Konzultacija neurokirurga i hematologa
Supportivna terapija uključujući kontrolu krvnog tlaka, intrakranijskog tlaka, cerebralnog perfuzijskog tlaka, srednjeg arterijskog tlaka, temperature i glukoze

3.6. Ostali IV trombolitici i sonotromboliza

1. Tenekteplaza primijenjena kao 0,4 mg/kg jednokratno kao IV bolus nije dokazana superiornom ali ne ni inferiornom alteplazi, no može se razmatrati kao alternativa alteplazi u pacijenata s manjim neurološkim oštećenjem i bez značajnije intrakranijske okluzije (Klasa IIb, razina dokaza B).
IV tenekteplaza je uspoređivana s IV alteplazom do 6 sati nakon nastupa moždanog udara u fazi II i fazi III studija; tenekteplaza je čini se slične sigurnosti, ali nije jasno je li učinkovita kao i alteplaza ili učinkovitija (153-157).
2. Upotreba sonotrombolize kao dodatne terapije s IV trombolizom nije preporučena (158).

3.7. Mehanička trombektomija

1. Pacijenti koji zadovoljavaju kriterije za primjenu IV alteplaze trebali bi primiti IV alteplazu, iako se razmatra endovaskularno liječenje (Klasa I, razina dokaza A).
2. U pacijenata koji se razmatraju kao kandidati za mehaničku trombektomiju ne bi se trebala provoditi opservacija nakon primjene IV alteplaze, kako bi se procijenio klinički odgovor (Klasa III, razina dokaza B) (159).
3. Pacijenti koji zadovoljavaju sve sljedeće kriterije trebali bi biti podvrgnuti mehaničkoj trombektomiji: (1) mRS prije nastupa moždanog udara 0-1; (2) okluzija unutarnje karotidne arterije ili M1 segmenta srednje moždane arterije; (3) dob ≥ 18 godina, (4) NIHSS zbroj ≥ 6 ; (5) ASPECTS ≥ 6 ; (6) zahvat se može započeti unutar 6 sati od nastupa simptoma (160-163).
4. Iako dobrobit nije sigurna, mehanička trombektomija stent retrieverima može biti korisna za pa-

- žljivo odabrane pacijente s akutnim moždanim udarom u kojih zahvat može započeti unutar 6 sati od početka simptoma te koji imaju okluziju M2 ili M3 segmenta srednje moždane arterije ili M3 segment srednje moždane arterije (Klasa IIB, razina dokaza B).
- Iako je korisnost nesigurna, primjena mehaničke trombektomije stent retrieverima može biti razumna za pažljivo odabrane pacijente s akutnim moždanim udarom u kojih zahvat može započeti unutar 6 sati od nastupa simptoma te koji imaju okluziju prednje cerebralne arterije, vertebralne arterije, bazilarne arterije ili stražnjih moždanih arterija (Klasa IIB, razina dokaza C).
 - Iako je korisnost nesigurna, primjena mehaničke trombektomije stent retrieverima može biti razumna za pažljivo odabrane pacijente s akutnim moždanim udarom u kojih zahvat može započeti unutar 6 sati od nastupa simptoma te koji imaju mRS zbroj prije moždanog udara >1, ASPECTS <6, NIHSS zbroj <6 te okluziju unutarnje karotidne arterije. Potrebni su dodatni podatci kliničkih ispitivanja (Klasa IIB, razina preporuke B-R).
 - U izabranih pacijenata s akutnim moždanim udarom unutar 6-16 sati od nastupa simptoma koji imaju okluziju velike krvne žile u prednjoj cirkulaciji te zadovoljavaju ostale DAWN ili DEFUSE 3 kriterije, mehanička trombektomija je preporučena (Klasa I, razina dokaza A) (164).
 - U određenih pacijenata s akutnim moždanim udarom unutar 6-24 h od kada su zadnji put viđeni bez simptoma te imaju okluziju velike krvne žile u prednjoj cirkulaciji, a zadovoljavaju ostale DAWN kriterije, mehanička trombektomija je razumna (Klasa IIA, razina dokaza B).
DAWN studija je koristila slikovni "mis-match" (kombinacija NIHSS zbroja i nalaza na CT/MR perfuziji ili MR difuziji) kao uključni kriterij za izabrane pacijente s okluzijom velike krvne žile prednje cirkulacije za liječenje mehaničkom trombektomijom unutar 6-24 sata od nastanka simptoma. Ova studija je pokazala cjelokupnu dobrobit u funkcionalnom ishodu nakon 90 dana u skupini liječenoj trombektomijom. Studija DEFUSE 3 koristila je odnos centralne zone ishemije te penumbre kao kriterij za odabir pacijenata s okluzijom velike krvne žile prednje cirkulacije unutar 6-16 sati za mehaničku trombektomiju. Ovo istraživanje je pokazalo korist u funkcionalnom ishodu nakon 90 dana u liječenoj skupini. DAWN i DEFUSE 3 su jedine randomizirane kliničke studije koje su pokazale dobrobit mehaničke trombektomije >6 sati od nastupa simptoma. Stoga pri izboru pacijenata treba koristiti uključne kriterije navedenih studija. Iako buduće randomizirane studije mogu pokazati kako bi se dodatni uključni kriteriji trebali koristiti pri izboru pacijenata koji će imati koristi od mehaničke trombektomije, za sada bi se u kliničkoj praksi trebalo strogo držati DAWN i DEFUSE 3 uključujućih kriterija (165-170).
 - Tehnički cilj zahvata mehaničke trombektomije je reperfuzija do mTICI 2b/3 rezultata angiografije kako bi se maksimizirala mogućnost uspješnog kliničkog ishoda (Klasa I, razina preporuke A). Cilj mehaničke trombektomije je postići reperfuziju, a ne samo rekanalizaciju. Postoji nekoliko reperfuzijskih zbrojeva, ali je zbroj mTICI trenutno alat izbora, s dokazanom vrijednošću predviđanja kliničkih ishoda.
 - Kao i kod primjene IV alteplaze, tako i kod endovaskularnog liječenja, vrijeme od nastupa simptoma do reperfuzije povezano je s boljim kliničkim ishodom. Kako bi se osiguralo dobrobit, trebala bi se čim ranije unutar terapijskog prozora postići reperfuzija do TICI stupnja 2b/3 (Klasa I, razina dokaza B-R).
 - Upotreba stent retrievera je indicirana u odnosu na mehaničko uklanjanje embolusa u cerebralnoj ishemiji (MERCİ).
 - Korištenje ostalih uređaja za mehaničku trombektomiju osim stent retrievera kao prve linije može biti razumno u nekim okolnostima, ali stent retrieveri ostaju prvi izbor (Klasa IIB, razina dokaza B-R).
Studija ASTER (kontakt aspiracija u uporedbi sa stent retrieverom za uspješnu revaskularizaciju) uspoređivala je aspiracijsku tehniku i standardnu tehniku stent retrieverima kao prvu liniju uspješnog endovaskularnog liječenja unutar 6 sati kod pacijenata s akutnim moždanim udarom u prednjoj cirkulaciji. Udio pacijenata s uspješnom revaskularizacijom bio je 85,4 % (n=164) u skupini liječenoj kontakt aspiracijom u usporedbi sa 83,1 (n=157) u skupini liječenoj stent retrieverima. mRS (modificirana ljestvica Rankin) zbroja 0-2 nakon 90 dana bila je postignuta u 82 od 181 (45,3 %) u skupini liječenoj kontakt aspiracijom u odnosu na 91 od 182 (50,0 %) u skupini liječenoj stent retrieverom (165).
 - Korištenje proksimalnog balon vodič katetera, radije nego samog cervikalnog vodič katetera, zajedno sa stent retrieverom može biti učinkovito. Buduće studije bi trebale ispitivati koji sistem pruža najveću rekanalizaciju s najnižim rizikom za embolizaciju (Klasa IIA, razina dokaza C) (166).
 - Korištenje tehničkih dodataka uključujući intra-arterijsku trombolizu može biti razumno kako bi se postigli mTICI 2b/3 angiografski rezultati (Klasa IIB, razina dokaza C) (166).
 - Endovaskularno liječenje tandem okluzija (ekstrakranijskih i intrakranijskih) u vrijeme trombektomije može biti razumno (Klasa IIB, razina dokaza B).

Tandem okluzije su razmatrane u nedavnim istraživanjima koja su pokazala korist mehaničke trombektomije u odnosu na samo konzervativno liječenje. U meta-analizi HERMES 122 od 1254 tandem okluzija i 1132 od 1254 ne-tandem okluzija uspoređivane su s medicinskim liječenjem. U studiji HERMES postoji heterogenost metoda endovaskularnog liječenja, a brojni retrospektivni izvještaji naglašavaju tehnički uspjeh endovaskularnog liječenja tandem okluzija, ali ne pružaju specifične ili usporedne pristupe. Stoga nema zaključaka za optimalno liječenje pacijenata s tandem lezijama.

16. Razumno je izabrati anesteziološku tehniku tijekom endovaskularnog liječenja akutnog moždanog udara temeljeno na individualnom pristupu pacijentovih rizičnih faktora, tehničkih zahtjeva zahvata te ostalih karakteristika. Potrebni su dodatni podatci studija (Klasa IIa, razina dokaza B-R) (167-169).
17. Kod pacijenata podvrgnutih mehaničkoj trombektomiji razumno je održavati krvni tlak <180/105 mm Hg (Klasa IIb, razina dokaza B).

3.8. Ostale endovaskularne terapije

1. Inicijalno liječenje intra-arterijskom trombolizom je korisno za pažljivo izabrane pacijente s velikim moždanim udarom u trajanju <6 h uzrokovanom okluzijom srednje moždane arterije.
2. Uzimajući u obzir prethodne preporuke o intra-arterijskoj trombolizi, ovi su podatci izvedeni iz kliničkih studija koje više ne odražavaju trenutnu praksu, uključujući korištenje fibrinolitičkih lijekova koji nisu dostupni. Klinički korisna doza intraarterijske alteplaze nije utvrđena i alteplaza nema dopuštenje intra-arterijske upotrebe od Američke agencije za hranu i lijekove. Kao posljedica navedenog, mehanička je trombektomija stent retrieverima preporučena ispred intra-arterijske trombolize kao terapija prve linije (Klasa I, razina dokaza C).
3. U pažljivo odabranih pacijenata koji imaju kontraindikacije za upotrebu IV trombolize može se razmotriti primjena intra-arterijske trombolize započeta unutar 6 sati od nastupa simptoma moždanog udara, ali s nepoznatim posljedicama (Klasa IIb, razina preporuke C) (170).

3.9. Antiagregacijska terapija

1. U pacijenata s akutnim moždanim udarom preporučena je upotreba aspirina unutar 24-48 sati od nastupa simptoma. Za one liječene IV alteplazom upotreba aspirina je uglavnom odgođena do 24 sata no može se razmotriti kod istovremenih sta-

nja za koja je takva terapija primijenjena u odsutnosti IV alteplaze dokazano korisna ili odgađanje takve terapije dokazano uzrokuje značajan rizik (Klasa I, razina dokaza A).

Sigurnost i korisnost aspirina kod pacijenata s akutnim moždanim udarom ustanovljena je u 2 velika klinička istraživanja s primijenjenom dozom između 160 i 300 mg. Ograničeni su podatci o korištenju alternativnih antitrombotičkih lijekova u liječenju akutnog moždanog udara. No, kod pacijenata kod kojih je kontraindicirana primjena aspirina, razumno je koristiti druge antitrombotičke lijekove. Retrospektivna analiza pacijenata s akutnim moždanim udarom primljenih u Centar u Seoulu nije pokazala povećani rizik krvarenja s ranom upotrebom antitrombotičke ili antikoagulantne terapije (<24 sata) nakon IV alteplaze ili endovaskularnog liječenja u usporedbi s početkom upotrebe >24 sata. Međutim, ova je studija mogla imati pogreške u izboru pacijenata te početak korištenja antitrombotičke ili antikoagulantne terapije mora biti individualan uzimajući u obzir rizik i korisnost (174).

