



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

ТРЕТМАН АКУТНОГ ИСХЕМИЈСКОГ МОЖДАНОГ УДАРА

Београд, 2026



Академија медицинских наука
Српског лекарског друштва

Национални водич добре клиничке праксе

**ТРЕТМАН АКУТНОГ ИСХЕМИЈСКОГ
МОЖДАНОГ УДАРА**

Београд, 2026.

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ

„Третман акутног исхемијског možданог удара”

Министарство здравља Републике Србије

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

Републичка стручна комисија за неурологију

Издавач:

Министарство здравља Републике Србије, Београд

Уредник:

Проф. др Жељко Живановић

Председник Радне групе за израду водича „Третман акутног исхемијског možданог удара”

Лектор:

Урош Васиљевић

Дизајн и припрема за штампу:

Агенција Формат ДОО, Београд

Штампа:

Агенција Формат ДОО, Београд

Тираж:

100

ISBN-978-86-82424-20-8

CIP - Каталогизација у публикацији Народна библиотека Србије, Београд

616.831-005.4(083.1)

ТРЕТМАН акутног исхемијског možданог удара : национални водич добре клиничке праксе / [уредник Жељко Живановић]. - Београд : Министарство здравља Републике Србије, 2026 (Београд : Агенција Формат). - 144 стр. : граф. прикази, табеле ; 30 cm

Тираж 100. - Стр. 3-4: Предговор / Љубица Ђукановић. - Библиографија: стр. 122-144.

ISBN 978-86-82424-20-8

а) Мозак -- Исхемија -- Упутства

COBISS.SR-ID 199584777

Предговор

Национални водичи добре клиничке праксе Министарства здравља Републике Србије су препоруке засноване на доказима које треба да помогну лекарима и осталим здравственим радницима, али и корисницима здравствених услуга, у доношењу најбољих могућих одлука од значаја за очување здравља и дијагностиковање и лечење болести.

У циљу континуиране израде националних водича добре клиничке праксе, Министарство здравља Републике Србије поверило је 2019. године председништву Академије медицинских наука Српског лекарског друштва (Академија) да у сарадњи са републичким стручним комисијама организује израду водича и руководи њоме. Ова одлука Министарства уследила је на предлог Академије чији је један од циљева да активно подстиче примену резултата научно-истраживачког рада у пракси, и то управо кроз сарадњу са надлежним институцијама. Брзи развој медицинске науке последњих деценија прати изузетно велики број објављених радова са резултатима истраживања из свих области медицине. Један од највећих изазова је управо преношење научних резултата у праксу. Водичи добре клиничке праксе један су од алата који помажу да се то постигне.

Водичи се израђују још од старог века, али је принцип да препоруке водича морају да се заснивају на доказима дефинисао 1990. године Институт за медицину Сједињених Америчких Држава у документу *Clinical Practice Guidelines – Directions for a New Program*. Те доказе на којима се заснивају препоруке аутори водича проналазе у резултатима великих мултицентричних студија, метаанализа и других студија које су утврдиле да је нека дијагностичка метода поуздана или нека терапијска метода ефикасна. Аутори водича анализирају савремену литературу и процењују поузданост доказа и на основу тога дефинишу препоруке за превенцију, дијагностиковање и лечење појединих болести прилагођене нашим специфичним условима и могућностима. Водичи не замењују клиничко расуђивање лекара, већ служе као подршка у доношењу одлука поштујући специфичност сваког болесника.

Квалитет сваког водича гарантују чланови радне групе, али и сви они који нацрт водича оцењују: рецензенти, истакнути стручњаци из области за коју је водич написан, чланови надлежних републичких стручних комисија и чланови Председништва и Комисије за водиче Академије. Сви они са много одговорности и пажње учествују у свим корацима током израде водича, свесни да ће се препоруке водича користити у пракси као препоруке струке, али и препоруке Министарства које националне водиче издаје.

Израда водича и сви кораци у његовој процени и објављивању захтевају и труд и време, а сав тај напор је бескористан ако се водичи не користе. Недавно је Академија спровела анкету међу члановима Српског лекарског друштва да провери да ли су наши лекари заинтересовани за водиче, и то посебно националне, као и да ли их користе. Анализа одговора је показала да 94% анкетираних лекара сматра да су водичи корисни за дијагностиковање болести и лечење болесника, 91% њих користи водиче у пракси, а 75% лекара користи националне водиче. С друге стране, више од половине анкетираних лекара сматра да је обавештавање о новим националним водичима недовољно и да је то главни разлог зашто се водичи не користе. Резултати анкете обавезују на континуирану израду националних водича и на њихово редовно представљање. Стога председништво Академије о сваком новом водичу обавештава лекаре преко подружница Српског лекарског друштва, а Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут” то чини преко мреже својих завода. Водичи се

такође представљају на различитим програмима континуиране медицинске едукације. Верујемо да ће све то допринети да лекари примењују препоруке националних водича и да приступ заштити здравља и лечењу болести буде уједначен и усаглашен са најсавременијим ставовима медицине који се поштују у целом свету.

Проф. др Љубица Ђукановић
Комисија за водиче
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

Радна група за израду водича

Председник

Проф. др Жељко Живановић, специјалиста неурологије, субспецијалиста ангиологије, Универзитетски клинички центар Војводине, Клиника за неурологију, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Секретар

Проф. др Дејана Јовановић, специјалиста неурологије, Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за неурологију, Медицински факултет Универзитета у Београду

Чланови

Пуковник проф. др Ранко Раичевић, специјалиста неурологије, Војномедицинска академија, Београд, Клиника за неурологију, Медицински факултет Универзитета одбране

Доц. др Марјана Вукићевић, специјалиста неурологије, Специјализована болница за цереброваскуларне болест „Свети Сава”, Београд, Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука

Доц. др Татјана Бошковић Матић, специјалиста неурологије, Универзитетски клинички центар Крагујевац, Клиника за неурологију, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Доц. др Радојка Јокшић Мазинјанин, специјалиста ургентне медицине, Завод за хитну медицинску помоћ Нови Сад, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Асист. др Предраг Станарчевић, специјалиста неурологије, Универзитетски клинички центар Србије, Клиника за неурологију, Медицински факултет Универзитета у Београду

Прим. др Иван Вукашиновић, научни сарадник, специјалиста радиологије, Универзитетски клинички центар Србије, Центар за радиологију, Универзитет у Београду, Медицински факултет

Проф. др Сања Хархаји, специјалиста социјалне медицине, Институт за јавно здравље Војводине, Центар за информатику и биостатистику у здравству, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Др Никола Вукашиновић, неуролог, Универзитетски клинички центар Ниш, Клиника за неурологију

Др Иван Милојевић, неуролог, Општа болница Ћуприја

Др Мирјана Давидовић, неуролог, Дом здравља Богатић

Рецензенти

Проф. др Петар Сланкаменац

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

Проф. др Биљана Живадиновић

Медицински факултет Универзитета у Нишу

Проф. др Милија Мијајловић

Медицински факултет Универзитета у Београду

САДРЖАЈ

ПРЕДГОВОР	3
РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА	5
НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА	9
Нивои доказа	9
Степени препорука	9
СПИСАК СКРАЋЕНИЦА	10
ЗБИРНИ ПРЕГЛЕД ПРЕПОРУКА	13
1. УВОДНЕ РЕЧИ	30
1.1. Циљ Водича	30
2. ИСХЕМИЈСКИ МОЖДАНИ УДАР	31
2.1. Дефиниција	31
2.2. Класификација	31
2.3. Јавноздравствени значај možданог удара	31
2.4. Епидемиолошка ситуација у Републици Србији	32
2.5. Фактори ризика за исхемијски možдани удар	32
2.6. Етиопатогенеза исхемијског možданог удара	35
2.7. Клиничка симптоматологија	36
2.8. Дијагностички поступак код исхемијског možданог удара	38
2.9. Исход након možданог удара	40
3. ПРЕХОСПИТАЛНИ ТРЕТМАН	41
3.2. Улога хитне медицинске помоћи у препознавању акутног možданог удара	41
3.3. Поступак са пацијентом на терену	42
3.4. Тријажа, избор циљне установе и најава јединици за možдани удар	43
4. ХОСПИТАЛНИ ТРЕТМАН – ОРГАНИЗАЦИЈА УСТАНОВА	46
4.1. Јединица за možдани удар	46
4.2. Организација примарних и напредних (секундарних) јединица за možдани удар	47
4.3. Организација напредних свеобухватних центара за možдани удар	49
4.4. Телемедицина	52
5. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРОТОКОЛ	54
5.1. Компјутеризована томографија мозга	54
5.2. Компјутеризована томографска ангиографија	54
5.3. Компјутеризована томографска перфузија	55
5.4. Магнетна резонанца	56
5.5. Катетерска ангиографија	56
5.6. Остала дијагностика	57
5.7. Технолошки напредак – улога вештачке интелигенције	57
6. РЕПЕРФУЗИОНА ТЕРАПИЈА – ПРИМЕНА СИСТЕМСКЕ ТРОМБОЛИТИЧКЕ ТЕРАПИЈЕ	59
6.1. Интравенска тромболиза алтеплазом у првих 4,5 сата од настанка симптома možданог удара	59
6.2. Интравенска тромболиза алтеплазом у периоду 4,5-9 сати од настанка симптома	60
6.3. Интравенска тромболиза алтеплазом код možданог удара при буђењу (<i>wake-up stroke</i>) и možданог удара непознатог времена почетка	61
6.4. Апсолутне контраиндикације за примену интравенске тромболизе	62
6.5. Интравенска тромболиза у специфичним клиничким ситуацијама (релативне контраиндикације)	63

6.6.	Интравенска тромболиза тенектеплазом.....	71
6.7.	Тенектеплаза у продуженом временском прозору (4,5–24 сата)	73
6.8.	Праћење стања пацијента током и након примене интравенске тромболизе.....	74
7.	РЕПЕРФУЗИОНА ТЕРАПИЈА – МЕХАНИЧКА ТРОМБЕКТОМИЈА.....	76
7.1.	Механичка тромбектомија код оклузије великог крвног суда у предњем сливу у првих 6 сати од настанка симптома	76
7.2.	Механичка тромбектомија код оклузије великог крвног суда у предњем сливу у временском прозору 6 до 24 сата од настанка симптома.....	78
7.3.	Механичка тромбектомија код пацијената са великим инфарктним језгром.....	80
7.4.	Механичка тромбектомија код дисталне оклузије артерија предњег слива.....	82
7.5.	Механичка тромбектомија код оклузије артерија задњег слива.....	83
7.6.	Истовремени стентинг код тандем лезије	88
7.7.	Технике извођења механичке тромбектомије.....	89
7.8.	Праћење пацијента током и након механичке тромбектомије.....	91
7.9.	Компликације механичке тромбектомије.....	92
8.	АНТИТРОМБОТСКА ТЕРАПИЈА КОД АКУТНОГ ИСХЕМИЈСКОГ МОЖДАНОГ УДАРА.....	94
8.1.	Антитромбоцитна терапија.....	94
8.2.	Антикоагулантна терапија	96
8.3.	Терапије без доказане ефикасности у акутном исхемијском možданом удару.....	97
9.	ОПШТЕ МЕРЕ ЛЕЧЕЊА.....	99
9.1.	Дисајни пут, респирација и оксигенација	99
9.2.	Артеријски притисак	99
9.3.	Телесна температура.....	101
9.4.	Гликемија.....	101
9.5.	Гутање.....	102
10.	ТРЕТМАН КОМПЛИКАЦИЈА АКУТНОГ ИСХЕМИЈСКОГ МОЖДАНОГ УДАРА..	104
10.1.	Мождани едем.....	104
10.2.	Превенција тромбозе дубоких вена и плућне тромбоемболије.....	105
10.3.	Еpileпсија након možданог удара.....	107
10.4.	Депресија након možданог удара.....	107
10.5.	Исхрана и нутритивна подршка пацијената након možданог удара	108
10.6.	Превенција инфекција	109
10.7.	Превенција декубиталних рана	110
11.	СЕКУНДАРНА ПРЕВЕНЦИЈА ТОКОМ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ.....	111
11.1.	Основни дијагностички протокол у циљу утврђивања етиологије исхемијског možданог удара	111
11.2.	Оптимизација секундарне превенције možданог удара у акутној фази.....	113
12.	РЕХАБИЛИТАЦИЈА НАКОН МОЖДАНОГ УДАРА	116
12.1.	Рана рехабилитација након možданог удара.....	116
12.2.	Спастицитет након možданог удара	116
12.3.	Палијативна нега након тешког možданог удара	117
13.	СПЕЦИФИЧНОСТИ ТРЕТМАНА АКУТНОГ ИСХЕМИЈСКОГ МОЖДАНОГ УДАРА КОД ДЕЦЕ.....	119
13.1.	Прехоспитално збрињавање акутног исхемијског možданог удара код деце	119
13.2.	Хитна дијагностика možданог удара код деце	119
13.3.	Реперфузиона терапија акутног исхемијског možданог удара код деце.....	120
14.	ЛИТЕРАТУРА	122

НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА

Табела 1. Класификација степена препорука и нивоа доказа

Нивои доказа

I	Докази из најмање једног великог рандомизованог контролисаног испитивања доброг методолошког квалитета (низак потенцијал за пристрасност) или метаанализе добро спроведених рандомизованих испитивања без хетерогености
II	Мала рандомизована испитивања или велика рандомизована испитивања са сумњом на пристрасност (нижи методолошки квалитет) или метаанализе таквих испитивања или испитивања са доказаном хетерогеношћу
III	Проспективне кохортне студије
IV	Ретроспективне кохортне студије и анамнестичке студије
V	Студије без контролне групе, прикази случајева, мишљења стручњака

Степени препорука

A	Снажно се препоручују Јаки докази о ефикасности са значајном клиничком користи
B	Генерално се препоручују Јаки или умерени докази о ефикасности али са ограниченом клиничком користи
B	Необавезно Недовољни докази о ефикасности или користи који немају предност у односу на ризик или недостатке (нежељени догађаји, трошкови, итд)
Г	Генерално се не препоручују Умерени докази против ефикасности или за нежељени исход
Д	Никад се не препоручују Јаки докази против ефикасности или за нежељени исход