2. Aspirin nije preporučen kao supstitucijska terapija za akutni moždani udar u pacijenata koji su kandidati za IV alteplazu ili mehaničku trombektomiju (Klasa III, razina dokaza B) (174-177).
3. Učinkovitost IV tirofibana ili eptifibatida nije dovoljno utvrđena te su potrebna daljnja istraživanja (Klasa IIb, razina dokaza B) (179-182).
4. Primjena drugih antagonista glikoprotein IIb/IIIa receptora, uključujući abciximab u liječenju akutnog moždanog udara je potencijalno štetno i ne bi se trebalo provoditi. Potrebna su daljnja istraživanja učinkovitosti i sigurnosti primjene ovih lijekova u akutnom moždanom udaru (Klasa II, razina preporuke B).

Nedavni Cohrain pregled korištenja antagonista glikoprotein IIb/IIIa receptora u liječenju akutnog moždanog udara pokazao je kako su navedeni povezani sa značajno većim rizikom intracerebralnog krvarenja bez poboljšanja u smanjenju smrtnosti ili invaliditeta (178,179).

5. Kod pacijenata s lakšim moždanim udarom liječenje dvojom antiagregacijskom terapijom (aspirin i klopidogrel) započeto unutar 24 sata u trajanju 21 dan može biti korisno u ranoj sekundarnoj prevenciji u razdoblju do 90 dana nakon nastupa simptoma (Klasa IIa, razina dokaza B).

Studija CHANCE (klopidogel u visokorizičnih pacijenata s akutnim ne-onesposobljavajućim cerebrovaskularnim događajima) bila je randomizirana dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija u Kini kako bi proučila učinkovitost kratkog korištenja dvojne antiagregacijske terapije započete unutar 24 sata, klopidogel + aspirin 21 dan te samo klopidogrel 90 dana u pacijenata s lakšim

moždanim udarom (NIHSS zbroj ≤ 3) ili visoko rizičnom TIA-om (zbroj ABCD ≥ 4). Primarni ishod ponavljajućeg moždanog udara unutar 90 dana (ishemijskog ili hemoragijskog) ukazuje u prilog korištenju dvostruke antigregacijske terapije u usporedbi s aspirinom (180-182).

6. Ticagrelor (ispred aspirina) nije preporučen u akutnom liječenju pacijenata s lakšim moždanim udarom (Klasa III, razina dokaza B).

Nedavno završena studija SOCRATES bila je randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija ticagrelora u usporedbi s aspirinom počevši unutar 24 sata u pacijenata s lakšim moždanim udarom (zbroj NIHSS ≤ 5) ili TIA-om (skor ABCD ≥ 4). S primarnim ishodom moždanog udara, infarkta ili smrti ticagrelor se nije pokazao superiornijim od aspirina. Međutim, s obzirom da nije bilo razlika u sigurnosti unutar dvije skupine, ticagrelor može biti razumna alternativa u pacijenata koji imaju kontraindikacije za aspirin (183).

3.10. Antikoagulantni lijekovi

1. Hitna antikoagulacija, s ciljem prevencije ranog rekurentnog moždanog udara, sprječavanja neurološkog pogoršanja ili poboljšanja ishoda, nije preporučena pri liječenju pacijenata s akutnim moždanim udarom (Klasa III, razina dokaza A). Dodatna potpora ovoj preporuci su dvije ažurirane meta-analize koje su potvrdile nedostatak korisnosti hitne antikoagulacije (184-189).
2. Korisnost hitne antikoagulacije u pacijenta s visokom stenozom unutarnje karotidne arterije ipsilateralno ishemijskom moždanom udaru nije u potpunosti utvrđena (Klasa IIb, razina preporuke B) (190).
3. Sigurnost i korisnost kratkotrajne antikoagulacije za neokluzivnu, ekstrakranijsku intraluminalnu trombozu u okviru akutnog moždanog udara nije potpuno utvrđena (Klasa IIb, razina dokaza C). Optimalno liječenje pacijenata s akutnim moždanim udarom i radiološki dokazanim neokluzivnim intraluminalnim trombom (npr. karotida, vertebrobasilarne arterije) ostaje nesigurno. Nekoliko je manjih opservacijskih studija predložilo sigurnost kratkotrajne upotrebe IV heparina ili niskomolekularnog heparina, ali su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdila sigurnost i učinkovitost (191).
4. Trenutno nije potpuno dokazana korisnost argatrobana, dabigatrana ili drugih inhibitora trombina za liječenje akutnog moždanog udara. Potrebna su daljnja klinička istraživanja (Klasa IIb, razina dokaza B) (192,193).
5. Sigurnost i korisnost inhibitora faktora Xa u liječenju akutnog moždanog udara nije potpuno do-

kazana te su potrebna dodatna istraživanja (Klasa IIb, razina dokaza C).

Postoji ograničen broj podataka o korištenju inhibitora faktora Xa (rivaroxaban, apixaban, endoxaban) u akutnom liječenju pacijenata s moždanim udarom (194).

3.11. Volumna ekspanzija/hemodilucija, vazodilatatori, hemodinamsko povećanje

1. Hemodilucija volumnom ekspanzijom nije preporučena u liječenju pacijenata s akutnim moždanim udarom (Klasa III, razina dokaza A) (195).
2. U liječenju pacijenata s akutnim moždanim udarom nije preporučena primjena visokih doza albumina (Klasa III, razina dokaza A). Studija ALIAS (albumin u akutnom moždanom udaru) visokih doza albumina vs placebo prekinuta je rano, jer nije bilo dokaza korisnosti (196,197).
3. U liječenju pacijenata s akutnim moždanim udarom nije preporučena primjena vazodilatatora kao što je pentoksifilin (Klasa III, razina dokaza A).
4. Trenutno nije dokazana korisnost uređaja za povećanje protoka krvi u liječenju pacijenata s akutnim moždanim udarom. Ti bi se uređaji trebali koristiti samo u okviru kliničkih ispitivanja (Klasa IIb, razina dokaza B).

3.12. Neuroprotektivna sredstva

1. Trenutno nema farmakoloških ili nefarmakoloških tretmana s neuroprotektivnim djelovanjem koji su pokazali učinkovitost u poboljšanju ishoda nakon moždanog udara te stoga neuroprotektivna sredstva nisu preporučena (Klasa III, razina dokaza A).

3.13. Hitna karotidna angioplastika i stentiranje bez intrakranijskog ugruška

1. Nije dokazana korisnost hitne karotidne angioplastike kada klinički indikatori radiološkog snimanja mozga pokazuju malu zonu infarkta s velikim teritorijem pod rizikom (npr. penumbra), kompromitiranu neadekvatnom perfuzijom od kritične karotidne stenoze ili okluzije, ili u slučaju neurološkog deficita nakon karotidne angioplastike pri čemu je suspektna akutna tromboza operirane strane (Klasa IIb, razina dokaza B).

3.14. Ostalo

1. U liječenju akutnog moždanog udara nije preporučena upotreba transkranijске infracrvene laserske terapije (Klasa II, razina dokaza B) (198-202).

4. BOLNIČKO LIJEČENJE AKUTNOG MOŽDANOG UDARA: OPĆA POTPORNJA SKRB

4.1. Jedinice za liječenje moždanog udara

1. Pri liječenju se preporučuje korištenje specijalizirane skrbi koja sadrži rehabilitaciju. (Klasa I, razina dokaza A).
2. Primjena standardizirane skrbi za liječenje moždanog udara preporučena je u svrhu poboljšanja općeg liječenja (Klasa I, razina dokaza B-NR).

4.2. Dodatni kisik

1. Potpora dišnih puteva i asistencija disanja preporučuje se za liječenje pacijenata s akutnim moždanim udarom koji imaju poremećaj stanja svijesti ili koji imaju bulbarno oštećenje koje uzrokuje opstrukciju dišnih puteva. (Klasa I, razina dokaza C-EO).
2. Dodatni kisik bi se trebao koristiti kako bi se održala saturacija kisika >94 % (Klasa I, razina dokaza C-LD).
3. Dodatni kisik se ne preporučuje za ne-hipoksične pacijente koji su zaprimljeni na liječenje s akutnim moždanim udarom (Klasa III, razina dokaza B-R).

4.3. Krvni tlak

1. Kod pacijenata s akutnim moždanim udarom rano liječenje hipertenzije je potrebno u slučaju kada to zahtijeva prisutnost komorbiditeta (npr. akutni koronarni događaj, akutno srčano zatajenje, disekcija aorte, posttromboliza s ICH ili preeklampsija/eklampsija). Početno smanjivanje krvnog tlaka za 15 % je vjerojatno sigurno (Klasa I, razina dokaza C-EO).

U pacijenata s akutnim moždanim udarom mogu biti prisutni ozbiljni akutni komorbiditeti koji zahtijevaju hitno smanjenje krvnog tlaka u svrhu prevencije ozbiljnih komplikacija. Svejedno, važno je imati na umu da pretjerano smanjivanje krvnog tlaka može ponekad pogoršati cerebralnu ishemiju. U ovim slučajevima idealno liječenje treba biti individualno, ali općenito početno smanjenje krvnog tlaka za 15 % od početnih vrijednosti krvnog tlaka je odgovorni cilj (202-204).

2. Kod pacijenata s krvnim tlakom <220/120 mm Hg koji nisu primili intravensku alteplazu ili endovaskularno liječenje i nemaju komorbiditetna stanja koja zahtijevaju akutno antihipertenzivno liječenje, započinjanje ili ponovno uvođenje liječenja hipertenzije unutar 48 do 72 sata nakon akutnog moždanog udara nije učinkovito u prevenciji smrti ili onesposobljenosti (Klasa III, razina dokaza A). Višestruke randomizirane kontrolne studije i meta-analize ovakvih ispitivanja dosljedno su poka-

zale kako je započinjanje ili ponovno uvođenje antihipertenzivnog liječenja između prvih 48 do 72 sata nakon akutnog moždanog udara sigurno, ali ova strategija nije povezana sa smanjenom smrtnošću ili funkcionalnim posljedicama. Međutim, nijedno od ovih ispitivanja nije osmišljeno da bi se istražilo smanjenje krvnog tlaka u prvih 6 sati nakon moždanog udara, i sve isključuju pacijente s ekstremnom hipertenzijom ili istovremenim indikacijama za akutno smanjenje krvnog tlaka (205-210).

3. Kod pacijenata s tlakom $\geq 220/120$ mm Hg koji nisu primili intravensku alteplazu ili endovaskularno liječenje i nemaju komorbiditete koji zahtijevaju akutno antihipertenzivno liječenje, korist započinjanja ili ponovnog uvođenja liječenja hipertenzije unutar 48 do 72 sata je neizvjesno. Može biti razumno smanjiti krvni tlak za 15 % unutar prvih 24 sata nakon nastupa moždanog udara (Klasa IIb, razina dokaza C-EO, nova preporuka).

Pacijenti s teškom hipertenzijom (najčešće >220/120 mm Hg) isključeni su iz kliničkih ispitivanja u procjenjivanju smanjenja krvnog tlaka nakon akutnog moždanog udara. U takvim se slučajevima tradicionalno savjetuje smanjenje krvnog tlaka, ali koristi od takvog liječenja u odsutnosti komorbiditetnog stanja, koji mogu biti akutno pogoršani teškom hipertenzijom, nisu bili formalno istraženi (216-220).

4. Iako nema čvrstih dokaza koji bi upućivali na određeni izbor lijekova za smanjenje krvnog tlaka nakon akutnog moždanog udara, antihipertenzivni lijekovi i doze prikazani u tablici 2, razuman su izbor (Klasa IIa, razina dokaza C-EO).

Nema dokaza koji bi pokazali da je jedan farmakološki tretman za smanjenje krvnog tlaka bolji od drugih nakon akutnog moždanog udara. Lijekovi i doze prikazani u tablici 2 su razuman izbor (211-216).

5. Uvođenje ili ponovno započinjanje antihipertenzivne terapije tijekom hospitalizacije kod pacijenata s krvnim tlakom >140/90 mm Hg, koji su neurološki stabilni, je sigurno i razumno je poboljšati dugoročnu kontrolu krvnog tlaka osim ako je kontraindicirano (Klasa IIa, razina dokaza B-R).