СПИСАК СКРАЋЕНИЦА

АИМУ	Акутни исхемијски мождани удар
АП	Артеријски притисак
АФ	Атријална фибрилација
ВИ	Вештачка интелигенција
ВКА	Антагонисти витамина К
ВТЕ	Венски тромбоемболизам
ДАПТ	Двојна антитромбоцитна терапија
ДОАК	Директни орални антикоагуланси
ДСА	Дигитална суптракциона ангиографија
ЕКГ	Електрокардиограм
ИВТ	Интравенска тромболиза
ИКП	Интракранијални притисак
ИМУ	Исхемијски мождани удар
ИП	Индекс поверења
ИПК	Интермитентна пнеуматска компресија
ИЦХ	Интрацеребрална хеморагија
ЛИНЛ	Јединица интензивног неуролошког лечења
ЈМУ	Јединица за мождани удар
КЕА	Каротидна ендартеректомија
ККС	Комплетна крвна слика
КТ	Компјутеризована томографија
КТА	Компјутеризована томографска ангиографија
КТП	Компјутеризована томографска перфузија
МР	Магнетна резонанца
МРА	Магнетно резонантна ангиографија
МТ	Механичка тромбектомија
МУ	Мождани удар
НЈМУ	Напредна јединица за мождани удар
НКТ	Нативна компјутеризована томографија
НККТ	Неконтрастна компјутеризована томографија
НМХ	Нискомолекуларни хепарин
НФХ	Нефракционисани хепарин
ОВКС	Оклузија великог крвног суда
ОР	Однос ризика
ОШ	Однос шанси
ПЕГ	Перкутана ендоскопска гастростома
ПЈМУ	Примарна јединица за мождани удар
ПТ	Протромбинско време
ПТЕ	Плућна тромбоемболија
ПФО	перзистентни форамен овале
ПХ	Паренхимски хематом
РКС	Рандомизована клиничка студија
ртПА	Рекомбинантни ткивни активатор плазминогена

РЦМУ	Референтни центар за мождани удар
САХ	Субарахноидална хеморагија
СДИ	Социодемографски индекс
СИЦХ	Симптоматска интрацеребрална хеморагија
ТДВ	Тромбоза дубоких вена
ТИА	Транзиторни исхемијски атак
ТИЦИ	Тромболиза у церебралном инфаркту
ТНК	Тенектеплаза
ТТ	Телесна температура
ФР	Фактор ризика
ХМП	Хитна медицинска помоћ
ХТ	Хеморагијска трансформација
ЦБВ	Церебрални волумен крви
ЦБП	Церебрални проток крви
ЦВБ	Цереброваскуларне болести
ЦМК	Церебрална микрокрвављења
АСИ	<i>A. carotis interna</i> Унутрашња каротидна артерија
АСМ	<i>A. cerebri media</i> Средња мождана артерија
АСР	<i>A. cerebri posterior</i> Задња мождана артерија
АНА/АSА	<i>American Heart Association/American Stroke Association</i> Америчко удружење за срчани и мождани удар
аРТТ	<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> Активирано парцијално тромбопластинско време
ASPECTS	<i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i> Метод ране оцене тежине можданог удара развијен у Алберти (Канада)
BAO	<i>Basilar Artery Occlusion</i> Оклузија базиларне артерије
BMI	<i>Body Mass Index</i> Индекс телесне масе
BMT	<i>Best Medical Treatment</i> Најоптималнија медикаментозна терапија
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Years</i> Године здравог живота изгубљене због превремене смрти или онеспособљености
DIDO	<i>Door-In-Door-Out</i> Време приликом транспорта пацијента у установу за МТ
DNT	<i>Door-To-Needle Time</i> Време од уласка у установу до започињања терапије
DWI	<i>Diffusion-Weighted Imaging</i> Дифузно пондерисане слике
ESO	<i>European Stroke Organization</i> Европско удружење за мождани удар
FAST-ED	<i>Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination</i> Прехоспитална тријажна скала тежине можданог удара

GBD	<i>Global Burden of Disease</i> Глобално оптерећење болешћу
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i> Глазгов кома скор
LAMS	Лосанђелеска скала моторике
MeBO	<i>Medium Artery Occlusion</i> Оклузија средњих судова
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> Скала тежине možданог удара Националних института за здравље
OTT	<i>Onset-To-Treatment Time</i> Време које протекне од настанка симптома до примене терапије
pc-ASPECTS	<i>Posterior Circulation Alberta Stroke Program Early CT Score</i> Измењена верзија скале ASPECTS код које се за оцењивање користи и критеријум постериорне циркулације
RACE	<i>Rapid Arterial oCclusion Evaluation</i> Брза процена оклузије велике артерије

ЗБИРНИ ПРЕГЛЕД ПРЕПОРУКА

Препорука	Ниво дока-за	Степен препоруке
Значај опште информисаности о можданом удару		
Потребно је спровођење континуираних јавноздравствених едукативних кампања усмерених на повећање знања о факторима ризика, симптомима можданог удара и важности хитне медицинске интервенције.	II	A
Прехоспитални третман акутног исхемијског можданог удара		
Сви позиви који указују на симптоме МУ морају се третирати као ургентни са највишим приоритетом.	III	B
Екипе ХМП треба да спроводе брзу, структурисану неуролошку процену коришћењем валидираних скала које се могу применити у кратком временском року.	I	A
Пацијенти са позитивним скринингом треба да буду транспортовани у најближу установу која пружа ИВТ.	III	A
Развој алгоритама за прехоспиталну идентификацију ОВКС је препоручен, иако ниједна скала нема високу тачност.	III	B
Прехоспитално снижавање крвног притиска се не препоручује осим ако је притисак $\geq 220/120\text{mmHg}$.	II	D
Третман хипогликемије ($<3,3\text{mmol/l}$) мора бити спроведен прехоспитално.	III	A
Рутинска примена кисеоника се не препоручује; O_2 се даје само ако је $\text{SatO}_2 < 95\%$.	III	A
Телесна температура $>38^\circ\text{C}$ треба да се третира парацетамолом.	III	A
Прехоспитална примена инсулина код хипергликемије се не препоручује.	III	B
Препоручује се благовремена најава ЈМУ од стране тима ХМП.	III	A
Јединице за мождани удар		
Пацијенте са АИМУ, кад год је то могуће, треба збрињавати у специјализованој ЈМУ.	I	A
ЈМУ треба да обезбеди мултидисциплинарни тим обучен за збрињавање МУ (неуролог, медицинске сестре, физиотерапеут, логопед, радни терапеут).	II	A
У ЈМУ треба примењивати стандардизоване протоколе за мониторинг виталних функција, процену неуролошког статуса помоћу скале NIHSS и превенцију раних компликација.	I	B
Треба примењивати протоколе за контролу крвног притиска, гликемије, температуре и оксигенације, у складу са актуелним водичима.	I	B
У одсуству контраиндикација, рану мобилизацију и рану рехабилитацију треба започети што је раније могуће.	I	A
Пре отпуста је потребно започети план секундарне превенције.	I	B
Особље ЈМУ треба да буде укључено у стално стручно усавршавање и интерне програме унапређења квалитета.	II	B
Препоручује се да ЈМУ учествује у локалним/националним регистрима МУ ради праћења исхода и побољшања квалитета.	I	B
ПЈМУ и НЈМУ морају обезбедити КТ мозга 24/7, са циљем да снимање и интерпретација буду завршени у року од ≤ 45 минута од пријема.	I	A

ПЈМУ треба да обезбеди организован тим за МУ и стандардизоване протоколе за тријажу, неуролошку процену, а НЈМУ и примену ИВТ.	III	A
НЈМУ треба да тежи постизању ДНТ < 60 минута за ИВТ, уз праћење и редовно извештавање ових параметара.	I	A
ПЈМУ и НЈМУ морају имати доступну лабораторију, ЕКГ и КТ са ангиографијом ради безбедне примене реперфузионе терапије.	III	A
ПЈМУ и НЈМУ треба да имају јасан интерни алгоритам за препознавање сумње на ОВКС и активирање процедура за хитан трансфер у РЦМУ.	III	B
ПЈМУ треба да потпише званичне споразуме о трансферу са НЈМУ или РЦМУ, укључујући дефинисане временске циљеве за DIDO.	III	A
ПЈМУ и НЈМУ треба непрекидно да прате показатеље квалитета (ДНТ, стопа ИВТ, исходи) и спроводи интерне ревизије и корективне мере.	II	A
Препоручује се да ПЈМУ и НЈМУ буду сертифициране или званично признате као центри за мождани удар у складу са националним критеријумима.	II	B
Референтни центар за мождани удар		
РЦМУ мора обезбедити МТ са обученим тимом за ендоваскуларне интервенције доступним 24/7.	I	A
РЦМУ мора обезбедити неурохирургију за хитне захвате доступну 24/7.	II	A
РЦМУ мора поседовати напредну неуролошку/интензивну јединицу (ЈИНЈ) са могућношћу збрињавања најтежих случајева.	II	A
РЦМУ мора обезбедити КТ, КТА, КТП и по могућности МР доступне 24/7 са стандардизованим протоколима за селекцију болесника за реперфузиону терапију.	II	A
РЦМУ треба да обезбеди ангиосалу и анестезиолошки тим доступне 24/7 за извођење хитних ендоваскуларних процедура.	II	A
РЦМУ преузима улогу референтног центра за пријем пацијената из ПЈМУ и НЈМУ и координацију комплексног збрињавања.	II	A
РЦМУ треба да учествује у националним и међународним регистрима и клиничким студијама ради унапређења квалитета и иновација.	III	A
Телемедицина		
Имплементирати систем <i>Telestroke</i> у регионалној мрежи ради повећања доступности експертизе у ПЈМУ и удаљеним установама.	I	A
Треба користити телемедицину за даљинску процену неуролошког статуса и неурорадиолошких снимака у реалном времену.	III	A
Систем <i>Telestroke</i> се препоручује за доношење одлуке о примени ИВТ у установама које немају неуролога доступног 24/7.	II	B
Мреже <i>Telestroke</i> могу се користити за тријажу пацијената са АИМУ који су потенцијални кандидати за трансфер и МТ.	III	B
Неопходно је успоставити стандардизоване, писмене протоколе за рад телемедицинског система и његову интеграцију у радне токове болница.	V	A
Потребно је планирати и финансијски подржати мрежу на нивоу државе/региона, укључујући кроз одржавање регистра, телемедицину и стално усавршавање.	IV	B
Дијагностички протокол у акутном исхемијском можданом удару		
Нативни КТ мозга треба урадити у року ≤ 20 минута од доласка пацијента ради брзог искључивања ИЦХ.	II	A

КТА треба спровести одмах након НКТ код пацијената са сумњом на ОВКС, односно кандидата за МТ.	II	A
НКТ и КТА не треба одлагати због одређивања нивоа креатинина у серуму.	II	B
КТП или МР перфузију треба користити код пацијената у продуженом временском прозору (6–24 сата) ради одређивања односа језгра и пенумбре.	I	B
Код пацијената са непознатим временом настанка симптома (тзв. <i>wake-up stroke</i>), МР са неслагањем DWI/FLAIR може се користити за селекцију за ИВТ.	II	B
Свим пацијентима са АИМУ треба урадити ЕКГ одмах по пријему, али без одлагања примене ИВТ.	II	B
Свим пацијентима са сумњом на МУ треба одмах проверити ниво гликемије, пошто хипогликемија може имитирати МУ.	II	A
Свим пацијентима са сумњом на МУ треба проверити коагулациони статус (ИНР, аРТТ) и број тромбоцита, што не треба да одлаже примену ИВТ, осим код пацијената са познатом коагулопатијом или употребом антикоагулантне терапије.	II	B
Дијагностички процес мора бити организован тако да се неуролошка процена, лабораторијска обрада и припрема за реперфузионе терапије обављају паралелно, а не секвенцијално.	II	B
Интравенска тромболиза алтеплазом у првих 4,5 сата од настанка симптома možданог удара		
Примена алтеплазе у дози од 0,9mg/kg унутар 4,5 сата значајно побољшава функционални исход и представља стандардну реперфузиону терапију за АИМУ, иако повећава ризик од СИЦХ.	I	A
ИВТ се препоручује код свих пацијената који испуњавају критеријуме за лечење, независно од подтипа ИМУ, иако терапијски ефекат може варира-ти, нарочито код ОВКС.	II	B
Лечење ИВТ треба започети што је пре могуће након доласка пацијента, без непотребног одлагања због додатних дијагностичких процедура које нису неопходне за доношење терапијске одлуке.	II	A
Интравенска тромболиза алтеплазом у периоду од 4,5 до 9 сати од настанка симптома		
Алтеплаза се може применити у прозору од 4,5 до 9 сати само код пацијената селектованих перфузионо–анатомским неслагањем (језгро $\leq 70\text{ml}$, пенумбра $>10\text{ml}$, однос $>1,2$).	II	B
Примена алтеплазе након 4,5 сата без перфузионе селекције (само на основу НКТ) не показује јасну корист и не препоручује се.	III	B
Код перфузионо селектованих пацијената, примена алтеплазе значајно повећава вероватноћу одличног функционалног исхода, уз вишу учесталост СИЦХ.	II	B
У продуженом временском прозору (од 4,5 до 9 сати), код пацијената који су кандидати за МТ нема довољно доказа да рутинска примена ИВТ додатно побољшава исход у односу на саму МТ.	III	B
Интравенска тромболиза алтеплазом код možданог удара при буђењу (<i>wake-up stroke</i>) и možданог удара непознатог времена почетка		
За одабир пацијената са možданим ударом при буђењу и непознатим временом почетка симптома АИМУ за примену ИВТ може се користити и МР селекција помоћу неслагања између DWI и FLAIR.	II	B

Примена алтеплазе може побољшати функционални исход код пацијената са непознатим временом почетка симптома ИМУ селектованих на основу неслагања између DWI и FLAIR или КТП.	II	Б
Критеријуми неслагања КТП (језгро $\leq 70\text{ml}$, пенумбра $>10\text{ml}$, однос $>1,2$) могу се користити за селекцију пацијената за ИВТ у року од 4,5 до 9 сати, као и код непознатог времена почетка симптома.	II	Б
Интравенска тромболиза у специфичним клиничким ситуацијама		
Старост ≥ 80 година није разлог да се ИВТ ускрати ако су остали критеријуми испуњени.	II	А
ИВТ се може применити код пацијената са претходним функционалним инвалидитетом (нпр. $mRS \geq 3$) уз индивидуалну процену (циљ је спречити додатно погоршање функције).	II	В
Код постојања хроничних церебралних промена (атрофија, стари инфаркти, изражена леукоарајоза) повећан је ризик од СИЦХ, али релативна корист ИВТ је очувана.	II	Б
Код већег оптерећења леукоарајозом (оцена 2 или 3 на Фазекашовој (Fazekas) скали) већи је ризик од СИЦХ и лошијег исхода, али је ИВТ и даље препоручљива код малог до умереног оптерећења.	II	Б
Уколико постоје церебрална микрокрвављења али ≤ 10 , ИВТ је прихватљива; корист обично превазилази ризик.	II	Б
Уколико постоје церебрална микрокрвављења али >10 , ризик СИЦХ и смртог исхода је знатно повишен; ИВТ углавном избежавати, размотрити само изузетно.	III	Г
Код благог možданог удара (оцена NIHSS ≤ 4) са онеспособљујућим симптомима (афазиа, хемипареа руке, хемианопсија и слично), ИВТ је индикована у стандардном временском прозору.	II	Б
Код благог али неонеспособљујућег дефицита ИВТ се не препоручује, с обзиром да није доказана њена супериорност у односу на примену двојне антиагрегационе терапије.	II	В
Код брзог клиничког побољшања, не чекати потпуни опоравак – ако дефицит остаје онеспособљавајући унутар 4,5 сата, дати ИВТ.	II	Б
Код тешког неуролошког дефицита (оцена NIHSS >25) и/или екстензивних раних КТ промена (оцена ASPECTS <7 , $>1/3$ ACM) ризик од фаталног ИЦХ је већи, али је већа и потенцијална корист од ИВТ; ИВТ се може применити уз индивидуалну процену (посебно ако МТ није одмах доступна).	III	Б
Уколико постоји претходни ИМУ (у последња три месеца); ИВТ се може размотрити код пажљиво одабраних пацијената (мали претходни инфаркт, добар опоравак, већи временски размак).	II	Б
Код претходне ИЦХ (удаљена, мала, уз отклоњен узрок) може се размотрити ИВТ у центрима са искуством, уз неурорадиолошку процену; није аутоматска забрана.	III	Б
Код претходне употребе антитромбоцитне терапије постоји благо повишен ризик од СИЦХ, али то није разлог да се ускрати ИВТ.	III	А
Код употребе витамин К антагониста ИВТ је дозвољена уколико је ИНР $< 1,7$; ризик СИЦХ није значајно већи него код болесника без ВКА.	II	А
Код употребе ДОАК, ИВТ се може применити уколико је прошло више од 48 сати од последње дозе лека.	III	А

Код употребе ДОАК, ИВТ се може применити уколико специфични тестови покажу низак/одсутан ефекат или пацијент прими идаруцизумаб (код употребе дабигатрана).	III	A
ИВТ се може започети пре добијања налаза броја тромбоцита у крви, уколико нема клиничких знакова хематолошке болести; прекида се ако се докаже да је број тромбоцита $<100 \times 10^9/L$.	II	B
Код недавне велике операције (некомпресибило место), примена ИВТ је ситуација високог ризика; одлуку треба доносити индивидуално (врста операције, хемостаза, локални ризик).	III	G
Неруптурирана интракранијална анеуризма се не сматра контраиндикацијом; ИВТ се може применити код малих стабилних анеуризми.	III	B
Епилептични напад на почетку није контраиндикација ако постоји сумња на АИМУ; ИВТ је дозвољена.	III	B
Код сумње на дисекцију цервикалних артерија ИВТ се сматра безбедном; болеснике треба лечити према стандардним критеријумима.	III	B
Код сумње на дисекцију интракранијалних артерија може се размотрити ИВТ након искључења САХ ако би одлагање реперфузије било штетно.	III	B
Код недавног великог инфаркта миокарда са СТ елевацијом (посебно предњи зид, последњих седам дана) постоји висок ризик руптуре миокарда и тампонаде; ИВТ углавном избегавати и преферирати МТ када је могуће.	III	G
Код инфаркта миокарда са СТ елевацијом старијег од седам дана, или инфаркта миокарда без СТ елевације у последња три месеца ИВТ се може размотрити индивидуално, у зависности од величине инфаркта и налаза ехокардиографије.	III	B
ИВТ се може размотрити код трудница у одабраним случајевима, уз мултидисциплинарну процену у ЦМУ.	III	B
ИВТ се може применити ≥ 10 дана након порођаја; за <10 дана одлуку донети индивидуално, са великим опрезом.	III	B
Менструално крварење није контраиндикација; очекивати могуће појачање крварења и пратити ниво хемоглобина.	III	B
Структурни гастроинтестинални малигнитет или недавно гастроинтестинално крварење (>21 дан, <3 месеца) представљају високо ризичне клиничке ситуације; одлуку донети индивидуално (локализација тумора, стабилност, хемоглобин).	III	B
Интравенска тромболиза теноктеплазом (У тренутку израде водича теноктеплаза још увек није доступна у Србији за свакодневну клиничку праксу у лечењу АИМУ)		
Теноктеплаза, у дози од $0,25\text{mg/kg}$, није инфериорна у односу на алтеплазу у погледу одличног функционалног исхода (mRS 0–1) и стопа сИЦХ унутар првих 4,5 сата од настанка симптома АИМУ.	I	A
Теноктеплаза, у дози од $0,25\text{mg/kg}$, представља безбедну и ефикасну алтернативу алтеплази у дози од $0,9\text{mg/kg}$ код пацијената са АИМУ унутар 4,5 сата од почетка симптома.	I	A
У центрима са искуством и одговарајућом логистичком подршком може се фаворизовати теноктеплаза у дози од $0,25\text{mg/kg}$ у односу на алтеплазу као стандардни тромболитик, уз исти индикациони алгоритам.	II	B

Једнократни интравенозни болус теноктеплазе има значајну логистичку предност (једноставнија примена, могућност прехоспиталне примене, краће заузеће особља) без компромиса у ефикасности и безбедности у односу на алтеплазу.	II	B
Код пацијената са ОВКС који су кандидати за МТ препоручује се дати предност теноктеплази.	II	A
Доза теноктеплазе од 0,40mg/kg се не препоручује код АИМУ јер је повезана са већим ризиком од настанка сИЦХ и смртог исхода.	II	D
Теноктеплаза у дози од 0,25mg/kg може се размотрити као реперфузиона опција код пажљиво одабраних пацијената са АИМУ у временском прозору од 4,5 до 24 сата код којих КТ/МР перфузија потврђује неподударност језгра и пенумбре (језгро <70ml, неслагање >1,2).	I	B
Примена теноктеплазе у временском прозору од 4,5 до 24 сата може се размотрити код пацијената који нису кандидати за МТ.	II	B
Код пацијената код којих је МТ доступна, додатна корист од рутинске примене теноктеплазе у продуженом временском прозору није јасно доказана.	II	G
Мониторинг пацијента током и након примене интравенске тромболизе		
Пацијенти који примају ИВТ (алтеплазу или ТНК) треба да буду збринуте у ЈМУ или ОИЛ ради непрекидног праћења виталних функција и неуролошког статуса.	III	A
Током прва 2 сата након почетка ИВТ препоручују се мерење АП и неуролошка процена (NIHSS) на сваких 15 минута.	III	A
Током наредних 6 сати препоручују се мерење АП и процена NIHSS на сваких 30 минута; до 24 сата након ИВТ на сваких 60 минута.	III	B
Артеријски притисак треба одржавати <180/105mmHg, најмање у првих 24 сата након ИВТ; у случају виших вредности одмах започети антихипертензивну терапију и појачати праћење; интензивно снижавање систолног АП <140mmHg после ИВТ није препоручено.	II	A
Инвазивне процедуре (назогастрична сонда, уринарни катетер, артеријски/венoзни приступи) треба избегавати током првих 24 сата, осим ако нису од животног значаја.	III	B
Контролни КТ или МР главе се препоручује 24 сата након ИВТ или раније у случају клиничког погоршања.	III	A
Рутинска примена антитромбоцитне терапије у првих 24 сата након ИВТ одлаже се због неизвесности потенцијалних ризика; она се може размотрити селективно само код стања са великим очекиваним користима.	II	B
У случају сумње на сИЦХ током или након ИВТ, инфузију треба одмах прекинути, хитно урадити КТ и започети корекцију хемостазе (криопреципитат, транексаминска киселина).	III	A
Код појаве оролингвалног ангиоедема треба обезбедити дисајне путеве, прекинути ИВТ, обуставити инхибиторе АЦЕ и применити хитну терапију (кортикостероид, антихистаминик ± епинефрин).	III	A
Механичка тромбектомија код оклузије великог крвног суда у предњем сливу у првих шест сати од настанка симптома		
МТ се препоручује код одраслих пацијената са АИМУ због ОВКС у предњем сливу (АСИ или сегмент М1 АСМ) у првих шест сати, уз испуњене клиничке и имиџинг критеријуме.	I	A

Препоручени клинички критеријуми укључују преморбидан mRS 0–1, оцену NIHSS ≥ 6 и познат почетак симптома ≤ 6 сати.	I	A
Препоручени имицинг критеријуми обухватају доказану ОБКС (ACI/ACM M1) и очуван паренхим — оцена ASPECTS ≥ 6 на НКТ.	I	A
Комбинација ИВТ + МТ препоручује се када ИВТ није контраиндикована и када не одлаже извођење МТ.	I	A
МТ се препоручује и код пацијената са контраиндикацијама за ИВТ као самостални облик реперфузионе терапије.	II	B
Код пацијената који не испуњавају све стандардне критеријуме (као што су mRS >1 , оцена NIHSS <6 или оцена ASPECTS <6), МТ се може размотрити у одабраним случајевима уз индивидуалну процену.	II	B
Лечење применом МТ треба започети без одлагања, уз оптимизацију организације рада у циљу скраћења времена од пријема пацијента до пункције артерије.	II	A
Механичка тромбектомија код оклузије великог крвног суда у предњем сливу у временском прозору шест до 24 сата од настанка симптома		
Код пацијената са ОБКС у предњем сливу (ACI/ACM M1) који на прегледу показују симптоме од 6 до 16 сати након последњег виђења без симптома, препоручује се МТ ако испуњавају критеријуме студије DEFUSE-3 (језгро $<70\text{ml}$, пенумбра $\geq 15\text{ml}$, неслагање $\geq 1,8$).	I	A
Код пацијената са ОБКС у предњем сливу 16–24 сата након последњег виђења без симптома препоручује се МТ уколико испуњавају критеријуме клиничко–радиолошког неслагања из студије DAWN: - старији ≥ 80 год – оцена NIHSS ≥ 10 и језгро $<21\text{ml}$; - млађи <80 год – оцена NIHSS ≥ 10 и језгро $<31\text{ml}$; - млађи <80 год – оцена NIHSS ≥ 20 и језгро 31–51ml).	I	A
Употреба напредног имицинга (КТП или MP DWI/FLAIR) ради процене волумена језгра и пенумбре препоручује се пре МТ у продуженом прозору (од шест до 24 сата).	I	A
Селекција пацијената у продуженом прозору може се заснивати и на очуваном паренхиму (мало језгро, нпр. оцена ASPECTS ≥ 6), добрим колатералама и добром преморбидном функционалном статусу (mRS 0–1).	II	B
Брза организација дијагностике и извођења МТ у продуженом прозору (од шест до 24 сата) једнако је важна као и у раном прозору.	III	A
Механичка тромбектомија код пацијената са великим инфарктним језгром		
Код пацијената са АИМУ услед ОБКС у предњем сливу (ACI или ACM M1), који на прегледу показују симптоме унутар шест сати од почетка симптома, са оценом NIHSS ≥ 6 , преморбидним mRS 0–1 и оценом ASPECTS од 3 до 5, препоручује се третман МТ.	I	A
Код пацијената са АИМУ услед ОБКС у предњем сливу (ACI или ACM M1), млађих од 80 година, који на прегледу показују симптоме у интервалу од шест до 24 сата од почетка симптома, са оценом ASPECTS од 3 до 5, и оценом NIHSS ≥ 6 , преморбидним mRS 0–1, у одсуству значајног мас-ефекта на имицингу, препоручује се МТ ради побољшања функционалног исхода и смањења морталитета.	I	A