Uvođenje ili ponovno započinjanje antihipertenzivnih lijekova se u dvije studije pokazalo povezano s boljom kontrolom krvnog tlaka nakon otpusta. Stoga je razumljivo uvesti ili ponovno započeti antihipertenzivne lijekove u bolnici kada pacijent ostaje hipertenzivan i neurološki stabilan. Studije koje procjenjuju ovo pitanje uključuju samo pacijente s prethodnom dijagnozom hipertenzije ili većinom uključuju pacijente s prethodnom hipertenzijom.

6. Hipertenzija i hipovolemija trebaju biti ispravljene kako bi održavale sistemski perfuzijski nivo neophodan za održavanje funkcije organa. (Klasa I, Razina dokaza C-EO).

Razina krvnog tlaka koju treba održati u pacijenta s akutnim moždanim udarom kako bi osigurala najbolji ishod nije poznata. Neke opservacijske studije pokazuju povezanost između lošijeg ishoda i nižeg krvnog tlaka, dok to druge studije ne pokazuju. Nema studija koje se bave liječenjem niskog krvnog tlaka u pacijenta s moždanim udarom. U sistemskoj analizi 12 studija uspoređujući koloide s kristaloidima, vjerojatnost smrtnosti ili onesposobljenosti bila je podjednaka. Klinička važnost korisnosti ili štetnosti se ne može isključiti. Nema dokaza koji upućuju na volumen i trajanje parenteralne nadoknade tekućine. Nema studije koja uspoređuje različite izotonične tekućine.

4.4. Temperatura

1. Izvori hipertermije (temperatura $>38^{\circ}$ C) trebaju biti identificirani i liječeni. Antipiretičke lijekove treba primijeniti za snižavanje temperature kod hipertermnih pacijenata s moždanim udarom (Klasa I, razina dokaza C-EO).
2. Korisnost inducirane hipotermije za liječenje pacijenata s ishemijskim moždanim udarom nije najbolje utemeljena. Hipotermiju bi trebalo primjenjivati samo u slučajevima u kontekstu tekućih istraživanja (Klasa IIB, razina dokaza B-R).

Hipotermija je obećavajuća neuroprotektivna strategija, ali njena korist kod pacijenata s akutnim moždanim udarom nije dokazana. Većina studija ukazuje da je uvođenje hipotermije povezano s povećanjem rizika infekcije uključujući upalu pluća. Terapijsku hipotermiju bi trebalo provesti samo u kontekstu kliničkih istraživanja (Klasa II b, razina dokaza B-R).

4.5. Glukoza

1. Dokazi pokazuju da je perzistentna hiperglikemija unutar prvih 24 sata nakon akutnog moždanog udara povezana s lošijim rezultatima nego normoglikemija pa je stoga razumno liječiti hiperglikemiju da se dostigne razinu glukoze u krvi u rasponu od 7,8 do 10,0 mmol/L i pažljivo nadzirati kako bi se spriječila hipoglikemija (Klasa II a, razina dokaza C-LD).
2. Hipoglikemiju (glukoza u krvi $<3,3$ mmol/L) treba liječiti u pacijenta s akutnim moždanim udarom (Klasa I, razina dokaza C-LD).

4.6. Procjena disfagije

1. Razumno je učiniti probir disfagije prije nego pacijent počinje jesti, piti ili primati lijekove oralnim putem, kako bi se identificirali pacijenti s povećanim rizikom aspiracije (Klasa II a, razina dokaza C-LD).
2. Razumno je da probir disfagije učini logoped ili drugi educirani zdravstveni djelatnik (Klasa IIa, razina dokaza C-LD).
3. Instrumentalna procjena je razumna za pacijente sa sumnjom na aspiraciju kako bi se utvrdila prisutnost/odsutnost aspiracije i kako bi se odredili fiziološki razlozi za disfagiju koji upućuju na plan liječenja (Klasa IIa, razina dokaza B-NR).
4. Nije potpuno dokazano koji instrument izabrati za evaluaciju gutanja sa senzornim testiranjem, ali izbor može biti temeljen na dostupnosti instrumenata ili drugih okolnosti (npr. fiber-optička endoskopska evaluacija gutanja, videofloroskopija, optička endoskopska evaluacija) (Klasa IIa, razina dokaza C-LD).

4.7. Prehrana

1. Enteralna dijeta treba započeti unutar 7 dana od primitka u bolnicu nakon akutnog moždanog udara (Klasa I, razina dokaza B-R, nova preporuka).
2. Za pacijente s disfagijom razumno je da se inicijalno primjenjuje nazogastrična sonda za hranjenje u ranoj fazi moždanog udara (počevši u prvih 7 dana) i da se postavi perkutana gastrostoma u pacijenta s duljim trajanjem nemogućnosti gutanja ($>2-3$ tjedna) (Klasa IIa, razina dokaza C-EO). Randomizirana kontrolna studija prehrane (prehrana ili uobičajena dijeta; faza I do III), provedena u 131 bolnici u 18 zemalja, pokazala je kako je pojačana dijeta bila povezana sa smanjenjem rizika smrtnosti od 0,7 % i da je rano hranjenje sondom (unutar 7 dana od nastupa) bilo povezano s apsolutnim smanjenjem smrtnosti od 5,8 %, i smanjenjem smrtnosti i loših posljedica od 1,2 %. Uspoređujući slučajeve hranjenja kroz nazogastričnu cijev i perkutano endoskopsko hranjenje, perkutano endoskopsko hranjenje je bilo povezano s porastom apsolutnog rizika od smrtnosti od 1,0 % i povećanja smrtnosti i loših posljedica od 7,8 %. Zaključak je da pacijenti s moždanim udarom trebaju započeti enteralnu dijetu unutar prvih 7 dana od nastupa (217-219).
3. Razumno je razmatrati dodatke prehrani za pacijente koji su pothranjeni ili su u riziku za nastup pothranjenosti (Klasa IIa, razina dokaza B-R).
4. Implementacija protokola oralne higijene može biti opravdana kako bi se smanjio rizik razvoja upale pluća nakon moždanog udara (Klasa IIB, razina dokaza B-NR).

Određene studije preporučuju da intenzivni protokoli oralne higijene mogu smanjiti rizik od aspiracijske upale pluća. U pacijenata s akutnim moždanim udarom Sorensen i sur. pokazuju da intervencija standardiziranim pregledom disfagije, djetom i standardiziranom oralnom higijenom s antibakterijskim ispiranjem usta kloroheksidinom smanjuje upalu pluća (7 % naspram 28 %) uspoređujući povijesnu kontrolnu skupinu u kojoj su pacijenti bili nesistematično pregledavani za disfagiju unutar 24 sata i koji su provodili nesistematičnu i proizvoljnu oralnu higijenu bez kloroheksidina (220,221).

4.8. Profilaksa duboke venske tromboze

1. U nepokretnih pacijenata bez kontraindikacija za smanjivanje rizika duboke venske tromboze preporuča se intermitentna pneumatska kompresija uz uobičajeni rutinski tretman (aspirin i hidratacija) (Klasa I, razina dokaza B-R).

CLOTS (*Clots in Legs or stockings After Stroke*) 3 bilo je multicentrično istraživanje koje je uključivalo 2867 pacijenata u 94 centara u Ujedinjenom Kraljevstvu uspoređujući primjenu uobičajene zaštite (aspirin i hidratacija) s intermitentnom pneumatskom kompresijom te primjenu uobičajene zaštite bez upotrebe intermitentne pneumatske kompresije u nepokretnih pacijenata s moždanim udarom za duboku vensku profilaksu. Prikladni pacijenti zaprimljeni su unutar tri dana od akutnog moždanog udara i nisu se mogli kretati do toaleta bez pomoći druge osobe. Uobičajena zaštita bila je propisana kao korištenje aspirina za nehemoragijski moždani udar, hidratacija i kompresijske (elastične) čarape. Ukupno je 31 % pacijenata primilo zaštitno sredstvo ili punu dozu heparina ili LMWH, ali su ti pacijenti podjednako raspodijeljeni između obje skupine. Nakon isključenja 323 pacijenata koji su umrli prije početnih rezultata i 41 koji nisu imali zaštitu, početni rezultati duboke venske tromboze pojavili su se u 122 od 1267 pacijenata s intermitentnom pneumatskom kompresijom (9,6 %) u usporedbi sa 174 od 1245 pacijenata bez intermitentne pneumatske kompresije (14 %) pružajući prilagođeni omjer izgleda - OR od 0,65 (95 % interval pouzdanosti - CI, 0,51-0,84; P=0,001). Kod pacijenata liječenih intermitentnom pneumatskom kompresijom došlo je do statistički značajnog poboljšanja u istraživanju u 6 mjeseci (HR - omjer opasnosti 0,86; 95 % interval pouzdanosti, 0,73-0,99; P=0,042), ali bez poboljšanja onesposobljenosti. Perutanje kože bilo je uobičajeno u pacijenata s intermitentnom pneumatskom kompresijom (3,1 % naspram 1,4 %; P=0,002). Kontraindikacije za primjenu intermitentne pneumatske kompresije uključuju stanja

poput dermatitisa, gangrene, jakih edema, venske staze, jake periferne vaskularne bolesti, kao i postojanje otekline ili drugih znakova duboke venske tromboze. Meta-analiza uključuje ovo istraživanje i dva manja istraživanja koja potvrđuju ove rezultate (222).

2. Koristi profilaktične doze supkutane primjene heparina (nefrakcioniranog heparina ili niskomolekularnog heparina) u nepokretnih pacijenata s akutnim moždanim udarom nije utvrđena (Klasa IIb, razina dokaza A). Recentna meta-analiza farmakoloških intervencija za preventivu venskog tromboembolizma u pacijenata s akutnim moždanim udarom uključuje jedno veliko istraživanje (n=14.578) i 4 manja istraživanja primjene nefrakcioniranog heparina, 8 manjih istraživanja primjene niskomolekularnog heparina ili heparinoida, i jedno istraživanje primjene heparinoida. Profilaktični antikoagulansi nisu bili povezani sa značajnim utjecajem na smrtnost ili funkcionalni status u završnom popratnom izvješću. Postojala je značajna redukcija plućne embolije. Dokazano je statistički značajno povećanje u simptomatskih intrakranijskih krvarenja.
3. Kada se antikoagulantna terapija koristi kao profilaksa dobrobit profilaktičnih doza niskomolekularnog heparina u odnosu na profilaktične doze nefrakcioniranog heparina je nepoznata (Klasa IIb, razina dokaza B-R).
4. Kod ishemijskog moždanog udara ne bi se trebale koristiti elastične kompresijske čarape (Klasa III, razina dokaza B-R).

4.9. Procjena depresije

1. Primjena liste strukturiranog popisa depresije preporuča se za rutinski probir depresije nakon moždanog udara, ali optimalno vrijeme probira nije utvrđeno (Klasa I, razina dokaza B-R) (223,224).
2. Pacijenti kojima je dijagnosticirana depresija nakon moždanog udara trebaju se liječiti antidepressivima u slučaju nepostojanja kontraindikacija i trebaju ih se pažljivo nadzirati da se potvrdi učinkovitost (Klasa I, razina dokaza B-R).

4.10. Ostalo

1. Rutinska upotreba profilaktičnih antibiotika nije se pokazala korisnom (Klasa III, razina dokaza B-R).
2. Rutinsko postavljanje katetera u mokraćni mjehur ne bi se trebalo provoditi zbog povezanosti s rizikom od urinarnih infekcija (Klasa III, razina dokaza C-LD).
3. Tijekom hospitalizacije i rehabilitacije pacijenta preporuča se uobičajeni pregled kože objektivnom

ljestvicom rizika, poput Brodenove ljestvice (Klasa I, razina dokaza C-LD).

- Preporuča se minimizirati ili eliminirati trenje kože, minimizirati pritisak na kožu, izbjegavati pretjeranu vlagu i održati prikladnu prehranu i hidrataciju u svrhu prevencije raspadanja kože. Uobičajeno okretanje, dobra higijena kože i upotreba specijaliziranih madraca, jastuka za invalidska kolica i postolja preporuča se do povratka pokretljivosti (mobilnosti) (Klasa I, razina dokaza C-LD).
- Razumno je da se pacijenti i obitelji upute na palijativnu njegu, prema potrebi (Klasa IIa, razina dokaza C-EO).

AHA znanstveno izvješće za palijativnu njegu kod moždanog udara detaljno prikazuje brojna razmatranja vezana uz palijativnu njegu pacijenata s akutnim moždanim udarom. Konsenzus je u činjenici da je temeljna skrb za pacijenta bazirana na obiteljskoj skrbi koja je usmjerena na poboljšanje i dobrobit preživjelih pacijenata istovremeno očuvajući njihov dignitet. Sa svrhom da se pomogne pacijentima i obiteljima potrebno je utvrditi prikladne konzultacije, obrazovno osoblje kao i ostalu pomoć.

4.11. Rehabilitacija

- Preporuča se da se rana hospitalizacija za hospitalizirane pacijente s moždanim udarom provodi u okruženju s organiziranom interprofesionalnom njegom (Klasa I, razina dokaza A) (225,226).
- Preporuča se da preživjeli pacijenti s moždanim udarom prime rehabilitaciju primjerenog intenziteta, koja podrazumijeva očekivane koristi uz dozvoljenu dozu (Klasa I, razina dokaza B-NR).
- Visoka doza jako rane mobilizacije unutar 24 sata od nastupa moždanog udara ne bi se trebala provoditi, jer može smanjiti vjerojatnost korisnih rezultata do 3 mjeseca (Klasa III, razina dokaza B-R).
- Korisnost fluoksetina ili drugog izabranog serotonina da bi se poboljšao motorički oporavak nije utvrđena (Klasa IIb, razina dokaza C-LD).

5. BOLNIČKO LJEČENJE AKUTNOG MOŽDANOG UDARA - LIJEČENJE AKUTNIH KOMPLIKACIJA

5.1. Cerebelarni i cerebralni edem

- U liječenju opstruktivnog hidrocefalusa nakon cerebelarnog infarkta preporučena je ventrikulostomija. Konkomitantna dekompresivna kraniotomija može ili ne mora biti nužna ovisno o ostalim faktorima kao što su veličina infarkta, neurološko stanje, stupanj kompresije moždanog debela te

učinkovitosti liječenja (Klasa I, razina dokaza C). Ventrikulostomija je dobro poznati učinkovit zahvat pri liječenju akutnog opstruktivnog hidrocefalusa te je često djelotvoran u olakšavanju simptoma, čak i pacijentima s cerebelarnim akutnim moždanim udarom. Stoga je ventrikulostomija razuman prvi korak kod pacijenata koji razviju simptome opstruktivnog hidrocefalusa zbog cerebelarnog moždanog udara. Ako ventrikulostomija ne pokaže poboljšanje neuroloških funkcija, potrebno je provesti dekompresivnu kraniotomiju (227,228).

- Kod pacijenata s cerebelarnim infarktom koji pokazuju daljnju neurološku deterioraciju zbog kompresije moždanog debela unatoč najboljem medicinskom liječenju preporučeno je učiniti dekompresivnu subokcipitalnu kraniotomiju. Kada je indicirano te se smatra sigurnim, opstruktivni bi hidrocefalus trebalo istovremeno liječiti ventrikulostomijom (Klasa I, razina dokaza B). Podatci podržavaju dekompresivnu cerebelarnu kraniotomiju za liječenje akutnog cerebelarnog ishemijskog moždanog udara s učinkom mase. Ovaj je zahvat indiciran kao terapijska intervencija u slučajevima neurološke deterioracije uzrokovane cerebralnim edemom kao rezultat cerebelarnog moždanog udara koji se ne može drugačije tretirati medicinskom terapijom ili ventrikulostomijom u slučaju opstruktivnog hidrocefalusa.
- Kada se kod cerebelarnog infarkta razmatra dekompresivna subokcipitalna kraniotomija može biti razumno informirati članove obitelji kako ishod nakon subokcipitalne kraniotomije može biti dobar (Klasa IIb, razina dokaza C).
- Pacijenti s velikim područjem supratentorijskog moždanog udara su pod velikim rizikom razvoja moždanog edema i povišenog intrakranijskog tlaka. Čim ranije bi trebalo provesti raspravu s pacijentima i skrbnicima o načinima zbrinjavanja te potencijalnim ishodima (Klasa I, razina dokaza C). Kod pacijenata s velikim područjem supratentorijskog infarkta cerebralni edem može uzrokovati ozbiljne i životno ugrožavajuće komplikacije. Iako se manje izražen edem može liječiti medicinskom terapijom, operativno liječenje može biti jedino učinkovito rješenje za vrlo teške slučajeve; u kojima je dekompresivna kraniotomija pokazala smanjenje mortaliteta (239).
- Pacijenti s velikim infarktom su pod povećanim rizikom za razvoj moždanog edema. Tijekom prvih nekoliko dana nakon moždanog udara preporučene su mjere za smanjivanje rizika edema i oprezno monitoriranje pacijenta kako bi se prepoznali znakovi neurološkog pogoršanja. Potrebno je razmotriti rani premještaj pacijenata s rizikom razvoja malignog moždanog edema u instituciju s neurokirurškom opcijom liječenja (Klasa I, razina dokaza C).

6. U pacijenata ≤ 60 godina života s unilateralnim infarktom srednje moždane arterije koji se neurološki pogoršavaju unutar 48 sati unatoč medicinskoj terapiji, dekompresivna kraniotomija s duralnom ekspanzijom je razumna, jer smanjuje mortalitet blizu 50 %; 55 % onih koji prežive operaciju postižu umjerenu onesposobljenost (sposobni hodati) ili bolje (mRS zbroj 2 do 3) te 18 % postižu neovisnost (mRS zbroj 2) nakon 12 mjeseci. (Klasa IIa, razina dokaza A) (229-237).
7. U pacijenata >60 godina života s unilateralnim infarktom srednje moždane arterije koji se neurološki pogoršavaju unutar 48 sati unatoč medicinskoj terapiji, može se razmotriti dekompresivna kraniotomija, jer smanjuje mortalitet blizu 50 %; 11 % onih koji prežive operaciju postižu umjerenu onesposobljenost (mRS zbroj 3) te nijedan koji postiže neovisnost (mRS zbroj ≤ 2) nakon 12 mjeseci (klasa IIb, razina dokaza B).
Postoje dokazi kako kod pacijenata >60 godina života postoji redukcija mortaliteta od 50 % (76 % u neoperiranih vs 42 % u operiranih u DESTINY (Dekompresivna operacija za liječenje malignog infarkta srednje moždane arterije), kada je dekompresivna kraniotomija učinjena unutra 48 sati. No, funkcionalni ishodi u starijih pacijenata čine se lošijima nego u pacijenata >60 godina. Nakon 12 mjeseci umjerena onesposobljenost (mRS zbroj 3) postignuta je u 6 % svih operiranih te 11 % u skupini preživjelih u usporedbi sa 5 % u operiranoj skupini te 20 % u neoperiranoj skupini. Nakon 12 mjeseci neovisnost (mRS zbroj ≤ 2) nije postignuta ni u jednog preživjelog u obje skupine (242-247).
8. Iako je nepoznat optimalni okidač za dekompresivnu kraniotomiju, razumno je kao kriterij odabira koristiti smanjenje stanja svijesti povezano s oticanjem mozga (Klasa IIa, razina dokaza A).
9. Korištenje osmotske terapije za pacijente s kliničkim pogoršanjem zbog cerebralnog edema je razumno (Klasa IIa, razina dokaza C).
10. Upotreba kratke umjerene hiperventilacije (PCO₂, cilj 30-34 mm Hg) je razuman tretman za pacijente s akutnim ozbiljnim neurološkim pogoršanjem zbog moždanog oticanja kao most prema definitivnijoj terapiji (Klasa IIa, razina dokaza C) (238).
11. Hipotermija ili barbiturati u okviru ishemijskog cerebralnog ili cerebralnog edema nisu preporučeni (Klasa III, razina dokaza B).
Podatci o korištenju hipotermije i barbiturata u liječenju akutnog moždanog udara su limitirani. Takvi podatci sadrže samo studije s malim brojem pacijenata. Hipotermija, kako pokazuju recentne studije, nije pokazala utjecaj na ishode moždanog udara (249).
12. Zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti te potencijala povećanja rizika infektivnih komplikacija, kortikosteroidi se (u konvencionalnoj te velikoj

dozi) ne bi trebali koristiti pri liječenju cerebralnog edema te povišenog intrakranijskog tlaka (Klasa III, razina dokaza A).

5.2. Epileptički napadi

1. Ponavljajući epileptički napadi nakon moždanog udara trebali bi se tretirati slično kao u ostalim neurološkim stanjima, te bi antiepileptička terapija trebala biti izabrana ovisno o specifičnim karakteristikama pacijenta. (Klasa I, razina dokaza C).
2. Nije preporučeno korištenje profilaktičke antiepileptičke terapije (Klasa III, razina dokaza B).

6. SEKUNDARNA PREVENCIJA MOŽDANOG UDARA: PROCJENA ČIMBENIKA RIZIKA

6.1. Dijagnostičko snimanje mozga

1. Rutinska upotreba MRI u svih pacijenata s akutnim moždanim udarom nije isplativa te nije preporučena za inicijalnu dijagnozu ili plan liječenja (Klasa III, razina dokaza B).
2. U nekih pacijenata s akutnim moždanim udarom može se razmotriti upotreba MRI za pružanje dodatnih informacija za inicijalnu dijagnozu ili planiranje sljedećih tretmana, iako je učinak ishoda nesiguran (Klasa II, razina preporuke C).
Dijagnostičko snimanje ima koristi kada dovede do promjene u liječenju koje poboljšava ishod. Probir svih pacijenata uz pomoć CT-a bez kontrasta je dokazano isplativ ponajprije zbog detekcije akutnog intracerebralnog krvarenja te izbjegavanje korištenja antitrombotičke terapije u tih pacijenata. U mnogih pacijenata dijagnoza ishemijskog moždanog udara može se postaviti na temelju kliničke prezentacije ili negativnog CT-a ili onog koji pokazuje rane ishemijske promjene, koje se pažljivim promatranjem mogu otkriti u većine pacijenata. Iako je DW-MRI osjetljiviji od CT-a bez kontrasta za detekciju ishemijskog moždanog udara sistematični je pregled pokazao kako rutinska upotreba MRI kod svih pacijenata nije isplativa. Studije pacijenata s akutnim moždanim udarom pokazale su slabu ili nikakvu povezanost između uzroka ishemijskih lezija na MRI-u i etiološke klasifikacije (240,241).

6.2. Vaskularno snimanje

1. Za pacijente s neonesposobljavajućim (mRS zbroj 0-2) akutnim moždanim udarom u području karotidne arterije koji su kandidati za karotidnu angioplastiku ili stentiranje, neinvazivno snimanje cervikalnih arterija bi rutinski trebalo učiniti unutar 24 sata od primitka (Klasa I, razina dokaza B).

2. U pacijenata s akutnim moždanim udarom nisu preporučena rutinska snimanja intrakranijske vaskulature CT angiografijom ili MR angiografijom kako bi se dokazala arterijska stenoza ili okluzija te kako bi se planiralo sljedeće preventivno liječenje (Klasa III, razina dokaza A) (242,243).
3. U nekih je pacijenata s akutnim moždanim udarom razumno neinvazivno snimanje intrakranijske vaskulature (CTA ili MRA) kako bi se dobile dodatne informacije za planiranje sljedećih preventivnih liječenja, iako je učinak na ishod nesiguran (Klasa IIB, razina dokaza C).