Код одабраних пацијената са АИМУ услед ОБКС у предњем сливу (АСИ или АСМ М1), са оценом ASPECTS од 0 до 2, који на прегледу показују симптоме унутар шест сати од почетка симптома, МТ може бити разумна опција у циљу побољшања функционалног исхода и смањења морталитета, уколико су пацијенти млађи од 80 година, имају оцену NIHSS ≥ 6 и преморбидни mRS 0–1 као и одсуство значајног мас-ефекта на имицингу.	II	Б
Код пацијената са АИМУ услед ОБКС у предњем сливу (АСИ или АСМ М1) са оценом ASPECTS < 6 , примена напредног неуроимицинга (КТП или МР) може бити корисна за избор пацијената за МТ.	II	В
МТ се не препоручује код пацијената са опсежним инфарктом праћеним израженим мас-ефектом или без одрживог можданог ткива.	III	В
Механичка тромбектомија код дисталне оклузије артерија предњег слива		
На препоручује се рутинска примена МТ код изолованих оклузија средњих и дисталних крвних судова, укључујући сегмент М2 АСМ и АСА.	I	В
Код пацијената са оклузијом доминантне гране М2 (која захвата $\geq 50\%$ територије АСМ), који на прегледу показују симптоме унутар 6 сати од почетка симптома, са оценом NIHSS ≥ 6 , оценом ASPECTS ≥ 6 и преморбидним mRS 0–1, МТ се може размотрити у циљу побољшања функционалног исхода, уз напомену да је корист неизвесна.	II	Б
Механичка тромбектомија код оклузије артерија задњег слива		
Код пацијената са АИМУ услед ВАО који на прегледу показују симптоме ≤ 6 сати од последњег виђења без симптома, са оценом NIHSS ≥ 10 и без опсежних исхемијских промена (оцена rs-ASPECTS ≥ 6), препоручује се МТ уз БМТ.	I	А
Када нема контраиндикација, брицинг терапија (ИВТ + МТ) се разматра као преферирани приступ у првих 4,5 сата.	II	Б
Код пацијената са АИМУ услед ВАО који на прегледу показују симптоме од шест до 24 сата од последњег виђења без симптома, са оценом NIHSS ≥ 10 и без опсежних исхемијских промена (оцена rs-ASPECTS ≥ 6), потребно је размотрити примену МТ уз стандардну терапију.	II	Б
МТ се не препоручује рутински код пацијената са NIHSS < 10 без тешког дефицита.	II	В
Код пацијената са оценом rs-ASPECTS од 0 до 6 (опсежне билатералне или лезије можданог стабла) не препоручује се МТ, осим у изузетним случајевима уз индивидуалну процену.	II	В
Перфузионе и анализе колатералне циркулације не треба користити за селекцију кандидата за МТ код ВАО.	III	В
Код пацијената са ВАО лечених применом МТ без претходне ИВТ, код којих је МТ неуспешна или постоји претећа реоклузија, може се размотрити додатак инхибитора ГП IIb/IIIa (најчешће тирофибан) током МТ или у првих 24 сата после интервенције.	III	Б
Код пацијената са АИМУ услед оклузије сегмента П1 АЦП са тешким неуролошким дефицитом (посебно хемианопсија + неуролошки дефицит, поремећај свести, моторни дефицит), МТ се може размотрити у оквиру мултидисциплинарне процене.	III	Б
МТ се не препоручује рутински код изоловане хомонимне хемианопсије без других тешких дефицита, већ се преферира ИВТ, ако је индикована.	III	Г

Истовремени стентинг код тандем лезије		
МТ је разумна терапијска опција код пацијената са АИМУ и тандем лезијом (екстракранијална АСИ + интракранијална ОВКС).	II	Б
Могу се користити како антероградни тако и ретроградни приступ, јер се ниједна од ове две стратегије није показала супериорном; избор зависи од анатомских и техничких фактора и циља брзе реперфузије.	II	Б
Акутно стентирање екстракранијалне АСИ може се размотрити код одабраних пацијената када је то потребно за обезбеђивање приступа или се процењује повољан однос користи и ризика акутне антиагрегационе терапије.	II	Б
Балон ангиопластика без стента може се размотрити код пацијената са повећаним ризиком од крварења или када је потребно одложити антиагрегациону терапију.	III	Б
Примена акутне антиагрегационе терапије након стентирања може бити разумна, уз индивидуалну процену ризика од крварења.	II	Б
Технике извођења механичке тромбектомије		
Механичка тромбектомија коришћењем уређаја „стент-ритривер”, као и применом аспирационих техника или комбинације ових метода препоручује се ради постизања брзе и адекватне реперфузије код пацијената са ОВКС.	I	А
Реперфузија степена мТИЦИ 2б/2ц/3 треба да се постигне што је раније могуће у оквиру терапијског прозора ради максималне функционалне користи.	I	А
Иницијалну технику (стент-ритривер, аспирација или комбиновани приступ) треба бирати према појединачном пацијенту, јер ниједна од ових стратегија није показала јасну супериорност над другима у рандомизованим студијама.	I	А
Директна аспирација може да се користи као иницијална техника, уз могућност преласка на алтернативни приступ у случају неуспеха.	II	Б
Техника стент-ритривер може бити погодна код одређених анатомских и тромботских карактеристика (као што су организовани тромби или атеросклеротска подлога).	II	Б
Комбиноване технике (као што је стент-ритривер уз аспирацију) могу се користити ради повећања вероватноће успешне реперфузије, посебно код великог тромба или неповољне анатомије.	II	Б
У случају неуспеха иницијалне стратегије, прелазак на алтернативну или комбиновану технику је разуман како би се повећала вероватноћа реперфузије.	II	Б
Спасоносне технике (интракранијална ангиопластика или стентирање) након неуспешне МТ могу се размотрити, али је њихова корист неизвесна.	II	В
Код пацијената код којих је постигнута потпуна или скоро потпуна реперфузија (мТИЦИ 2б/2ц/3), примена адјунктивне интраартеријске тромболизе (урокиназа, алтеплаза или тенектеплаза) може се размотрити у циљу побољшања микроваскуларне реперфузије и функционалног исхода.	II	В
Рутинска примена инхибитора гликопротеина IIб/IIIа (као што је тирофибан) пре извођења МТ се не препоручује, јер не побољшава функционални исход.	III	Г

Праћење пацијента и компликације након механичке тромбектомије		
Пацијенти након МТ треба да буду смештени у ЈМУ/ЛИНЛ, уз стално неуролошко и хемодинамско праћење током прва 24 сата.	V	A
Неуролошке процене (NIHSS, ниво свести, пупиларне реакције) треба спроводити учестало током првих неколико сати, ради раног откривања погоршања, као и након ИВТ.	V	B
Не препоручује се интензивно снижавање систолног притиска (<140mmHg) у прва 72 сата након успешне реперфузије (ТИЦИ 2б–3), због његове доказане штетности.	I	D
Након успешне реперфузије, препоручује се избегавање како хипертензије тако и хипотензије, уз индивидуализовану контролу крвног притиска.	II	A
Уколико потпуна реперфузија није постигнута, треба избегавати агресивно снижавање АП; одржавање виших вредности систолног притиска (нпр. до ~180mmHg) може бити разумно ради подршке колатералном протоку, уз индивидуалну процену (едем, срчана инсуфицијенција, дисекција, аортна патологија итд).	II	B
Контролни КТ/МР препоручује се око 24 сата након МТ или раније у случају клиничког погоршања ради искључивања хеморагијске трансформације.	II	A
Антитромбоцитна и антикоагулантна терапија треба да се одложи до потврде одсуства ИЦХ на контролном прегледу путем КТ/МР.	II	B
У случају сумње на сИЦХ (погоршање стања, главобоља, хипертензија), потребно је хитно урадити КТ, консултовати неурохирурга и применити мере корекције хемостазе.	V	A
Компликације приступа (хематом, псеудоанеуризма, ретроперитонеално крварење) треба превенирати ултразвучно вођеном пункцијом и адекватном хемостазом; код сумње на компликацију препоручује се хитан КТ карлице са КТА.	III	B
Ризик од контрастне нефропатије смањује се адекватном хидратацијом и коришћењем минималне потребне количине контраста.	II	B
Антитромботска терапија у акутном исхемијском можданом удару		
У првих 24–48 сати код пацијената са АИМУ који нису примили ИВТ треба започети терапију ацетилсалицилном киселином.	I	A
Након ИВТ, аспирин и друга антитромбоцитна терапија треба да се одложи до контролног КТ/МР (након 24 сата) који искључује ИЦХ.	II	A
Аспирин 100–300mg дневно је препоручена почетна доза у акутној фази, укључујући и ректалну или НГ примену код пацијената који не могу гутати.	II	A
Аспирин не треба користити као замену за реперфузиону терапију код пацијената који су кандидати за ИВТ/МТ.	III	B
Рано увођење антитромбоцитне терапије (<24 сата) након ИВТ/МТ може се размотрити само у изузетним ситуацијама, уз индивидуалну процену и након искључења ИЦХ.	III	B
Клопидогрел или тикагрелор могу бити разумне алтернативе код пацијената са контраиндикацијом за аспирин.	II	B
Тикагрелор се не препоручује као прва линија антитромбоцитне терапије у АИМУ.	II	B

Краткотрајна ДАПТ (клопидогрел + аспирин) препоручује се код благих АИМУ (NIHSS ≤ 3) и високоризичних ТИА (АБЦД ₂ ≥ 4), започета у првих 24 сата и у трајању 21–30 дана.	I	A
Продужавање ДАПТ на више од 30 дана не препоручује се због повећаног ризика од крварења.	I	Г
ДАПТ са тикагрелором + аспирином може се размотрити код благих или умерених АИМУ (NIHSS ≤ 5) и високоризичног ТИА (оцена ABCD ₂ > 6), започета у првих 24 сата, уз опрез због повећаног ризика од великог крварења.	II	Б
ДАПТ започета 24–72 сата од настанка АИМУ може бити разумна код селектованих пацијената са атеросклеротском етиологијом, уз пажљиву процену ризика и користи.	II	Б
Рутинска примена антикоагулантне терапије у првих 48 сати након АИМУ се не препоручује јер не побољшава функционални исход нити смањује ризик раног погоршања.	I	Г
Код пажљиво одабраних пацијената са АИМУ и АФ (као што су блажи дефицит, мали инфаркт) рана примена ДОАК може бити разумна у односу на одложени приступ, уз низак ризик од компликација.	II	Б
Код пацијената са ХТ, започињање или наставак антикоагулантне терапије треба индивидуализовати у зависности од клиничког контекста и ризика.	II	Б
Код пацијената са АИМУ и ипсилатералном високостепеном стенозом АСИ или интралуминалним тромбом корист од краткотрајне антикоагулације није доказана и не може се препоручити.	III	Г
Хемодилуција, албумин, фармаколошка вазодилатација, екстерна контра-пулсација и остале неуропротективне терапије немају доказану ефикасност у побољшању исхода и не треба их користити рутински.	I	В
Опште мере лечења пацијента са акутним исхемијским можданим ударом		
Процена и збрињавање дисајних путева, вентилације и циркулације је приоритет.	III	A
Размотрити ендотрахеалну интубацију код болесника са ГКС ≤ 8 или оних код којих није могуће заштитити дисајни пут.	II	A
Суплементални кисеоник применити само када је SatO ₂ $< 95\%$.	II	A
Одржавати циљну сатурацију на нивоу од 94% до 96% (или од 88% до 92% код ризика од хиперкапније).	II	A
Хипербарична оксигенација није препоручена код АИМУ, осим код церебралне ваздушне емболије.	II	В
У прехоспиталној фази, код сумње на мождани удар не препоручује се рутинско снижавање артеријског притиска.	III	Б
Код АИМУ без реперфузионе терапије и АП $\leq 220/120\text{mmHg}$ не препоручује се рутинско снижавање АП током првих 24 сата.	II	Б
Код АИМУ без реперфузионе терапије и АП $> 220/120\text{mmHg}$ може се размотрити постепено снижење АП ($\leq 15\%$) у прва 24 сата.	III	Б
Пре ИВТ артеријски притисак мора бити $< 185/110\text{mmHg}$.	II	A
Током ИВТ и првих 24 сата након ИВТ потребно је одржавати АП $< 180/105\text{mmHg}$; не препоручује се интензивно снижавање.	II	A
Током и у првих 24 сата након МТ (без обзира на успех реперфузије), одржавати АП $< 180/105\text{mmHg}$.	II	Б

Након успешне реперфузије (мТИЦИ $\geq 26/3$) не препоручује се снижавање систолног АП на $<140\text{mmHg}$ током прва 72 сата.	II	Г
Током МТ процедуре избежавати пад систолног АП од $\geq 10\%$ у односу на базални.	III	А
Индукована хипертензија се не препоручује рутински; она се може размотрити само код јасног хемодинамског погоршања уз строго праћење.	III	В
Наставак претходне антихипертензивне терапије није рутински препоручен; одлука треба да буде индивидуализована.	III	Б
Треба идентификовати и лечити узроке хипертермије и рутински трагати за инфекцијама и другим реверзибилним узроцима повишене температуре.	III	А
Треба применити антипиретик (парацетамол) када телесна температура пређе 38°C ради нормализације температуре.	II	А
Индукована хипотермија се не препоручује рутински код АИМУ због недостатка доказане користи и повећаног ризика од инфекција.	II	Г
У акутној фази потребно је одржавати гликемију у циљном опсегу $7,8\text{--}10,0\text{mmol/l}$ уз избегавање хипогликемије.	III	А
Не препоручује се интензивна интравенска примена инсулина са циљем строге нормогликемије.	II	В
Сви пацијенти са АИМУ морају проћи скрининг гутања пре првог оралног уноса хране, течности или лекова.	II	А
Скрининг гутања треба да спроводи логопед или друго особље обучено за процену гутања.	II	Б
Код пацијената са сумњом на аспирацију или сложен поремећај гутања препоручује се инструментална процена.	II	Б
Стандардизовани протоколи оралне хигијене се препоручују као додатна мера за смањење ризика аспирационе пнеумоније.	II	Б
Модификација исхране (прилагођена текстура хране, густина течности) и адекватно позиционирање пацијента обавезни су код свих пацијената са потврђеном дисфагијом.	III	Б
Процену гутања треба поновити током хоспитализације, и то нарочито у прва 72 сата, због могућих промена неуролошког статуса.	III	Б
Третман компликација акутног исхемијског možданог удара – možдани едем		
Треба што раније разговарати са пацијентом (када је то могуће) и породицом о могућим исходима, прогнози и терапијским опцијама, и то нарочито ако се разматрају инвазивне интервенције.	III	А
Пацијенте са ризиком од малигног едема мозга треба што раније премештати у установу са неурохируршком службом.	III	Б
Потребна је хоспитализација у ОИЛ ради непрекидног клиничког и виталног праћења (укључујући и механичку вентилацију).	III	Б
Не препоручује се рутинско праћење интракранијалног притиска.	III	В
Не препоручује се рутинска примена осмотске терапије (манитол или хипертони раствор натријум-хлорида).	III	В
Осмотска терапија се може применити код клиничког погоршања услед едема мозга.	III	Б
Краткорочна осмотска терапија (једна или више доза) се може користити као спасилачка мера код повишеног интракранијалног притиска или знакова хернијације; предност има болусна у односу на континуирану примену.	III	Б