6.3. Kardijalna evaluacija

1. Kardijalno monitoriranje preporučeno je u probiru atrijske fibrilacije i ostalih potencijalnih ozbiljnih kardijalnih aritmija koje bi zahtijevale hitnu kardijalnu intervenciju. Kardijalno monitoriranje bi se trebalo provoditi barem prvih 24 sata (Klasa I, razina dokaza B).
2. Klinička korist produljenog kardijalnog monitoriranja u svrhu detekcije atrijske fibrilacije nakon moždanog udara nije pouzdana (Klasa IIB, razina dokaza B).
3. U nekih pacijenata s akutnim moždanim udarom produljeno kardijalno monitoriranje u svrhu pružanja dodatnih informacija za planiranje sekundarne prevencije može biti razumno, iako je učinak na ishod nepouzdan (Klasa IIB, razina dokaza C).
4. Rutinska upotreba ehokardiografije kod svih pacijenata s akutnim moždanim udarom kako bi se planiralo preventivno liječenje nije isplativa te nije preporučena (Klasa III, razina dokaza B).
5. U nekih je pacijenata s akutnim moždanim udarom ehokardiografija korisna kako bi pružila dodatne informacije za planiranje sekundarne prevencije (Klasa IIB, razina dokaza B).

6.4. Glukoza

1. Nakon akutnog moždanog udara razumno je učiniti probir svih pacijenata na šećernu bolest testirajući glukozu na tašte, hemoglobin A1c ili oralnim testom tolerancije. Za izbor testa I vrijeme bi se trebalo individualno prilagoditi uzimajući u obzir kako akutna bolest može utjecati na vrijednosti. Hemoglobin A1c može biti prikladniji od ostalih testova u razdoblju odmah nakon nastupa bolesti. (Klasa IIA, razina dokaza C).

6.5. Kolesterol

1. Rutinsko mjerenje kolesterola u krvi kod svih pacijenata s ishemijskim moždanim udarom za koji se pretpostavlja da je aterosklerotskog uzroka, a ne uzimaju u terapiji intenzivno visoke vrijednosti statina, nije preporučeno (Klasa III, razina B).
2. Mjerenje kolesterola u krvi pacijenata s ishemijskim moždanim udarom za koji se pretpostavlja da je aterosklerotskog uzroka, koji su već na optimiziranoj vrijednosti statina, može biti korisno za identifikaciju pacijenata koji bi bili kandidati za tretman inhibitorom protein konvertaza subtilisin/keksin tip 9, kako bi se smanjio rizik kardijalne smrti, moždanog udara (Klasa IIB, razina dokaza B).

6.6. Ostali testovi

1. Nepoznata je korist probira trombofilčnih stanja u pacijenata s moždanim udarom (Klasa IIB, razina dokaza C-LD).
Nedavni pregledni članak zaključuje kako je doprinos nasljednih trombofilija u razvoju arterijskih trombotskih događaja nizak, ako uopće postoji, te se stoga testove za nasljedne trombofilije ne bi trebalo provoditi u evaluaciji moždanog udara.
2. Antikoagulacija se može razmatrati u pacijenata koji imaju poremećene nalaze koagulacijskih testova nakon inicijalnog moždanog udara, ovisno o poremećaju i kliničkim okolnostima (Klasa IIB, razina C-LD).
3. Nisu preporučena rutinska testiranja antifosfolipidnih protutijela za pacijente s moždanim udarom koji nemaju ostale manifestacije antifosfolipidnog sindroma te koji imaju alternativna objašnjenja za njihov ishemijski događaj, kao što su ateroskleroza, karotidna stenoza ili atrijska fibrilacija (Klasa III, razina dokaza C-LD).
4. Nije preporučeno rutinsko testiranje opstruktivne apneje u snu pacijenata s recentnim moždanim udarom (Klasa III, razina dokaza B-R).
Brojne su studije utvrdile povezanost apneje u snu i moždanog udara. Kod pacijenata s moždanim udarom postoji visoka prevalencija apneje u snu. Apneja u snu je povezana s različitim morbiditetima, uključujući povećani rizik kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja, lošijim ishodom te višim mortalitetom. Kontinuirani pozitivni tlak zraka ostaje najučinkovitija medicinska terapija za apneju u snu. No, randomizirana klinička studija sekundarne prevencije nije pokazala korisnost liječenja umjerene do teške apneje u snu kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka u prevenciji kardiovaskularnih događaja ili smrti pacijenata s prethodnim moždanim udarom. Stoga rutinski

probir apneje u snu kod svih pacijenata s akutnim moždanim udarom nije korisna u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja ili smrti.

6.7. Antitrombotska terapija

1. Kod pacijenata s nekardioembolijskim akutnim moždanim udarom radije se preporuča upotreba antitrombotske terapije nego oralnih antikoagulanasa kako bi se reducirao rizik rekurirajućeg moždanog udara i ostalih kardiovaskularnih događaja (Klasa I, razina dokaza A).
2. Kod pacijenata koji imaju nekardioembolijski akutni moždani udar za vrijeme uzimanja aspirina, povećanje doze aspirina ili prebacivanje na alternativni antitrombotski lijek za dodatnu korist u sekundarnoj prevenciji nije potpuno dokazano (Klasa IIB, razina dokaza B-R) (247-249).
3. Kod pacijenata koji razviju nekardioembolijski akutni moždani udar za vrijeme uzimanja varfarina antitrombotska terapija nije korisna u sekundarnoj prevenciji moždanog udara. (Klasa III, razina dokaza B-R).
Kod pacijenata koji uzimaju aspirin za vrijeme moždanog udara u studiji WARSS (varfarin aspirin rekurirajući moždani udar) nije bilo razlike u rekurenciji moždanog udara između randomiziranih na aspirin te prebačenih na varfarin. Dodatno, *post hoc* analiza iz studije WASID nije pokazala razliku u primarnom ishodu ishemijskog moždanog udara, intrakranijskog krvarenja ili vaskularne smrti pacijenata koji su za vrijeme nastupa moždanog udara uzimali antitrombotsku terapiju te su zatim prebačeni na varfarin.
4. Za ranu sekundarnu prevenciju kod pacijenata s nekardioembolijskim moždanim udarom, izbor antitrombotske terapije bi trebao biti individualiziran prema rizičnim faktorima pacijenta, cijeni, toleranciji, efikasnosti te ostalim kliničkim karakteristikama (Klasa I, razina dokaza C-EO).
5. Korisnost dodatne antitrombotske terapije oralnim antikoagulanima s namjerom redukcije rizika ishemijskog kardiovaskularnog ili cerebrovaskularnog događaja kod pacijenata s anamnezom moždanog udara, atrijske fibrilacije te koronarne arterijske bolesti je nejasna. Nestabilna angina te stentiranje koronarnih krvnih žila su posebne okolnosti kod kojih liječenje može zahtijevati dvojni antitrombotsku/oralnu antikoagulaciju (Klasa IIB, razina dokaza C-LD).
6. Za većinu pacijenata s akutnim moždanim udarom i atrijskom fibrilacijom razumno je započeti oralnu antikoagulaciju unutar 4-14 dana nakon nastupa neuroloških simptoma (Klasa IIa, razina preporuke B-NR).
7. Kod pacijenata s akutnim moždanim udarom i hemoragijskom transformacijom započinjanje ili

nastavak antitrombotske ili antikoagulantne terapije može se razmotriti ovisno o specifičnom kliničkom scenariju i podležećoj indikaciji (Klasa IIB, razina B-NR).

8. Za pacijente s akutnim moždanim udarom i ekstrakranijskom karotidnom ili vertebralnom disekcijom liječenje antitrombotskom ili antikoagulantom terapijom 3-6 mjeseci može biti razumno (Klasa IIB, razina dokaza B-R).
9. Nije potpuno dokazana vrijednost endovaskularnog liječenja (stentiranja) kod pacijenata s akutnim ishemijskim moždanim udarom i ekstrakranijskom karotidnom ili vertebralnom disekcijom koji imaju definitivne rekurentne ishemijske događaje (Klasa IIB, razina dokaza C-LD) (250).

6.8. Statini

1. Kod pacijenata koji uzimaju statine za vrijeme nastupa ishemijskog moždanog udara nastaviti terapiju statinima tijekom akutnog razdoblja je razumno (Klasa IIa, razina dokaza B-R) (251).
2. Visoko intenzivnu terapiju statinima trebalo bi započeti ili nastaviti kao prvu liniju terapije u žena i muškaraca ≤ 75 godina života koji imaju aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest, ako nije kontraindicirana (Klasa I, razina dokaza A).
3. U pojedinaca s kliničkom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću u kojih bi se visoko intenzivna terapija statinima inače koristila, kada je visoko intenzivna terapija statinima kontraindicirana ili kada su prisutne karakteristike koje bi mogle biti povezane sa statin-ovisnim nuspojavama, trebalo bi koristiti umjereno intenzivnu terapiju statinima, ako se tolerira (Klasa I, razina dokaza A).
4. Pri uvođenju umjereno ili visoko intenzivne terapije statinima kod pojedinaca s kliničkom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću >75 godina života razumno je procijeniti korisnost potencijalnog smanjenja rizika za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest te nuspojava i interakcija lijekova. Razumno je nastaviti terapiju statinima pojedincima koji ju toleriraju (Klasa IIB, razina dokaza C-EO).
5. Pacijenti s ishemijskim moždanim udarom te ostalim komorbiditetima aterosklerotske kardiovaskularne bolesti trebali bi biti liječeni i ostalim metodama uključujući modifikaciju životnog stila, preporuke prehrane te modifikaciju lijekova (Klasa I, razina dokaza A).
6. Kod odgovarajućih pacijenata razumna je bolnička inicijacija terapije statinima (Klasa IIa, razina dokaza C-LD).

6.9. Karotidna revaskularizacija

1. Kada je revaskularizacija indicirana u sekundarnoj prevenciji kod pacijenata s blagim, neonesposobljavajućim moždanim udarom (mRS zbroj 0–2), razumnije je zahvat provesti između 48 sati i 7 dana od ishemijskog događaja, nego odgađati liječenje, ako nema kontraindikacija za ranu revaskularizaciju (Klasa IIa, razina dokaza B-NR).

6.10. Intervencija za prestanak pušenja

1. Zdravstveni bi djelatnici trebali snažno savjetovati o prestanku pušenja svakog pacijenta s akutnim moždanim udarom koji je pušio unazad godinu dana (Klasa I, razina dokaza C-EO).
2. Kod pomoći u prestanku pušenja pomažu savjetovanje, nikotinski proizvodi te oralni lijekovi (Klasa I, razina dokaza A).
3. Za pušače s akutnim moždanim udarom razumna je bolnička inicijacija visoko intenzivne bihevioralne terapije (Klasa IIa, razina dokaza B-R).
4. Kod pušača s akutnim moždanim udarom može se razmotriti započinjanje varenicilina u bolnici (Klasa IIa, razina dokaza B-R).
5. Kod pušača s akutnim moždanim udarom može se razmotriti bolničko započinjanje intervencija koje uklapaju farmakoterapiju i bihevioralnu potporu (Klasa IIa, razina dokaza B-R).
6. Pacijente nakon moždanog udara razumno je savjetovati da izbjegavaju pasivno pušenje duhana (Klasa IIa, razina dokaza B-NR).

6.11. Edukacija o moždanom udaru

1. Preporučena je edukacija pacijenata o moždanom udaru. Pacijentima bi trebale biti pružene informacije, savjeti te prigoda za razgovor o utjecaju bolesti na njihov život (Klasa I, razina dokaza C-EO).

L I T E R A T U R A

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. 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* 2013; 44: 870-947.

2. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 1158-92.

3. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR i sur. Accuracy of prediction instruments for diagnosing large vessel occlusion in individuals with suspected stroke: a systematic review for the 2018 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* 2018; 49: e111-e122.

4. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR i sur. Effect of dysphagia screening strategies on clinical outcomes after stroke: a systematic review for the 2018 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* 2018; 49: e123-e128.

5. Schwamm LH, Audebert HJ, Amarenco P i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Epidemiology and Prevention; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Recommendations for the implementation of telemedicine within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009; 40: 2635-60.

6. Higashida R, Alberts MJ, Alexander DN i sur, on behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Interactions within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2961-84.