Избор између манитола и хипертоног раствора зависи од локалне праксе и искуства тима.	III	B
Краткотрајан период умерене хипервентилације може се користити као привремена мера до дефинитивне терапије.	III	B
Хипотермија, барбитурати и кортикостероиди не препоручују се због изостанка користи и повећаног ризика од нежељених ефеката.	II	G
Код пацијената ≤ 60 година са прогресивним погоршањем неуролошког статуса услед малигног едема након инфаркта АСМ, унутар 48 сати се препоручује рана декомпресивна краниектомија са дуралном експанзијом.	I	A
Код пацијената старости >60 година, селективно се може размотрити декомпресивна краниектомија, уз процену функционалног исхода и коморбидитета.	II	B
Код инфаркта малог мозга са опструктивним хидроцефалусом препоручује се хитна вентрикулостомија.	III	A
Ако вентрикулостомија не доведе до побољшања, препоручује се субокципитална декомпресивна краниектомија са дуралном експанзијом.	III	A
Превенција венског тромбоемболизма		
Градуисане компресивне чарапе се не препоручују се код пацијената са АИМУ јер не смањују ризик од ВТЕ а повећавају ризик од кожних компликација.	III	G
Код непокретних пацијената са АИМУ препоручује се примена ИПК ради превенције ВТЕ.	II	A
ИПК се не примењује код пацијената са отвореним ранама, активним дерматитисом, тешком периферном артеријском болешћу, постојећом ТДВ, тешким едемом или венском стазом.	III	G
Корист профилактичке поткожне примене НФХ или НМХ код АИМУ није јасно потврђена; потребно је индивидуално процењивати однос користи и ризика.	II	B
Код непокретних пацијената са АИМУ може се размотрити профилактичка антикоагулација НФХ, НМХ или хепариноидом ради смањења ризика од ВТЕ, уз пажљиву процену ризика од интрацеребралног и екстракранијалног крварења.	II	B
Када је профилактичка антикоагулација индикована, може се размотрити примена НМХ или хепариноида уместо НФХ, имајући у виду ефикаснију редукцију ТДВ и погодност примене једном дневно, али и већи ризик од екстракранијалног крварења и ограничења код оштећене бубрежне функције.	II	B
Превенција других компликација		
Профилактичка примена антиепилептичких лекова након АИМУ се не препоручује.	III	B
Код одраслих пацијената са непровоцираним епилептичким нападом након АИМУ, увођење антиепилептичке терапије може се препоручити на основу индивидуалне процене фактора ризика од рецидива напада у циљу смањења вероватноће поновног јављања.	II	B
Избор антиепилептичког лека треба индивидуализовати у складу са старošћу, коморбидитетима, функцијом бубрега и јетре и потенцијалним интеракцијама са антиромбоцитима и антикоагулансима.	III	A

Препоручује се рутински скрининг на депресију током хоспитализације и контролних прегледа код свих пацијената након АИМУ.	II	A
Скрининг на депресију треба понављати у различитим фазама опоравка, нарочито код пацијената са израженим неуролошким дефицитом или смањеном функционалном независношћу.	III	A
Код пацијената са дијагностикованом депресијом након МУ препоручује се примена антидепресивне терапије, осим ако не постоје контраиндикације.	II	A
Психосоцијалне и психотерапијске интервенције треба комбиновати са фармаколошким лечењем када је то могуће.	II	B
Сви пацијенти са АИМУ морају бити тестирани на дисфагију пре прве оралне исхране, оралне терапије или гутања течности.	I	A
Ентералну исхрану треба започети у року од седам дана од пријема код пацијената који нису у стању да безбедно узимају храну орално.	II	A
У раној фази се препоручује храњење путем назогастричне сонде.	II	B
ПЕГ се може извести код очекиване дисфагије дуже од две до три недеље или када назогастрична исхрана није адекватна.	III	B
Нутритивни суплементи могу бити разматрани код пацијената који су неухрањени или у ризику од малнутриције.	II	B
Рутинска профилактичка примена антибиотика се не препоручује код пацијената са АИМУ јер не смањује смртност нити побољшава функционални исход.	I	B
Профилактичка примена антибиотика не препоручује се ради превенције ни пнеумоније нити уринарне инфекције код непокретних пацијената.	II	B
Стални уринарни катетери не треба рутински да се постављају због повећаног ризика од инфекција уринарног тракта.	III	G
Катетеризација је оправдана само код пацијената са јасном медицинском индикацијом и треба је ограничити на најкраће могуће трајање.	III	B
Процена ризика од декубитуса треба да се спроводи одмах по пријему и редовно током хоспитализације, уз коришћење потврђених инструмената (као што је скала Брејден).	II	A
Препоручује се редовна промена положаја тела (на свака два сата или чешће код високоризичних пацијената) ради смањења притиска и трења (оштећења) коже.	II	A
Препоручује се употреба адекватних површина за потпору као што су антидекубитални душеци, јастуци и други супортивни материјали.	II	A
Одржавање хигијене коже, сувоће и заштите од влаге основна је мера превенције декубитуса.	II	A
Секундарна превенција током хоспитализације		
Неконтрастни КТ је иницијална и довољна метода дијагностике код већине пацијената са АИМУ.	II	A
МР је разуман избор код одабраних пацијената када може утицати на одлуку о лечењу (нпр. лакуарни или инфратенторијални инфаркт, нејасна клиничко-радиолошка корелација).	II	B
Неинвазивно снимање каротидних артерија (УЗ, КТА, МРА) унутар 24 сата препоручује се код пацијената са каротидним можданим ударом (mRS 0–2).	II	A

Снимање интракранијалних крвних судова (КТА/МРА, транскранијални Доплер) разумно је код одабраних пацијената ради одређивања механизма исхемије и планирања секундарне превенције.	III	B
Непрекидно праћење путем ЕКГ ≥ 24 сата (оптимално 72 сата) препоручује се код свих пацијената са АИМУ ради откривања АФ и других аритмија.	II	A
Ехокардиографија (ТТЕ/ТЕЕ) је разумна код пацијената са сумњом на кардиоемболијски узрок (тромб, ендокардитис, валвуларна болест, ПФО).	II	B
Стандардни лабораторијски панел (гликемија, ХбА1ц, липиди, електролити, ренална функција, тропонин) препоручује се код свих пацијената са АИМУ.	II	B
Не препоручује се рутинско тестирање на наследне тромбофилије, антифосфолипидни синдром и хиперхомоцистеинемију.	III	B
Скрининг на дијабетес препоручује се код свих пацијената са АИМУ.	II	A
Испитивање на опструктивну апнеју у сну треба размотрити код пацијената са симптомима или високим ризиком.	III	B
Препоручује се примена антитромбоцитних лекова (аспирин или клопидогрел) као монотерапија или краткотрајна дуална терапија.	I	A
Краткорочна ДАПТ (21-30 дана) разумна је код мањег, неинвалидизујућег МУ или високоризичне ТИА.	I	A
Препоручује се увођење оралне антикоагулације између 4. и 14. дана, према принципу „4-7-14” (благи/умерени/тешки инфаркт).	II	B
ДОАК су терапија првог избора код невалвуларне АФ због повољног безбедносног профила у односу на варфарин.	I	A
Код пажљиво селекованих пацијената са АФ могуће је и раније увођење терапије применом ДОАК (унутар 48 сати код благих, три до четири дана код умерених, а шест до седам дана код већих инфаркта) без повећања ризика од ИЦХ.	II	B
Варфарин се препоручује само код механичких валвула, тешке митралне стенозе, антифосфолипидног синдрома или контраиндикације за ДОАК.	II	A
Код симптоматске каротидне стенозе и неинвалидизујућег МУ (mRS 0–2) разумно је извести КЕА/стентирање у року од 48 сати до седам дана.	II	B
Не препоручује се извођење КЕА у првих 48 сати након АИМУ услед значајне каротидне стенозе.	II	B
Препоручују се статини високог интензитета код свих пацијената са атеросклеротском болешћу (циљ је редукција ЛДЛ $\geq 50\%$).	I	A
Код ЛДЛ $\geq 1,8\text{mmol/l}$ упркос оптималној статинској терапији препоручује се додавање езетимиба; код врло високог ризика размотрити инхибитор ПЦСК9.	II	B
Код неуролошки стабилних пацијената са АП $>140/90\text{mmHg}$ препоручује се започињање или наставак антихипертензивне терапије током хоспитализације.	II	B
Свим пушачима треба препоручити потпуни престанак пушења уз психолошку и/или фармаколошку подршку.	II	A
Препоручује се свеобухватна модификација животног стила: здрава исхрана (медитерански образац), физичка активност прилагођена функционалном статусу и контрола телесне масе и метаболичких фактора ризика.	II	A

Рехабилитација након можданог удара		
Рана рехабилитација треба да се спроводи у организованом, мултидисциплинарном ЈМУ.	I	A
Веома рана (<24 сата) и интензивна мобилизација се не препоручују због могућег погоршања функционалног исхода.	II	D
Рехабилитација треба да буде постепена, уз интензитет прилагођен очекиваној користи, стабилности и толеранцији пацијента.	II	A
Неопходна је формална процена функционалног статуса (моторика, когниција, активности дневног живота, комуникација) пре отпуста из акутне неге.	III	A
Рутинска процена спастичности током првих месец дана до шест месеци након АИМУ препоручује се ради ране детекције и превенције компликација.	II	A
Основне мере лечења укључују физиотерапију, правилно позиционирање и ортозе ради спречавања контрактура.	II	A
Ботулинум токсин типа А представља терапију првог избора за фокалну спастичност.	I	A
Орални антиспастици (баклофен, тизанидин, дантролен) могу се користити код генерализоване спастичности уз пажљиво праћење нежељених ефеката.	III	B
Инtrateкални баклофен може се размотрити код тешке, рефракторне генерализоване спастичности.	II	B
Палијативна нега након можданог удара		
Код пацијената са тешким МУ препоручује се што раније укључивање мултидисциплинарног тима (неуролог, специјалиста палијативне неге, психолог, социјални радник).	III	B
Пожељно је идентификовати и интегрисати преференце пацијента и породице у доношење одлука о терапијском приступу и опсегу интервенција.	III	B
Палијативна нега треба да обухвати контролу бола, диспнеје, анксиозности и депресије и обезбеђивање психосоцијалне и духовне подршке.	III	B
Палијативна нега треба да буде саставни део збрињавања када инвазивне интервенције не доносе јасну клиничку корист, уз нагласак на квалитету живота.	III	B
Третман акутног исхемијског можданог удара код деце (<18 година)		
Сви пацијенти, укључујући децу, са акутним неуролошким дефицитом треба да буду збринуте у оквиру организованог протокола за хитну процену и лечење.	II	A
Код деце са наглим настанком фокалног неуролошког дефицита, укључујући први епилептички напад, треба увек посумњати на мождани удар ради правовремене дијагнозе.	III	A
Примена стандардних скрининг скала за мождани удар развијених за одрасле не препоручује се рутински у педијатријској популацији због њихове ограничене дијагностичке тачности.	III	B
Педијатријске скале (као што су PedNIHSS и PedRACE) могу се користити у клиничкој процени, али њихова примена у прехоспиталним условима захтева даљу валидацију.	II	B

Код деце са сумњом на АИМУ, хитно извођење МР са ангиографијом цервикалних и интракранијалних артерија је разумно ради идентификације ОВКС и диференцијације АИМУ од хеморагијског МУ и имитатора.	III	Б
Код деце са сумњом на АИМУ, НКТ са КТА цервикалних и интракранијалних артерија је разумна алтернатива уколико МР/МРА није доступна без одлагања (≤ 25 минута).	III	Б
Код деце узраста од 28 дана до 18 година са потврђеним АИМУ која на прегледу показују симптоме унутар 4,5 сата од почетка симптома и имају онеспособљавајући неуролошки дефицит може се размотрити примена интравенске тромболизе алтеплазом.	III	Б
Примена алтеплазе у стандардној дози (0,9mg/kg) може се сматрати безбедном код пажљиво одабраних педијатријских пацијената.	III	Б
Код педијатријских пацијената ≥ 6 година са акутним неуролошким дефицитом и АИМУ услед ОВКС који на прегледу показују симптоме унутар шест сати од почетка симптома МТ може бити ефикасна у побољшању функционалног исхода, ако је изводе искусни неуроинтервентни радиолози.	III	Б
Код педијатријских пацијената ≥ 6 година са АИМУ услед ОВКС у временском прозору од шест до 24 сата, уз присуство потенцијално вијабилног možданог ткива, МТ може бити ефикасна у побољшању функционалног исхода.	III	Б
Код педијатријских пацијената узраста од 28 дана до шест година са АИМУ услед ОВКС може се размотрити МТ у пажљиво одабраним случајевима, при чему процедуру треба да изводи оператер са искуством у педијатријској неуроинтервенцији.	III	Б

1. УВОДНЕ РЕЧИ

1.1. Циљ Водича

Основни циљ Националног водича за третман акутног исхемијског možданог удара јесте смањење инциденце, морталитета и степена инвалидитета, као и скраћење трајања хоспитализације оболелих, што има значајан медицински и социоекономски утицај. Водич тежи формирању јединственог, стандардизованог дијагностичког и терапијског приступа болесницима са акутним исхемијским možданим ударом на територији Републике Србије.