7. January CT, Wann LS, Alpert JS i sur. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *Circulation*. 2014;130:e270-271]. *Circulation* 2014; 130: 2071-2104.

8. Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 1222-38.

9. Holloway RG, Arnold RM, Creutzfeldt CJ i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Clinical Cardiology. Palliative and end-of-life care in stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 1887-1916.

10. Smith EE, Saver JL, Alexander DN i sur, on behalf of the AHA/ASA Stroke Performance Oversight Committee. Clinical performance measures for adults hospitalized with acute ischemic stroke: performance measures for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 3472-98.

11. Singletary EM, Charlton NP, Epstein JL i sur. Part 15: first aid: 2015 American Heart Association and American Red Cross guidelines update for first aid. *Circulation* 2015; 132(suppl 2): S574-S589.

12. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 American

Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020-35.

13. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2016; 47:e262]. *Stroke* 2016; 47: 581-641.

14. Winstein CJ, Stein J, Arena R i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published corrections appear in *Stroke*. 2017; 48:e78 and *Stroke*. 2017; 48:e369]. *Stroke* 2016; 47: e98-e169.

15. Ojike N, Ravenell J, Seixas A i sur. Racial disparity in stroke awareness in the US: an analysis of the 2014 National Health Interview Survey. *J Neurol Neurophysiol* 2016; 7: 365.

16. Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC i sur. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from Get with the Guidelines-Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 262-9.

17. Mochari-Greenberger H, Xian Y, Hellkamp AS i sur. Racial/ethnic and sex differences in emergency medical services transport among hospitalized US Stroke patients: analysis of the national Get with the Guidelines-Stroke Registry. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002099.

18. Boden-Albala B, Stillman J, Roberts ET i sur. Comparison of acute stroke preparedness strategies to decrease emergency department arrival time in a multiethnic cohort: the Stroke Warning Information and Faster Treatment Study. *Stroke* 2015; 46: 1806-12.

19. Berglund A, Svensson L, Wahlgren N, von Euler M; HASTA Collaborators. Face Arm Speech Time Test use in the prehospital setting, better in the ambulance than in the emergency medical communication center. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37: 212-16.

20. De Luca A, Giorgi Rossi P, Villa GF; Stroke Group Italian Society Pre Hospital EMERGENCY SERVICES. The use of Cincinnati Prehospital Stroke Scale during telephone dispatch interview increases the accuracy in identifying stroke and transient ischemic attack symptoms. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 513.

21. Lin CB, Peterson ED, Smith EE i sur. Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 514-22.

22. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A i sur; HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1279-88.

23. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE i sur. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA* 2014; 311: 1632-40.

24. Xian Y, Xu H, Lytle B i sur. Use of strategies to improve door-to-needle times with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke in clinical practice: findings from Target: Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e003227.

25. Target Stroke Phase II website http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/Professionals/TargetStroke/Target-Stroke-Phase-II_UCM_469859_Article.jsp#.Wk1CBd-nF3g. Accessed January 3, 2018.

26. Scott PA, Meurer WJ, Frederiksen SM i sur. INSTINCT Investigators. A multilevel intervention to increase community hospital use of alteplase for acute stroke (INSTINCT): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 139--8.

27. Dirks M, Niessen LW, van Wijngaarden JD i sur. PROMoting ACute Thrombolysis in Ischemic Stroke (PRACTISE) Investigators. Promoting thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42: 1325-30.

28. Phabphal K, Hirunpatch S. The effectiveness of low-cost teleconsultation for emergency head computer tomography in patients with suspected stroke. *J Telemed Telecare* 2008; 14: 439-42.

29. Mitchell JR, Sharma P, Modi J i sur. A smartphone client-server teleradiology system for primary diagnosis of acute stroke. *J Med Internet Res* 2011; 13: e31.

30. Johnston KC, Worrall BB; Teleradiology Assessment of Computerized Tomographs Online Reliability Study. Teleradiology Assessment of Computerized Tomographs Online Reliability Study (TRACTORS) for acute stroke evaluation. *Telemed J E Health* 2003; 9: 227-33.

31. Demaerschalk BM, Bobrow BJ, Raman R, Ernstrom K i sur, for the Stroke Team Remote Evaluation Using a Digital Observation Camera (STRoKE DOC) in Arizona-The Initial Mayo Clinic Experience (AZ TIME) Investigators. CT interpretation in a telestroke network: agreement among a spoke radiologist, hub vascular neurologist, and hub neuroradiologist. *Stroke* 2012; 43: 3095-7.

32. Spokoyny I, Raman R, Ernstrom K i sur. Pooled assessment of computed tomography interpretation by vascular neurologists in the STRoKE DOC telestroke network. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 511-15.

33. Puetz V, Bodechtel U, Gerber JC i sur. Reliability of brain CT evaluation by stroke neurologists in telemedicine. *Neurology* 2013; 80: 332-8.

34. Demaerschalk BM, Raman R, Ernstrom K, Meyer BC. Efficacy of telemedicine for stroke: pooled analysis of the Stroke Team Remote Evaluation Using a Digital Observation Camera (STRoKE DOC) and STRoKE DOC Arizona telestroke trials. *Telemed J E Health* 2012; 18: 230-7.

35. Kepplinger J, Barllinn K, Deckert S i sur. Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016; 87: 1344-51.

36. Fong WC, Ismail M, Lo JW i sur. Telephone and tele-radiology-guided thrombolysis can achieve similar outcome as thrombolysis by neurologist on-site. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 1223-8.
37. Barlinn J, Gerber J, Barlinn K i sur. Acute endovascular treatment delivery to ischemic stroke patients transferred within a telestroke network: a retrospective observational study. *Int J Stroke* 2017; 12: 502-9.
38. Vagal A, Meganathan K, Kleindorfer DO i sur. Increasing use of computed tomographic perfusion and computed tomographic angiograms in acute ischemic stroke from 2006 to 2010. *Stroke* 2014; 45: 1029-34.
39. Demaerschalk BM, Yip TR. Economic benefit of increasing utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in the United States. *Stroke* 2005; 36: 2500-03.
40. Demaerschalk BM, Durocher DL. How diagnosis-related group 559 will change the US Medicare cost reimbursement ratio for stroke centers. *Stroke* 2007; 38: 1309-12.
41. Penalzoza-Ramos MC, Sheppard JP, Jowett S i sur, on behalf of the BBC CLAHRC Investigators. Cost-effectiveness of optimizing acute stroke care services for thrombolysis. *Stroke* 2014; 45: 553-62.
42. Tan Tanny SP, Busija L, Liew D i sur. Cost-effectiveness of thrombolysis within 4.5 hours of acute ischemic stroke: experience from Australian stroke center. *Stroke* 2013; 44: 2269-74.
43. Health Quality Ontario. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016; 16: 1-79.
44. Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S i sur. Cost-utility analysis of mechanical thrombectomy using stent retrievers in acute ischemic stroke. *Stroke* 2015; 46: 2591-8.
45. Song S, Fonarow GC, Olson DM i sur. Association of Get with the Guidelines—Stroke program participation and clinical outcomes for Medicare beneficiaries with ischemic stroke. *Stroke* 2016; 47: 1294-1302.
46. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke: subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997; 28: 2119-225.
47. Adams HP, Davis PH, Leira EC i sur. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53: 126-31.
48. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T i sur. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2000; 55: 952-9.
49. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N I sur, for the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008; 39: 3316-22.
50. Lyden P, Brott T, Tilley B i sur. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994; 25: 2220-6.
51. Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 389-95.
52. Lyden P, Raman R, Liu L i sur. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues. *Stroke* 2009; 40: 2507-11.
53. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE i sur. Relationship of National Institutes of Health Stroke Scale to 30-day mortality in Medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: 42-50.
54. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM i sur. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369: 293-8.
55. Hwang DY, Silva GS, Furie KL, Greer DM. Comparative sensitivity of computed tomography vs. magnetic resonance imaging for detecting acute posterior fossa infarct. *J Emerg Med* 2012; 42: 559-65.
56. Brazzelli M, Sandercock PA, Chappell FM i sur. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007424.
57. Wardlaw J, Brazzelli M, Miranda H i sur. An assessment of the cost-effectiveness of magnetic resonance, including diffusion-weighted imaging, in patients with transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review, meta-analysis and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1-368.
58. Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J i sur. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004; 35: 2477-83.
59. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M i sur; ASPECTS Study Group. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1528-33.
60. Heidenreich JO, Hsu D, Wang G i sur. Magnetic resonance imaging results can affect therapy decisions in hyperacute stroke care. *Acta Radiol* 2008; 49: 550-7.
61. Lees KR, Emberson J, Blackwell L i sur, on behalf of the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke* 2016; 47: 2373-9.
62. Aghaebrahim A, Streib C, Rangaraju S i sur. Streamlining door to recanalization processes in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 340-5.
63. Messe SR, Khatri P, Reeves MJ i sur. Why are acute ischemic stroke patients not receiving IV TPA? Results from a national registry. *Neurology* 2016; 87: 1565-74.
64. Zaidi SE, Shawver J, Espinosa Morales A i sur. Stroke care: initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 631-5.
65. IST-3 Collaborative Group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 485-96.

66. Demchuk AM, Khan F, Hill MD i sur, NINDS rt-PA Stroke Study Group. Importance of leukoaraiosis on CT for tissue plasminogen activator decision-making evaluation of the NINDS rt-PA Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 120-5.
67. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB i sur. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke* 2006; 37: 973-8.
68. Patel SC, Levine SR, Tilley BC i sur, National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286: 2830-8.
69. Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M i sur. Leukoaraiosis, cerebral hemorrhage, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a meta-analysis (v1). *Stroke* 2016; 47: 2364-72.
70. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A i sur. Is IV tissue plasminogen activator beneficial in patients with hyperdense artery sign? *Neurology* 2006; 66: 1171-4.
71. Mair G, von Kummer R, Morris Z i sur, IST-3 Collaborative Group. Effect of alteplase on the CT hyperdense artery sign and outcome after ischemic stroke. *Neurology* 2016; 86: 118-25.
72. Charidimou A, Shoamanesh A; International META-MICROBLEEDS Initiative. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: comprehensive meta-analysis. *Neurology* 2016; 87: 1534-41.
73. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH i sur. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. *JAMA Neurol* 2016; 73: 675-83.
74. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
75. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L i sur, DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60: 508-17.
76. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM i sur, Alteplase Versus Tenecteplase for Thrombolysis after Ischaemic Stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded end-point study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 368-76.
77. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD000213.
78. Parsons M, Spratt N, Bivard A i sur. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 1099-1107.
79. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y i sur. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 141-50.
80. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW i sur, EPITHEM Investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHEM): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299-309.
81. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW i sur, for the DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37: 1227-31.
82. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y i sur, for the DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36: 66-73.
83. Ehrlich ME, Turner HL, Currie LJ i sur. Safety of computed tomographic angiography in the evaluation of patients with acute stroke: a single-center experience. *Stroke* 2016; 47: 2045--0.
84. Aulicky P, Mikulík R, Goldemund D i sur. Safety of performing CT angiography in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 783-7. Doi: 10.1136/jnnp.2009.184002.
85. Lima FO, Lev MH, Levy RA i sur. Functional contrast-enhanced CT for evaluation of acute ischemic stroke does not increase the risk of contrast-induced nephropathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 817-21.
86. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G i sur. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1826-30. Doi: 10.3174/ajnr.A1257.
87. Krol AL, Dzialowski I, Roy J i sur. Incidence of radiocontrast nephropathy in patients undergoing acute stroke computed tomography angiography. *Stroke* 2007; 38: 2364-6.
88. Josephson SA, Dillon WP, Smith WS. Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging. *Neurology* 2005; 64: 1805-06.
89. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E i sur, REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-2306.
90. Saver JL, Goyal M, Bonafe A i sur, SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285-95.
91. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK i sur, ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-30.
92. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ i sur, EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009-18.
93. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL i sur, THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1138-47.
94. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D i sur, MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.

95. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC i sur. DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct [published online ahead of print November 11, 2017]. *N Engl J Med* 2018.

96. Albers GW, Marks MP, Kemp S i sur., on behalf of the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6–16 hours. *N Engl J Med*????

97. Berkhemer OA, Jansen IG, Beumer D i sur., on behalf of the MR CLEAN Investigators. Collateral status on baseline computed tomographic angiography and intra-arterial treatment effect in patients with proximal anterior circulation stroke. *Stroke* 2016; 47: 768-76.

98. Menon BK, Qazi E, Nambiar V i sur, for the Interventional Management of Stroke III Investigators. Differential effect of baseline computed tomographic angiography collaterals on clinical outcome in patients enrolled in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke* 2015; 46: 1239-44.

99. Saber H, Silver B, Santillan A i sur. Role of emergent chest radiography in evaluation of hyperacute stroke. *Neurology* 2016; 87: 782-5.

100. Roffe C, Nevatte T, Sim J i sur. Stroke Oxygen Study Investigators and the Stroke Oxygen Study Collaborative Group. Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: the Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 1125-35.

101. Bennett MH, Weibel S, Wasiak J i sur. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD004954.

102. Heyboer M, Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Hyperbaric oxygen therapy: side effects defined and quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2017; 6: 210-24.

103. Heyboer M, Jennings S, Grant WD i sur. Seizure incidence by treatment pressure in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med* 2014; 41: 379-85.

104. Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M i sur. Low blood pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with decreased survival. *J Hypertens* 2015; 33: 339-45.

105. Vemmos KN, Tsvigoulis G, Spengos K i sur. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med* 2004; 255: 257-65.

106. Okumura K, Ohya Y, Maehara A i sur. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *J Hypertens* 2005; 23: 1217-23.

107. Stead LG, Gilmore RM, Decker WW, Weaver AL, Brown RD. Initial emergency department blood pressure as predictor of survival after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65: 1179-83.

108. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35: 520-6.

109. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA for the IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33: 1315-20.

110. Manning LS, Mistri AK, Potter J, Rothwell PM, Robinson TG. Short-term blood pressure variability in acute stroke: post hoc analysis of the Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post Stroke and Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives collaborative study trials. *Stroke* 2015; 46: 1518-24.

111. Muscari A, Puddu GM, Serafini C, Fabbri E, Vizioli L, Zoli M. Predictors of short-term improvement of ischemic stroke. *Neurol Res* 2013; 35: 594-601.

112. Visvanathan A, Dennis M, Whiteley W. Parenteral fluid regimens for improving functional outcome in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD011138.

113. Butcher K, Christensen S, Parsons M i sur, for the EPI-THET Investigators. Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation. *Stroke* 2010; 41: 72-7

114. Perini F, De Boni A, Marcon M i sur. Systolic blood pressure contributes to intracerebral haemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2010; 297: 52-4.

115. Toni D, Ahmed N, Anzini A i sur, SITS Investigators. Intravenous thrombolysis in young stroke patients: results from the SITS-ISTR. *Neurology* 2012; 78: 880-7.

116. Mazya M, Egido JA, Ford GA i sur, for the SITS Investigators. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke* 2012; 43: 1524-31.

117. Wu W, Huo X, Zhao X, Liao X i sur, TIMS-CHINA Investigators. Relationship between blood pressure and outcomes in acute ischemic stroke patients administered lytic medication in the TIMS-China Study. *PLoS One* 2016; 11: e0144260.

118. Endo K, Kario K, Koga M i sur. Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: the SAMURAI rt-PA Registry. *Stroke* 2013; 44: 816-18.

119. Waltimo T, Haapaniemi E, Surakka IL i sur. Post-thrombolytic blood pressure and symptomatic intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1757-62.

120. Liu K, Yan S, Zhang S, Guo Y, Lou M. Systolic blood pressure variability is associated with severe hemorrhagic transformation in the early stage after thrombolysis. *Transl Stroke Res* 2016; 7: 186-91.

121. Saxena M, Young P, Pilcher D i sur. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med* 2015; 41: 823-32.

122. Lyden P, Hemmen T, Grotta J i sur. Results of the ICTuS2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke* 2016; 47: 2888-95.

123. Geurts M, Petersson J, Brizzi M i sur, COOLIST (Cooling for Ischemic Stroke Trial): a multicenter, open, randomized, phase ii, clinical trial. *Stroke* 2017; 48: 219-21.

124. Piironen K, Tiainen M, Mustanoja S i sur. Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke* 2014; 45: 486-91.

125. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ i sur, for the ICTuS-L Investigators. Intravenous Thrombolysis plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke* 2010; 41: 2265-70.
126. Hacke W, Donnan G, Fieschi C i sur, ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-74.
127. Wardlaw JM, Murray V, Berge E i sur. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364-72.
128. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A i sur, SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-82.
129. IST-3 Collaborative Group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI i sur. 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: 2352-363.
130. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI i sur, ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016; 374: 2313-23.
131. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E i sur, ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-329.
132. Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A i sur. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1095-1102.
133. Ahmed N, Wahlgren N, Grund M i sur, SITS Investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010; 9:866-874. Doi: 10.1016/S1474-4422(10)70165-4.
134. Romano JG, Smith EE, Liang L i sur. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With The Guidelines-Stroke registry. *JAMA Neurol* 2015; 72: 423-31.
135. Adams RJ, Cox M, Ozark SD i sur. Coexistent sickle cell disease has no impact on the safety or outcome of lytic therapy in acute ischemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke* 2017; 48: 686-91.
136. Sloan MA, Price TR, Petito CK i sur. Clinical features and pathogenesis of intracerebral hemorrhage after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction: the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Pilot and Randomized Clinical Trial combined experience. *Neurology* 1995; 45: 649-58.
137. Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA i sur. Neurosurgical evacuation of intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: experience from the GUSTO-I trial: Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator (TPA) for Occluded Coronary Arteries. *Am Heart J*. 1999;138(pt 1):493-499.
138. Goldstein JN, Marrero M, Masrur S i sur. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2010; 67: 965-9.
139. French KF, White J, Hoesch RE. Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocrit Care* 2012; 17: 107.
140. Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1181-5.
141. Yaghi S, Haggiagi A, Sherzai A, Marshall RS, Agarwal S. Use of recombinant factor VIIa in symptomatic intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis. *Clin Pract* 2015; 5: 756. Doi: 10.4081/cp.2015.756.
142. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J i sur. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: a multicenter retrospective study. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1451-7.
143. Stone JA, Willey JZ, Keyrouz S i sur. Therapies for hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19: 1.
144. Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA i sur. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 2016; 24: 6-46.
145. Foster-Goldman A, McCarthy D. Angioedema from recombinant TPA administration: case report and pathophysiology review. *Am J Ther* 2013; 20: 691-3.
146. Gorski EM, Schmidt MJ. Orolingual angioedema with alteplase administration for treatment of acute ischemic stroke. *J Emerg Med* 2013; 45: e25-e26.
147. Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med* 2013; 45: 789-96. Doi: 10.1016/j.jemermed.2013.03.045.
148. Lin SY, Tang SC, Tsai LK i sur. Orolingual angioedema after alteplase therapy of acute ischaemic stroke: incidence and risk of prior angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1285-91.
149. Correia AS, Matias G, Calado S, Lourenço A, Viana-Baptista M. Orolingual angioedema associated with alteplase treatment of acute stroke: a reappraisal. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 31-40.
150. O'Carroll CB, Aguilar MI. Management of postthrombolysis hemorrhagic and orolingual angioedema complications. *Neurohospitalist* 2015; 5: 133-41.
151. Myslimi F, Caparros F, Dequatre-Ponchelle N i sur. Orolingual angioedema during or after thrombolysis for cerebral ischemia. *Stroke* 2016; 47: 1825-30.

152. Pahn L, Droegge C, Kneale H, Pancioli A. A novel approach to the treatment of orolingual angioedema after tissue plasminogen activator administration. *Ann Emerg Med* 2016; 68: 345-8.

153. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, Han MK, Bae HJ, Lee SH. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment. *Neurology* 2016; 87: 996-1002.

154. Von Kummer R, Mori E, Truelsen T i sur, for the DIAS-4 Investigators. Desmoteplase 3 to 9 hours after major artery occlusion stroke: the DIAS-4 Trial (Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke). *Stroke* 2016; 47: 2880-7.

155. Albers GW, von Kummer R, Truelsen T i sur, DIAS-3 Investigators. Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 575-84.

156. Haley EC, Thompson JL, Grotta JC i sur, for the Tenecteplase in Stroke Investigators. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke* 2010; 41: 707-11.

157. Logallo N, Novotny V, Assmus J i sur. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 781-8.

158. Nacu A, Kvistad CE, Naess H i sur, NOR-SASS (Norwegian Sonothrombolysis in Acute Stroke Study): randomized controlled contrast-enhanced sonothrombolysis in an unselected acute ischemic stroke population. *Stroke* 2017; 48: 335-41.

159. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH i sur, HERMES Collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723-31.

160. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M i sur. Safety and efficacy of solitary stent thrombectomy: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Stroke* 2016; 47: 798-806.

161. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ i sur. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016; 11: e0147287.

162. Lemmens R, Hamilton SA, Liebeskind DS i sur, DEFUSE 2, IMS III, STAR, and SWIFT Trialists; DEFUSE 2 IMS III STAR and SWIFT Trialists. Effect of endovascular reperfusion in relation to site of arterial occlusion. *Neurology* 2016; 86: 762-70.

163. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S i sur, for the Cerebral Angiographic Revascularization Grading Collaborators. Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy. *Stroke* 2013; 44: 2509-12.

164. Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M i sur, DEFUSE 2 Investigators. Correlation of AOL recanalization, TIMI reperfusion and TICI reperfusion with infarct growth and clinical outcome. *J Neurointerv Surg* 2014; 6: 724-8.

165. Lapergue B, Blanc R, Gory B i sur, ASTER Trial Investigators. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the ASTER randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318: 443-52.

166. Dippel DW, Majoie CB, Roos YB i sur, for the MR CLEAN Investigators. Influence of device choice on the effect of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke in MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands). *Stroke* 2016; 47: 2574-81.

167. Berkhemer OA, van den Berg LA, Fransen PS i sur, MR CLEAN Investigators. The effect of anesthetic management during intra-arterial therapy for acute stroke in MR CLEAN. *Neurology* 2016; 87: 656-64. Doi: 10.1212/WNL.0000000000002976.

168. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson JE i sur. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: the AnStroke trial (Anesthesia During Stroke). *Stroke* 2017; 48: 1601-7.

169. Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W i sur. Effect of conscious sedation vs general anesthesia on early neurological improvement among patients with ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 1986-96. Doi: 10.1001/jama.2016.16623.

170. Jovin TG, Saver JL, Ribo M i sur. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke* 2017; 12: 641-52.

171. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke: International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.

172. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke: CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 1641-9.

173. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD000029. MedlineGoogle Scholar

174. Siebler M, Hennerici MG, Schneider D i sur. Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke: the SaTIS trial. *Stroke* 2011; 42: 2388-92.

175. Pancioli AM, Broderick J, Brott T i sur, for the CLEAR Trial Investigators. The combined approach to lysis utilizing eptifibatid and rt-PA in acute ischemic stroke: the CLEAR stroke trial. *Stroke* 2008; 39: 3268-76.

176. Adeoye O, Sucharew H, Khoury J i sur, for the CLEAR-ER, IMS III, and ALIAS Part 2 Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator plus eptifibatid versus recombinant tissue-type plasminogen activator alone in acute ischemic stroke: propensity score-matched post hoc analysis. *Stroke* 2015; 46: 461-4.

177. Adeoye O, Sucharew H, Khoury J i sur. Combined approach to lysis utilizing eptifibatid and recombinant

tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke-full dose regimen stroke trial. *Stroke* 2015; 46: 2529-33.

178. Ciccone A, Motto C, Abraha I, Cozzolino F, Santilli I. Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD005208.

179. Adams HP, Effron MB, Torner J I sur, for the AbESTT-II Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008; 39: 87-99.