С обзиром на то да је претходни национални водич за исхемијски možдани удар објављен још 2011, а да је развој терапијских и дијагностичких могућности у међувремену био изузетно динамичан, у овом документу се ставља посебан акценат на савремене реперфузионе терапије као централни елемент акутног збрињавања. Током протекле деценије, механичка тромбектомија је прешла пут од ограничено доступне методе до стандарда лечења за одабране пацијенте, док су како интравенска тромболиза тако и ендоваскуларна терапија добиле продужене терапијске прозоре, засноване на физиолошком принципу и процени вијабилности možданог ткива. Овај помак у парадигми лечења омогућен је развојем и широком доступношћу напредних модалитета неуроимидинга, због чега су ангиографија и перфузија компјутеризованом томографијом и магнетна резонанца постали саставни део рутинске дијагностичке евалуације пацијената са акутним исхемијским možданим ударом. Примена ових техника омогућила је прецизнију процену језгра инфаркта, колатералне циркулације и опсега исхемијске пенумбре, чиме је значајно унапређена селекција болесника и омогућено доношење правовремених и оптималних терапијских одлука у ширем временском прозору. Такође, по први пут су дате препоруке за третман možданог удара код деце. Управо због тих фундаменталних промена, овај нови водич представља савремен, свеобухватан и јединствен национални оквир који одражава актуелни реперфузиони приступ у акутној неурологији.

Водич истовремено представља поуздану основу за доношење одлука у ургентним и специфичним клиничким ситуацијама и облик је континуиране медицинске едукације за специјалисте неурологије, ургентне медицине и интерне медицине, као и за лекаре који раде у срединама без организоване неуролошке службе.

2. ИСХЕМИЈСКИ МОЖДАНИ УДАР

Мождани удар (МУ) један је од водећих узрока смртности и дуготрајне онеспособљености у свету и у Републици Србији (1–3). Учесталост МУ расте са старашћу, али се он јавља и код млађих особа, што значајно утиче на квалитет живота оболелих и њихових породица, као и на укупно оптерећење здравственог система и друштва. Висок ризик од раног морталитета, могућност тешког трајног инвалидитета и потреба за дуготрајним лечењем, рехабилитацијом и негом чине МУ стањем од изузетног јавноздравственог и социоекономског значаја. Правовремено препознавање симптома и брзо успостављање дијагностичког и терапијског поступка пресудни су за очување мождане функције и смањење последица болести.

2.1. Дефиниција

Акутни мождани удар је нагло настали неуролошки дефицит који је последица поремећаја мождане циркулације, услед чега долази до губитка функције можданог ткива (1). Акутни исхемијски мождани удар (АИМУ) настаје када је доток крви у део мозга смањен или прекинут, тако да перфузија није довољна да задовољи метаболичке потребе неурона за кисеоником и глукозом, што доводи до оштећења можданог ткива. Зона потпуне исхемије чини инфарктно језгро, док се око њега налази пенумбра, подручје у коме су неурони функционално оштећени али још увек вијабилни. Циљ савременог збрињавања АИМУ јесте што брже препознавање и успостављање реканализације оклудираних крвних судова применом интравенске тромболизе (ИВТ) и/или механичке тромбектомије (МТ) код строго селектованих болесника, како би се успоставила реперфузија и очувао још увек виталан мождани паренхим, односно спречило ширење инфарктног језгра.

2.2. Класификација

Акутни мождани удар може се класификовати према механизму настанка на (4):

- Акутни исхемијски мождани удар који је последица оклузије интрацеребралног крвног суда тромбом или емболусом, при чему долази до исхемијског оштећења можданог паренхима.
- Акутни хеморагијски мождани удар који је последица руптуре крвног суда, најчешће у виду интрацеребралног или субарахноидалног крварења.

Поред ових, као посебни клинички ентитети разматрају се церебрална венска тромбоза и инфаркт кичмене мождине, који настају путем другачијег патофизиолошког механизма и захтевају издвојен дијагностички и терапијски приступ (4).

Транзиторни исхемијски атак (ТИА) пролазна је епизоду неуролошке дисфункције узрокована фокалном церебралном, спиналном или ретиналном исхемијом, без акутне инфарктне лезије, при чему симптоми најчешће трају краће од 60 минута (5). Транзиторни исхемијски атак се сматра ургентним стањем због високог ризика од развоја АИМУ у наредним сатима и данима, те захтева хитну дијагностичку процену и примену мера секундарне превенције, по чему се суштински не разликује у односу на АИМУ.

2.3. Јавноздравствени значај можданог удара

Мождани удар један је од водећих глобалних здравствених проблема. Према резултатима студије *Global Burden of Disease* (GBD) из 2023, МУ је био други узрок смрти у свету по учесталости, одговоран за 6,8 милиона смртних исхода (11,3% укупног морталитета) и око трећину свих смрти због кардиоваскуларних болести. Укупан број оболелих (преваленција) износио је 105 милиона, а број нових случајева (инциденција) достигао је 13,2 милиона (54,5% су били мушкарци). Укупно оптерећење МУ изражено у годинама здравог живота изгубљеним због превремене смрти или онеспособљености (*Disability-Adjusted Life Years*, DALY) износило је 157 милиона, чиме је МУ заузео треће место међу водећим узроцима глобалног оптерећења (3,6).

Исхемијски мождани удар (ИМУ) је најчешћи облик МУ и у 2023. години чинио је 63,9% свих нових случајева, док су интрацеребрална хеморагија (ИЦХ) и субарахноидална хеморагија (САХ) чинили 29,3% и 6,9%. Исхемијски облик је био одговоран за 48,3% смртних исхода повезаних са МУ (3). На глобалном нивоу, смртност од ИМУ у првих месец дана износи 13,5% (7), док је смртност од хеморагијског МУ троструко већа (8). Упркос константном порасту апсолутног броја случајева, стандардизоване стопе инциденције, морталитета и вредности DALY бележе пад у поређењу са 1990, док стандардизована стопа преваленције благо расте, што указује на боље преживљавање и дуже трајање живота оболелих (3,9).

Процењује се да ће свака четврта особа током свог живота претрпети неки облик МУ, док је животни ризик од ИМУ код одраслих старих 25 и више година око 18,3% (10). Оптерећење ИМУ значајно варира између региона: највеће је у регионима са вишим средњим и средњим социодемографским индексом (СДИ), а најмање је у земљама са високим СДИ (9). У 2023, највиша стандардизована стопа инциденције забележена је у Северној Македонији (197/100.000 становника), а најнижа у Ирској (42,2/100.000 становника) (3).

Економски трошкови МУ су високи и у сталном порасту. На глобалном нивоу, укупни трошкови због МУ износили су 891 милијарду долара, од чега су индиректни трошкови (губитак продуктивности због одсуствовања са посла, инвалидитета или превремене смрти), чинили скоро две трећине (11,12). У 32 европске земље укупни економски терет МУ процењен је на 60 милијарди евра, од чега је 45% представљало трошкове здравствених система (13). Прогнозе указују да ће се до 2050. године број умрлих, вредност DALY и трошкови везани за мождани удар готово удвостручити, при чему се очекује даљи пораст оптерећења у земљама са нижим СДИ (14).

2.4. Епидемиолошка ситуација у Републици Србији

Према подацима Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”, стопе смртности од цереброваскуларних болести (ЦВБ) су од 2014. до 2024. опале за 29,5%. У 2024, ЦВБ су чиниле 2,3% свих хоспитализација, односно 15,6% хоспитализација због болести система крвотока (15). Према Истраживању здравља становништва Србије из 2019, МУ или његове хроничне последице имало је 1,2% становништва према сопственом исказу (16).

Мождани удар је други узрок смрти по учесталости у Србији. Посматрано према изгубљеним годинама здравог живота због превремене смрти или онеспособљености, МУ је такође био на другом месту, с тим што је забележен пад вредности овог индикатора од око 17% у односу на 2013. (17). Према подацима ГБД, стандардизована стопа инциденције ИМУ у 2023. изражена на 100.000 становника је износила 119,2, што је значајно мање у односу на 1990. (192,2). Стандардизована стопа смртности на 100.000 становника такође бележи пад и износила је 121,8 у 2023, док је 1990. износила 237,0 (3,9).

Светска здравствена организација препоручује да свака земља успостави континуирани програм праћења кључних индикатора оптерећења МУ, укључујући стопу инциденције и стопу морталитета, преваленцију фактора ризика (ФР), исходе и примену лечења заснованог на доказима (18). Према Закону о здравственој документацији и евиденцијама у области здравства, у нашој земљи је обавезно вођење регистра лица оболелих од ЦВБ, што ће омогућити добијање поузданих података о броју особа новооболелих од ЦВБ (19). Лица оболела од ЦВБ пријављују лекари у установама секундарног и терцијарног типа. Пријаве се евидентирају у електронском облику у Сервису јавног здравља, и то најкасније у року од 10 дана од дана потврде дијагнозе или добијања додатних података (20). Епидемиолошки надзор је изузетно важан за планирање здравствене заштите, расподелу ресурса и издвајање приоритета у циљу смањења оптерећења можданим ударом.

2.5. Фактори ризика за исхемијски мождани удар

Фактори ризика за настанак ИМУ деле се на непроменљиве и променљиве и приказани су у Табели 2 (21). Према студији ГБД, у 2023. 88,4% вредности DALY због ИМУ приписано је променљивим факторима ризика, међу којима су водећи били хипертензија (60,0%), висок ЛДЛ холестерол (30,7%) и загађење ваздуха (24,5%) (3). Укупна вредност DALY због ИМУ за који су

одговорни променљиви ФР се у односу на 1990. повећала за 28,7%, чему је највише допринео пораст утицаја повећаног индекса телесне масе (*Body Mass Index*, BMI) (3).

Према подацима студије ГБД из 2021, у Србији су највећи допринос вредности DALY због ИМУ имали хипертензија (65,9%), повишен ЛДЛ холестерол (34,4%), повишен шећер у крви (21,5%), загађење ваздуха (16,4%), исхрана богата натријумом (16,2%) и пушење (10,1%) (22).

Табела 2. Фактори ризика за исхемијски мождани удар

Непроменљиви фактори ризика	Променљиви фактори ризика	
- Пол - Старост - Раса и етничка припадност - Позитивна породична анамнеза - Генетски фактори ризика (хиперкоагулабилна стања, српаста анемија, церебрална амилоидна ангиопатија)	<i>Биолошки фактори</i> - Повишен артеријски притисак - Поремећаји липида - Шећерна болест - Прекомерна телесна маса - Друге кардиоваскуларне болести (фибрилација предјетрца, структурне болести срца, синдром каротидне артерије) - Хронична болест бубрега - Поремећаји сна	<i>Бихевиорални фактори</i> - Пушење - Конзумирање алкохола - Физичка неактивност - Неправилна исхрана - Узимање хормона - Стрес
	<i>Остали фактори: фактори животне средине, социоекономски статус</i>	

Пол и старост. Ризик од ИМУ расте са годинама живота. Највећи број нових случајева у 2023. забележен је у узрасту од 70 до 74 година, док је највише смртних исхода регистровано у узрасту од 80 до 84 године, и то код оба пола (3). Око 12% свих ИМУ јавља се код особа старости од 15 до 49 година, а свака друга особа која доживи ИМУ је млађа од 70 година (3). Посебно забрињава пораст учесталости ИМУ у млађој одраслој популацији (од 15 до 39 година) (23), што се доводи у везу са порастом преваленције артеријске хипертензије, гојазности и дијабетеса типа 2 код младих (22).

Мушкарци су у 2023. чинили 55,3% нових случајева ИМУ, уз веће стопе оболевања и смртности након 40. године у односу на жене (3). Разлике у учесталости ИМУ у односу на пол објашњавају се већом учесталошћу бихевиоралних фактора ризика као што су пушење и конзумација алкохола код мушкараца, као и присуством ФР специфичних за жене (као што су хормонска контрацепција, хормонска супституциона терапија, компликације у трудноћи) (9,24).

Повишен артеријски притисак. Хипертензија је у 2021. била одговорна за око 2 милиона смртних случајева због ИМУ у свету (25) и сматра се главним променљивим биолошким ФР. Студијом INTERSTROKE, спроведеном од 2007. до 2015 у 32 земље, утврђено је да особа са хипертензијом има три пута већу шансу да доживи МУ у односу на особе са нормалним крвним притиском, као и да је хипертензија одговорна за 48% свих МУ (26). Како би се идентификовале особе под ризиком за настанак МУ, препоручује се скрининг на хипертензију већ са 18 година (27). Благовремено лечење хипертензије смањује ризик настанка ИМУ и смањује ризик од поновног МУ за око 25%. Свако снижење систолног крвног притиска за 10mmHg и дијастолног притиска за 5mmHg смањује ризик настанка МУ за 41% (26). Свеобухватна антихипертензивна терапија треба да укључи промене стила живота као што су ограничење уноса соли, смањење телесне тежине и редовна физичка активност (21).

Поремећаји липида. Према подацима ГБД из 2021, повишен ЛДЛ холестерол је био одговоран за око 930.000 смртних случајева због ИМУ (28). Поремећаји липидног статуса су одговорни за 27% ИМУ (26). Свако смањење ЛДЛ холестерола за 1mmol/l смањује ризик од првог ИМУ за 21% и поновног МУ за 12% (26), а повећање ХДЛ холестерола за 1mmol/l редукује ИМУ за 11% (28). Традиционални липидни параметри, као што су повећана концентрација укупног холестерола, триглицерида, ЛДЛ холестерола и снижене вредности ХДЛ холестерола, препознати су као

важни ФР за ИМУ (29). У новије време, процене односа појединих липидних параметара као што су укупан холестерол/ХДЛ, триглицериди/ХДЛ и ЛДЛ/ХДЛ препознате су као бољи предиктор ризика за ИМУ у поређењу са традиционалним показатељима. Повећана вредност ових индикатора повећава ризик од ИМУ за 20-25% (30).

Шећерна болест. Шећерна болест је снажан независан ФР за развој ИМУ, а процењује се да је повишен шећер у крви одговоран за око 660.000 смртних исхода због ИМУ у свету (31). Ризик од МУ је двоструко већи код пацијената који болују од дијабетеса (нарочито типа 2), повећава се са дужином трајања болести (тродруко је већи код пацијената који дијабетес имају десет и више година) и израженији је код жена (32). Повећана осетљивост на ИМУ код особа оболелих од дијабетеса последица је сложене интеракције између хроничне хипергликемије, инсулинске резистенције и често удружених других ФР попут хипертензије, поремећаја липидног статуса и гојазности (33). Са друге стране, дијабетес повећава тежину ИМУ, доприноси већем морталитету, повећава ризик од поновног МУ и успорава функционални опоравак (34). Ризик од поновног МУ код пацијената са дијабетесом је за 53% већи у односу на пацијенте који нису имали дијабетес (35).

Атријална фибрилација и друга кардиолошка обољења. Атријална фибрилација (АФ) један је од најзначајнијих појединачних ФР за ИМУ. Одговорна је за приближно сваки шести ИМУ (21), а ризик је израженији код жена (24). Механизам настанка ИМУ код пацијената са АФ заснива се на формирању тромба у левој преткомори са каснијом емболизацијом у мождане артерије, што за последицу има кардиоемболијски ИМУ који је карактеристично тежи и често праћен инвалидитетом и повећаним морталитетом. Због тога је АФ ентитет који захтева посебно дефинисан дијагностички приступ и специфичну стратегију превенције антикоагулантном терапијом.

Поред АФ, у групу значајних кардиоемболијских ФР спадају и друга стања која повећавају склоност формирању интракардијалних тромбова и њихову емболизацију у мождани крвоток (21). Међу њих се убрајају валвуларне болести срца, дилатативна кардиомиопатија, акутни инфаркт миокарда, присуство интракардијалног тромба, перзистентни форамен овале и инфективни ендокардитис. Ова обољења су удружена са повећаним ризиком од понављаних емболијских догађаја и захтевају пажљиву процену и циљане терапијске поступке у оквиру секундарне превенције МУ.

Прекомерна телесна маса. Процењује се да је прекомерна телесна маса ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) одговорна за око 172.000 смртних случајева због ИМУ на глобалном нивоу, од којих је 55,1% било код жена (36). Предгојазност (BMI од 25,0 до 29,9 kg/m^2) повећава ризик од ИМУ за 22%, а гојазност ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) за 64% односу на особе нормалне тежине (37). Код особа које су гојазне, свако повећање BMI за пет јединица повећава ризик од МУ за 10%, повећање обима струка за 10 cm повећава ризик за 10% (значајно повећан кардиометаболички ризик за жене је обим струка $>88 \text{ cm}$, а за мушкарце $>102 \text{ cm}$), а повећање односа обима струка и кука за 0,1 јединицу повећава ризик од МУ за 16% (значајно повећан кардиометаболички ризик овог параметра је за жене $>0,85$, односно $>0,90$ за мушкарце) (27).

Пушење. Према подацима ГБД, у 2021. је око 330.000 особа преминуло од ИМУ узрокованог пушењем, а процењује се да је 9,2% ових смртних исхода могло бити спречено елиминацијом пушења као ФР (25). Пушење двоструко повећава ризик од ИМУ у односу на непушаче, а ризик се значајно повећава са бројем попушених цигарета. Међу онима који пуше 20 и више цигарета дневно ризик од ИМУ је четири пута већи код жена и три пута већи код мушкараца у односу на непушаче. Бивши пушачи немају значајно већи ризик у односу на непушаче, што указује на позитиван ефекат престанка пушења на учесталост МУ. Изложеност пасивном пушењу такође повећава ризик од ИМУ и тај ризик је дозно зависан (38).

Конзумирање алкохола. Прекомеран унос алкохола је у 2021. био одговоран за скоро 182.000 смртних исхода због ИМУ, од чега је 80,3% било код мушкараца (39). Прекомерна употреба алкохола (више од 14 пића недељно) и опијање (више од пет пића у једном дану) повећавају ризик од ИМУ за око 30% у поређењу са особама које не пију (40). Умерена конзумација алкохола код здравих особа подразумева не више од два пића за мушкарце и не више од једног пића за жене, али се према новим смерницама конзумирање алкохола уопште не препоручује.

Физичка неактивност. Процењује се да је физичка неактивност одговорна за око 150.000 смртних случајева због ИМУ на глобалном нивоу, од чега је значајно већи број ових смртних исхода код жена (61,7%). Истраживања показују да седентаран начин живота повећава ризик од МУ, а физичка активност било ког интензитета доприноси смањењу ризика (41). У поређењу са особама које су физички неактивне, чак и особе са ниским нивоом физичке активности имају 13% мањи ризик од ИМУ, док је тај ризик чак 20% мањи код особа које су физички активне у складу са препорукама (42). Одраслим особама се ради смањења ризика од кардиоваскуларних болести, укључујући и МУ, препоручује избегавање седентарног стила живота и најмање 150 минута умерене физичке активности недељно, или 75 минута физичке активности високог интензитета или комбинација ове две врсте активности (27).

Неправилна исхрана. Према подацима ГБД, навике у исхрани су у 2019. биле одговорне за 1,7 милиона смртних случајева због МУ, а исхрана богата натријумом, висок унос црвеног меса и низак унос воћа су највише доприносили оптерећењу од МУ посматраног кроз године живота изгубљене због болести или онеспособљености (43). Навике у исхрани које се сматрају факторима ризика за МУ су низак унос воћа и поврћа, низак унос интегралних житарица, висок унос црвеног и прерађеног меса, висок унос заслађених пића, низак унос влакана, низак унос омега 6 полинезасићених масних киселина и висок унос натријума. Србија се налази на трећем месту у свету по преваленцији ИМУ који су последица високог уноса соли путем исхране (2). На основу резултата бројних студија, два начина исхране се препоручују за превенцију МУ, а то су исхрана за снижавање крвног притиска (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*, DASH) (44) и медитерански начин исхране (5).

Узимање хормона. Орални контрацептиви могу повећати ризик од ИМУ, нарочито код жена са додатним ФР попут пушења и претходних тромбоемболија (21). Студија метаанализе је утврдила да су младе жене које су користиле оралне контрацептиве који садрже естроген имале 2,5 пута већи ризик од МУ (45). Код жена са специфичним факторима ризика за мождани удар (као што су узраст >35 година, пушење, хипертензија или мигрена са ауром) које разматрају контрацепцију разумно је користити контрацепцију засновану искључиво на прогестерону или ону која не садржи хормоне. Примена супституционе хормонске терапије која садржи естроген не препоручује се код жена старости 60 и више година ако је прошло више од десет година од уласка у менопаузу или женама које имају повишен ризик од кардиоваскуларне болести и можданог удара (27).

Остали фактори ризика. Поремећаји сна (као што је опструктивна апнеја у сну) препознати су као фактор ризика за МУ у новијим истраживањима. Реч је о потенцијално променљивом ФР, па се препоручује благовремено откривање и примена одговарајуће терапије (21).

Климатске промене и повећање температуре доприносе повећању оболевања и смртности од МУ (22). Загађење ваздуха (честице ПМ_{2,5} у ваздуху и загађење домаћинства сагоревањем чврстих горива) доприноси укупном оптерећењу од МУ са 24,5% (3).

Изложеност психосоцијалном стресу је снажан независан променљив ФР за настанак можданог удара и двоструко повећава ризик од ИМУ (46).

Бубрежна дисфункција (гломеруларна филтрација <60ml/min/1,73m² или албуминурија ≥30mg/g) доприноси око 10% оптерећењу настанка ИМУ (22), а често је повезана са другим ФР као што су хипертензија, дијабетес и гојазност (47).

2.6. Етиопатогенеза исхемијског можданог удара

Акутни ИМУ настаје када дође до наглог смањења или прекида церебралног протока крви у одређеном можданом региону услед оклузије артеријске гране тромбозом, емболијом или локалном атеротромбозом (4). Смањење перфузије испод критичног прага доводи до метаболичког застоја неуронског ткива, поремећаја аеробне гликолизе и смањења синтезе аденозин трифосфата, што узрокује губитак јонске хомеостазе и деполаризацију неуронских мембрана.

У центру исхемије формира се инфарктно језгро у коме је проток крви трајно испод прага потребног за одржавање неуронске виталности и где долази до неповратног губитка неуронских елемената (4,5). Периферно од језгра налази се пенумбра, регион у коме је перфузија смањена

али довољна да одржи структурални интегритет неурона, уз смањену функционалну активност. Пенумбра је динамична зона, подложна прогресији у инфарктно језгро уколико се перфузија не обнови у временски ограниченом периоду. Прогресија исхемијског оштећења одређена је интеракцијом микроциркулаторних поремећаја, оксидативног стреса, глутаматно-посредоване ексцитотоксичности, инфламаторног одговора и активације тромбоцита и коагулације.

Циљ реперфузионе терапије јесте успостављање протока кроз оклудирани крвни суд пре него што се пенумбра конвертује у инфарктно језгро, чиме се смањује обим иреверзибилног оштећења и побољшава функционални исход (5). Механизми реперфузије обухватају системску (интравенску) тромболизу и механичку тромбектомију, уз селекцију пацијената на основу клиничких критеријума и напредног неуроимидинга у циљу идентификације виабилног ткива.

Исхемијски мождани удар се, на основу етиопатогенетског механизма, класификује у пет категорија (48):

1. Атеросклеротска болест великих крвних судова. Инфаркт који настаје услед стенозе или оклузије великих прецеребралних или интрацеребралних артерија, са механизмима тромбозе или артерио-артеријске емболије.
2. Кардиоемболијски МУ. Настаје као последица емболизације из срца (најчешће код АФ, валвуларних болести, интракардијалних тромбова или структуралних кардиомиопатија).
3. Лакуарни инфаркт. Резултат је оклузије дубоких перфорантних артерија и доводи до малих, типично супкортикалних инфаркта ($\leq 15\text{mm}$) повезаних са хроничним хипертензивним артериолопатијама.
4. Мождани удар других јасно дефинисаних узрока. Укључује дисекцију артерија, васкулитис, тромбофилије, мождане васкулопатије, митохондријалне ангиопатије, паранеопластичне тромбозе и друге ређе ентитете.
5. Мождани удар неодређеног узрока. Ова дијагноза се поставља када узрок не може бити идентификован упркос потпуној дијагностичкој обради, или се идентификује више потенцијалних узрока без могућности одређивања доминантног.

2.7. Клиничка симптоматологија

Клиничка слика АИМУ одређена је локализацијом и величином исхемијског оштећења (4). У највећем броју случајева симптоми настају нагло, у секунди или минутима, ређе постепено у току неколико сати. Најчешће манифестације укључују фокални неуролошки дефицит који одговара територији захваћене артерије и могу обухватати слабост (парезу) или одузетост (плегију) једне стране тела, сметње говора у виду афазиије или дизартрије, поремећај сензибилитета једне стране тела, поремећаје вида, укључујући хомонимну хемианопсију, поремећаје координације и хода, поремећаје равнотеже и поремећај свести (Табела 3). Код малих перфорантних оклузија (лакуарни МУ) клиничка слика може бити релативно ограничена (примера ради чиста моторна хемипареа, чиста сензорна хемихипестезија, атаксија-хемипареа) уз одсуство кортикалних знакова (афазиија, неглект, визуелни поремећаји).

Табела 3. Клинички синдроми према васкуларном сливу

Васкуларни слив	Главне манифестације	Напомене
<i>A. cerebri media</i> (ACM)	Контралатерална хемипареа и/или хемихипестезија (више рука него нога), афазиија (ако је лезија лево), неглект (ако је лезија десно), хомонимна хемианопсија	Најчешћи синдром; кортикални знаци присутни
<i>A. cerebri anterior</i> (ACA)	Контралатерална слабост ноге > руке, поремећај фронталних функција, абулија, инконтиненција	„Фронтални удар”, често суптилан почетак

Васкуларни слив	Главне манифестације	Напомене
<i>A. cerebri posterior</i> (АСР)	Хомонимна хемианопсија, визуелно-просторна дезоријентација, пораст меморијских сметњи	Кортикални видни дефицит без моторног дефицита
Вертебробазиларни (задњи слив)	Диплопија, дисфагија, дизартрија, атаксија, поремећај равнотеже, поремећај свести, респираторна нестабилност	Клинички нестабилни болесници; могућа брза прогресија
Мождано стабло	Алтерни синдроми (ипсилатералне парезе кранијалних нерава и контралатерални моторни дефицит), тешке дизартрије, поремећаји дисања и свести	Потребна хитна евалуација виталних функција
Церебелум (мали мозак)	Атаксија, нистагмус, вртоглавица, мучнина, повраћање, поремећај хода	Ризик од секундарног едема и компресије можданог стабла

Процена тежине неуролошког дефицита врши се помоћу стандардизоване скале NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), којом се квантификује неуролошки статус и омогућава праћење његових промена током времена. Скала NIHSS обухвата процену нивоа свести и одговора, моторних и сензоричких функција, говорне продукције и разумевања, видног поља и очно-моторних покрета, координације и присуства неглекта (49). Ова скала је представљена у Табели 4. Вредност скале NIHSS се креће од 0 до 42, а у клиничкој пракси уобичајено се срећу следеће:

- Вредност скале NIHSS 0–4: блага клиничка слика;
- Вредност скале NIHSS 5–15: умерени неуролошки дефицит;
- Вредност скале NIHSS >15: тешка клиничка слика, често удружена са високим ризиком од компликација.

Примена скале NIHSS обавезна је при иницијалном збрињавању, пре терапијског одлучивања, као и током хоспиталног праћења и процене ефекта терапије. Мањкавост ове скале лежи у томе што недовољно добро одсликава степен неуролошког дефицита код ИМУ у вертебробазиларном сливу јер га потцењује и може да интерферира са одлукама о примени реперфузионе терапије.