180. Wang Y, Wang Y, Zhao X i sur, CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11-19.

181. Wang Y, Pan Y, Zhao X I sur, on behalf of the CHANCE Investigators. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation* 2015; 132: 40-6. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791.

182. Johnston SC, Easton JD, Farrant M i sur. Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trial: rationale and design. *Int J Stroke* 2013; 8: 479-83.

183. Johnston SC, Amarenco P. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 375: 1395.

184. Whiteley WN, Adams HP, Bath PM i sur. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2013; 12: 539-45.

185. Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD000024.

186. Yi X, Lin J, Wang C, Zhang B, Chi W. Low-molecular-weight heparin is more effective than aspirin in preventing early neurologic deterioration and improving six-month outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 1537-44.

187. Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H i sur. Outcomes of argatroban treatment in patients with atherothrombotic stroke: observational nationwide study in Japan. *Stroke* 2016; 47: 471-6.

188. Kate M, Gioia L, Buck B i sur. Dabigatran therapy in acute ischemic stroke patients without atrial fibrillation. *Stroke* 2015; 46: 2685--7.

189. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N i sur. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study. *Stroke* 2015; 46: 2175-82.

190. Mokin M, Kass-Hout T, Kass-Hout O i sur. Intravenous heparin for the treatment of intraluminal thrombus in patients with acute ischemic stroke: a case series. *J Neurointerv Surg* 2013; 5: 144-50.

191. Vellimana AK, Kadkhodayan Y, Rich KM i sur. Symptomatic patients with intraluminal carotid artery thrombus: outcome with a strategy of initial anticoagulation. *J Neurosurg* 2013; 118: 34-41.

192. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J i sur. The Argatroban and Tissue-Type Plasminogen Activator Stroke Study: results of a pilot safety study. *Stroke* 2012; 43: 770-5.

193. Barreto AD, Ford GA, Shen L i sur, on behalf of the ARTSS-2 Investigators. Randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (Argatroban with Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke* 2017; 48: 1608-16.

194. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L i sur. Early rivaroxaban use after cardioembolic stroke may not result in hemorrhagic transformation: a prospective magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2016; 47: 1917-19.

195. Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD000103.

196. Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD i sur, ALIAS and Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Investigators. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 1049-58.

197. Martin RH, Yeatts SD, Hill MD i sur, for the ALIAS Parts 1 and 2 and NETT Investigators. ALIAS (Albumin in Acute Ischemic Stroke) trials: analysis of the combined data from parts 1 and 2. *Stroke* 2016; 47:2355-9.

198. Lapchak PA. Taking a light approach to treating acute ischemic stroke patients: transcranial near-infrared laser therapy translational science. *Ann Med* 2010; 42: 576-86.

199. Stemer AB, Huisa BN, Zivin JA. The evolution of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke, including a pooled analysis of NEST-1 and NEST-2. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 29-33.

200. Zivin JA, Albers GW, Bornstein N i sur, for the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial-2 Investigators. Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40: 1359-64.

201. Hacke W, Schelinger PD, Albers GW i sur. Transcranial laser therapy (TLT) for acute ischemic stroke: results of NEST 3, a pivotal phase III randomized clinical trial (RCT). *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 191.

202. Stead LG, Gilmore RM, Vedula KC i sur. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. *Neurology* 2006; 66: 1878-81.

203. Kaste M, Fogelholm R, Eriälä T i sur. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute ischemic hemispheric stroke. *Stroke* 1994; 25: 1348-53.

204. Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, Indredavik B, Ryman T. The Intravenous Nimodipine West European Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 204-10.

205. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 2001; 32: 461-5.

206. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A i sur, on behalf of the Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-1703.

207. Bath PM, Martin RH, Palesch Y i sur, for the PROfESS Study Group. Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PROfESS subgroup analysis. *Stroke* 2009; 40: 3541-6.

208. Potter JF, Robinson TG, Ford GA i sur. Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke (CH-HIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 48-56.

209. Robinson TG, Potter JF, Ford GA i sur, COSSACS Investigators. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 767-75.

210. Sandset EC, Bath PM, Boysen G i sur, SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377: 741-50.

211. He J, Zhang Y, Xu T i sur., CATIS Investigators. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 479-489. Doi: 10.1001/jama.2013.282543.

212. Bath PM, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD000039.

213. Oh MS, Yu KH, Hong KS i sur. Valsartan Efficacy on blood pressure Reduction in acute ischemic stroke (VENTURE) Study Group. Modest blood pressure reduction with valsartan in acute ischemic stroke: a prospective, randomized, open-label, blinded-end-point trial. *Int J Stroke* 2015; 10: 745-51.

214. Enos Trial Investigators, Bath PM, Woodhouse L, Scutt P i sur. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 617-28.

215. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS i sur. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: 1883-9.

216. Dennis M, Lewis S, Cranswick G i sur., FOOD Trial Collaboration. FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. *Health Technol Assess* 2006; 10: iii-iv, ix.

217. Geeganage C, Beavan J, Ellender S, Bath PM. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000323.

218. Sørensen RT, Rasmussen RS, Overgaard K i sur. Dysphagia screening and intensified oral hygiene reduce pneumonia after stroke. *J Neurosci Nurs* 2013; 45: 139-46.

219. Brady M, Furlanetto D, Hunter RV, Lewis S, Milne V. Staff-led interventions for improving oral hygiene in patients following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003864.

220. Wagner C, Marchina S, Deveau JA i sur. Risk of stroke-associated pneumonia and oral hygiene. *Cerebrovasc Dis* 2016; 41: 35-9.

221. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2016; 1: 6-19.

222. Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 198-206.

223. Towfighi A, Ovbiagele B, El Hussein N i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Poststroke depression: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48: e30-e43.

224. AVERT Trial Collaboration Group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT) a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 46-55.

225. Raco A, Caroli E, Isidori A, Salvati M. Management of acute cerebellar infarction: one institution's experience. *Neurosurgery* 2003; 53: 1061-1605.

226. Agarwala PK, Stapleton CJ, Ogilvy CS. Craniectomy in acute ischemic stroke. *Neurosurgery*. 2014; 74(suppl 1): S151-S162.

227. Mostofi K. Neurosurgical management of massive cerebellar infarct outcome in 53 patients. *Surg Neurol Int* 2013; 4: 28. Doi: 10.4103/2152-7806.107906.

228. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E i sur. DECIMAL, DESTINY, and HAMLET Investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215-22.

229. Maciel CB, Sheth KN. Malignant MCA stroke: an update on surgical decompression and future directions. *Curr Atmoscler Rep* 2015; 17: 40.

230. Yang MH, Lin HY, Fu J i sur. Decompressive hemicraniectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: a systematic review and meta-analysis. *Surgeon* 2015; 13: 230-40.

231. Alexander P, Heels-Ansdell D, Siemienuk R i sur. Hemispheric craniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6: e014390.

232. Sundseth J, Sundseth A, Jacobsen EA i sur. Predictors of early in-hospital death after decompressive craniectomy in swollen middle cerebral artery infarction. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 301-6.

233. Suyama K, Horie N, Hayashi K, Nagata I. Nationwide survey of decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in Japan. *World Neurosurg* 2014; 82: 1158-63.

234. Yu JW, Choi JH, Kim DH, Cha JK, Huh JT. Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 70 years old. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2012; 14: 65-74. Doi: 10.7461/jcen.2012.14.2.65.

235. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J i sur., DESTINY II Investigators. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1091-1100.
236. Zhao J, Su YY, Zhang Y i sur. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. *Neurocrit Care* 2012; 17: 161-71.
237. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med* 2010; 38: 1348-59.
238. Wan YH, Nie C, Wang HL, Huang CY. Therapeutic hypothermia (different depths, durations, and rewarming speeds) for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2736-47.
239. Kim JT, Heo SH, Park MS, Chang J, Choi KH. Use of antithrombotics after hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *PLoS One* 2014; 9: e89798.
240. England TJ, Bath PM, Sare GM i sur., on behalf of the TAIST Investigators. Asymptomatic hemorrhagic transformation of infarction and its relationship with functional outcome and stroke subtype: assessment from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial. *Stroke* 2010; 41: 2834-9.
241. Larsson SC, King A, Madigan J i sur. Prognosis of carotid dissecting aneurysms: results from CADISS and a systematic review. *Neurology* 2017; 88: 646-52.
242. Ahlhelm F, Benz RM, Ulmer S i sur. Endovascular treatment of cervical artery dissection: ten case reports and review of the literature. *Interv Neurol* 2013; 1:143-50.
243. Limone BL, Baker WL, Mearns ES i sur. Common flaws exist in published cost-effectiveness models of pharmacologic stroke prevention in atrial fibrillation. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 1093-1102.
244. Shariat A, Yaghoubi E, Farazdaghi M, Aghasadeghi K, Borhani Haghighi A. Comparison of medical treatments in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: a randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2013; 18: 94-8.
245. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP for the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-31.
246. Kim JT, Park MS, Choi KH i sur. Different antiplatelet strategies in patients with new ischemic stroke while taking aspirin. *Stroke* 2016; 47: 128-34.
247. Lee M, Wu YL, Saver JL i sur. Is clopidogrel better than aspirin following breakthrough strokes while on aspirin? A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2014; 4: e006672.
248. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B i sur. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1048-55.
249. Jensen J, Salottolo K, Frei D i sur. Comprehensive analysis of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke due to cervical artery dissection. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 654-8.
250. Aronow HD, Novaro GM, Lauer MS i sur. In-hospital initiation of lipid-lowering therapy after coronary intervention as a predictor of long-term utilization: a propensity analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2576-82.

SUMMARY

UPDATE ON GUIDELINES FOR ACUTE STROKE TREATMENT BY THE CROATIAN SOCIETY FOR NEUROVASCULAR DISORDERS OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION AND THE CROATIAN STROKE SOCIETY

V. BAŠIĆ KES, I. ZAVOREO, Z. TRKANJEC, V. SUPANC, T. BREITENFELD, A. LOVRENČIĆ HUZJAN, M. ROJE BEDEKOVIĆ, M. LISAK, S. BAŠIĆ¹, S. SOLDO BUTKOVIĆ², M. TITLIĆ³, S. TOMASOVIĆ⁴, LJ. ČENGIĆ⁵, B. KOVAČ⁶, E. JANČIĆ⁷, D. KADOJIĆ², D. ČERIMAGIĆ⁸, A. ALEKSIĆ SHIHABI⁹, D. ZADRAVEC¹⁰, V. KALOUSEK¹⁰, K. ROTIM¹¹ and V. DEMARIN¹²

Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Zagreb, ¹Dubrava University Hospital, Department of Neurology, Zagreb, ²Osijek University Hospital Centre, Department of Neurology, Osijek, ³Split University Hospital Centre, Department of Neurology, Split, ⁴Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology, Zagreb, ⁵Vinkovci General County Hospital, Department of Neurology, Vinkovci, ⁶Vukovar General County Hospital, Department of Neurology, Vukovar, ⁷Karlovac General Hospital, Department of Neurology, Karlovac, ⁸Dubrovnik General Hospital, Department of Neurology, Dubrovnik, ⁹Šibenik General County Hospital, Department of Neurology, Šibenik, ¹⁰Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neuroradiology, Zagreb, ¹¹Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurosurgery, Zagreb, and ¹²Croatian Academy of Sciences and Arts, Medical Sciences Division, Zagreb, Croatia

The aim of these guidelines is to provide an update and comprehensive review of the recent literature for clinicians treating adult patients with acute stroke. We translated American guidelines for the acute ischemic stroke treatment, published in 2018 by the American Heart Association and American Stroke Association, and adapted these guidelines to the Croatian legislation, health insurance policy and standards of health care in Croatia. Members of the Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association and the Croatian Stroke Society writing group evaluated and adjusted American guidelines to specificities of the Croatian health care system in order to improve the quality of stroke management in Croatia. These guidelines include pre-hospital care, urgent evaluation and treatment with intravenous and intra-arterial therapy, as well as the secondary prevention measures during initial hospitalization in adult acute stroke patients.

Key words: acute ischemic stroke, treatment of patients with acute stroke, updated guidelines for acute stroke management