Табела 4. Скала NIHSS

Ставка	Опис	Резултат
1а. Ниво свести	0 – Будан; 1 – Летаргичан; 2 – Ступор; 3 – Кома	0–3
1б. Одговори на питања	0 – Обоје тачно; 1 – Један тачан; 2 – Ниједан тачан	0–2
1с. Извршавање налога	0 – Обе команде; 1 – Једна; 2 – Ниједна	0–2
2. Поглед	0 – Нормалан; 1 – Парцијална девијација; 2 – Тотална девијација	0–2
3. Видно поље	0 – Нормално; 1 – Хемианопсија; 2 – Квадрантанопсија; 3 – Тотална слепоћа	0–3
4. Фацијална парализа	0 – Нормално; 1 – Блага; 2 – Средња; 3 – Тешка	0–3
5а. Моторика руке (лева)	0 – Нема пада; 1 – Пада <10с; 2 – Пада <10с без отпора; 3 – Минимални покрет; 4 – Без покрета	0–4
5б. Моторика руке (десна)	Исто као горе	0–4
6а. Моторика ноге (лева)	0 – Нема пада; 1 – Пада <5с; 2 – Пада одмах; 3 – Минимални покрет; 4 – Без покрета	0–4

Ставка	Опис	Резултат
6b. Моторика ноге (десна)	Исто као горе	0–4
7. Атаксија	0 – Нема; 1 – У једном екстремитету; 2 – У два екстремитета	0–2
8. Сензибилитет	0 – Нормално; 1 – Благо/смањено; 2 – Тешки губитак	0–2
9. Говор (афазија)	0 – Нормално; 1 – Блага–умерена афазија; 2 – Тешка афазија; 3 – Мутизам	0–3
10. Дизартрија	0 – Нормално; 1 – Блага; 2 – Тешка	0–2
11. Неглект	0 – Нема; 1 – Парцијални неглект; 2 – Тотални неглект	0–2

2.8. Дијагностички поступак код исхемијског možданог удара

Дијагностички поступак код болесника са АИМУ има за циљ да у најкраћем могућем времену одговори на следећа питања:

- да ли се код болесника ради о васкуларној болести мозга;
- да ли је у питању исхемијски или хеморагијски МУ;
- да ли је болесник кандидат за примену реперфузионе терапије (ИВТ и/или МТ);
- да ли постоје неуролошке или системске компликације које могу утицати на терапијски приступ и исход.

Анамнеза и неуролошки преглед. Дијагностички поступак започиње узимањем ауто- или хетероанамнестичких података, са посебним нагласком на тачном времену почетка симптома или када је пацијент последњи пут виђен без симптома, присутним и потенцијалним ФР, претходним епизодама МУ или ТИА и актуелном и претходном антитромботском терапијом. Од посебног клиничког значаја је ситуација у којој се болесник буди са неуролошким дефицитом или се симптоми развију у одсуству сведока. У тим околностима, време последњег тренутка када је болесник виђен без симптома сматра се временом почетка МУ.

У наставку се спроводи комплетан неуролошки преглед уз обавезно оцењивање стања свести помоћу Глазговске скале коме (*Glasgow Coma Scale*, GCS) и процену неуролошког дефицита скалом NIHSS (1). Иницијална вредност скале NIHSS има прогностички значај, а од помоћи је и при процени ризика од хеморагијске трансформације (ХТ) код ИВТ.

Визуелизација možдане исхемије. Нативни (бесконтрастни) преглед компјутеризованом томографијом (КТ) главе је почетна и неодложна метода визуелизације код свих болесника са сумњом на акутни МУ, доступна у свим здравственим установама и неопходна за искључивање ИЦХ. Иницијална КТ главе код кандидата за реперфузионе процедуре треба урадити одмах по доласку болесника у болницу ради идентификације исхемијских промена. У првих неколико сати јасне исхемијске промене се најчешће не могу детектовати, те се препоручује идентификација раних исхемијских промена. Рани знаци исхемије видљиви путем КТ (губитак диференцијације сиве и беле масе, хиподензитет базалних ганглија, хипердензна артерија) нису контраиндикација за примену ИВТ, али указују на прогресију инфарктног језгра и могу повећавати ризик од ХТ.

За стандардизовано тумачење налаза величине потенцијалног инфаркта у предњем циркулаторном сливу користи се оцена ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*) којом се разматра десет анатомских регија од којих се свака бодује по једним поеном: четири супкортикалне структуре (репато једро, лентиформно једро, унутрашња капсула, инсуларна кора) и шест кортикалних регија (M1 до M6 – кортикална и супкортикална подручја у васкуларној територији средње možдане артерије (*a. cerebri media*, ACM), од фронталног према темпорално-паријеталном региону) (51) (Слика 1). Процена се врши тако што се од максималног броја од десет поена одузима по један поен за сваку регију у којој се региструју знаци ране исхемије. Због тога виша вредност оцене ASPECTS (≥ 6) значи мањи инфаркт, више очуваног možданог паренхима и бољу прогнозу уз већу вероватноћу користи од реперфузионе терапије (52). Оцена ASPECTS се у клиничкој

пракси користи заједно са клиничким дефицитом, временским оквиром и ангиографским налазом и представља важан критеријум селекције за акутно реперфузионо лечење.

За процену раних исхемијских промена у задњој циркулацији користи се оцена *pc-ASPECTS* код које се у обзир узима постериорна циркулација (*pc*) (53) (Слика 1). Код ове оцене у обзир се узима десет анатомских региона, од којих се средњи мозак (мезенцефалон) и мождани мост (понс) вреднују са по два поена, а регије таламуса, церебеларне хемисфере и окципиталног кортекса, лево и десно са по једним. Виша оцена *pc-ASPECTS* указује на мањи обим оштећења и повезана је са бољим функционалним исходом, посебно код пацијената кандидата за МТ код оклузије базиларне артерије.

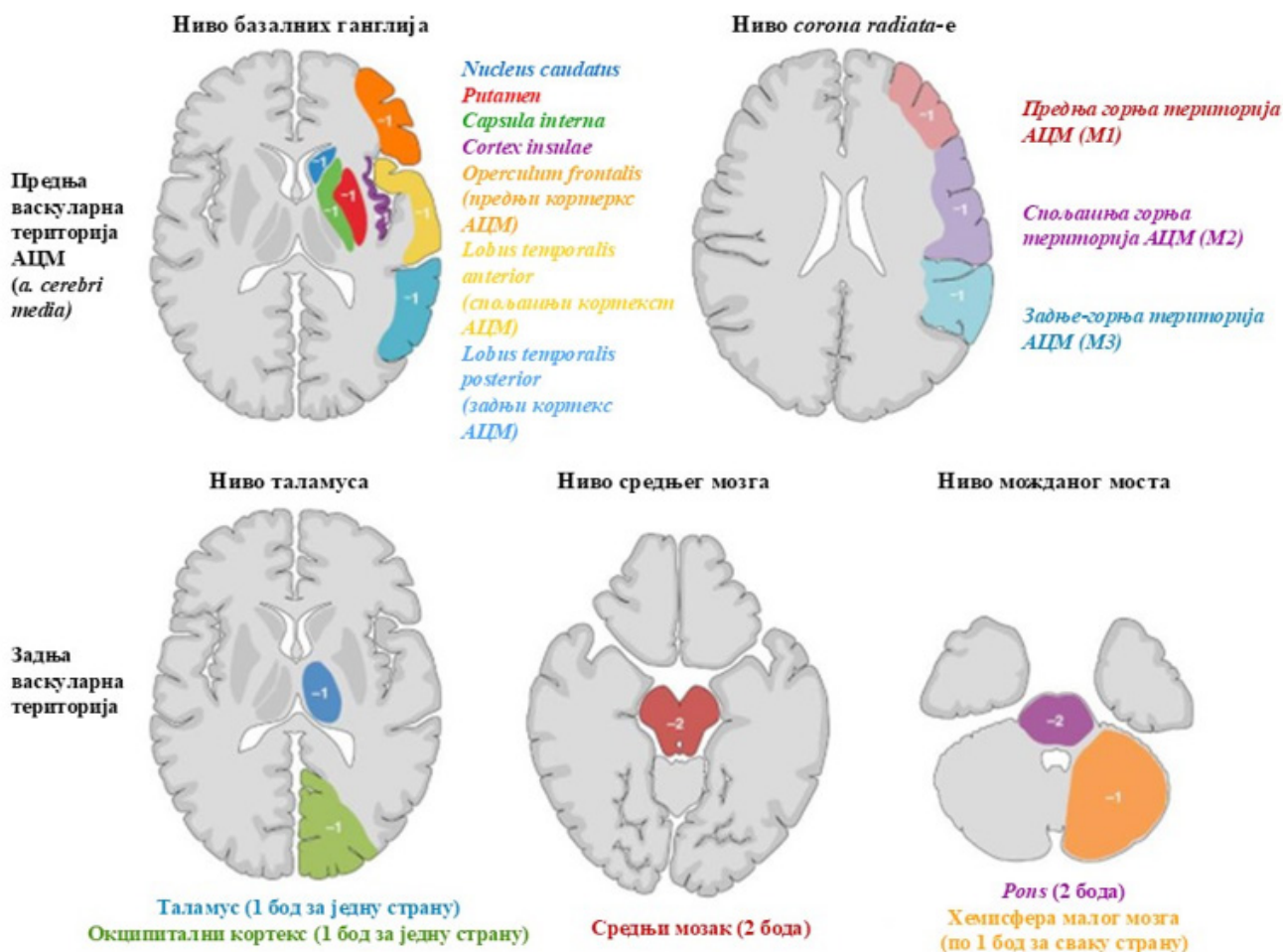
Контролна КТ препоручује се одмах у случају клиничког погоршања, 24 сата после реперфузионе терапије или рутински после 48 до 72 сата (1).

Као део иницијалне радиолошке обраде препоручује се и извођење КТ ангиографије (КТА) од лука аорте до врха главе, ради процене присуства оклузије великог крвног суда, укључујући унутрашњу каротидну артерију, проксимални сегмент средње мождане артерије и базиларну артерију (1). Идентификација оклузије великог крвног суда има кључни значај за упућивање болесника на МТ (54). Утврђивање статуса колатералног протока и његова квантификација је од значаја за предикцију исхода реперфузионе терапије.

Компјутеризована томографска перфузија (КТП) се примењује код болесника код којих је потребно проценити однос инфарктног језгра и пенумбре, а најзначајнија је код болесника који буду подвргнути прегледу изван стандардног временског прозора за ИВТ (>4,5 сата), односно код селекције кандидата за реперфузиону терапију у продуженом временском интервалу (до 24 сата) (55,56).

Слика 1. Одређивање оцене ASPECTS

АСПЕКТ скор – ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score)



Преузето и адаптирано из *AHA/ASA Guidelines*, 2026. (Prabhakaran S. и сар, *Stroke* 2026).

Магнетно резонантне (MP) дифузно пондерисане (Diffusion-Weighted Imaging, DWI) и перфузионе технике омогућавају откривање акутних исхемијских промена у првих неколико минута од почетка симптома и могу приказати пенумбру (50). Магнетно резонантне секвенце које се сматрају значајним за евалуацију пацијената са АИМУ су DWI, мапе ADC, SWI, FLAIR и TOF (ангиографија без контраста или са његовом применом). Магнетна резонанца је нарочито корисна код ИМУ у задњој лобањској јами, малих кортикалних и супкортикалних инфаркта, разликовања акутне од хроничне исхемије и сумње на артеријску дисекцију.

2.9. Исход након можданог удара

Исход након АИМУ зависи од више фактора, укључујући време до реперфузионе терапије, почетну тежину неуролошког дефицита, локализацију и обим исхемије, као и старост и коморбидитете пацијента (4). Упркос модерним терапијским опцијама, ИМУ остаје један од водећих узрока морталитета и дуготрајне инвалидности. Најбоље исходе постижу пацијенти код којих се реперфузија успостави рано, чиме се ограничава величина инфаркта и чувају функционални неурони (1). Од кључног значаја су и лечење у организованој јединици за мождани удар (ЈМУ), рана мобилизација, превенција компликација, адекватна секундарна превенција и мултидисциплинарна рехабилитација.

Модификована Ренкинова оцена (mRS) (Табела 5) представља стандардизовану меру функционалне онеспособљености након МУ и користи се за процену степена зависности пацијента у свакодневним активностима (57). Скала се креће у распону од 0 до 6, где ниже вредности означавају бољи функционални опоравак. У клиничкој и научној пракси, вредност mRS од 0 до 2 сматра се повољним функционалним исходом, јер означава функционалну независност, док вредност mRS од 3 до 5 представља различите степене трајне инвалидности и зависности од туђе помоћи, док mRS 6 представља смртни исход. Процена mRS се врши на отпусту, 30 дана и најчешће 90 дана након МУ, а користи се као примарни исходни показатељ у већини студија реперфузионе терапије и рехабилитације, као и у свакодневном клиничком праћењу.

Табела 5. Модификована Ренкинова оцена

mRS	Значење
0	Нема симптома.
1	Минимални неуролошки симптоми без функционалних ограничења.
2	Блага онеспособљеност; пацијент је независан у свакодневним активностима.
3	Умерена онеспособљеност; потребна делимична помоћ, али пацијент хода самостално.
4	Умерено тешка онеспособљеност; пацијент не може самостално да хода и захтева помоћ при основним активностима.
5	Тешка онеспособљеност; потпуна зависност од туђе неге.
6	Смрт.

3. ПРЕХОСПИТАЛНИ ТРЕТМАН

3.1. Значај опште информисаности о можданом удару

Повећање опште информисаности становништва о МУ и факторима ризика који доприносе његовом настанку неопходно је за оптималну превенцију и ургентни третман МУ. Квалитетни подаци из епидемиолошког надзора се могу користити за подизање свести о МУ како на нивоу заједнице, тако и међу доносиоцима одлука. У томе су веома важне едукативне кампање о могућностима превенције, раном препознавању симптома и правовременом тражењу медицинске помоћи (14).

Једна од активности у циљу подизања информисаности како становништва тако и здравствених радника је Светски дан борбе против МУ који се обележава 29. октобра сваке године. Кључни део кампање је акроним FAST, који помаже у препознавању симптома МУ: опуштеност лица (*Face*), слабост руке (*Arm*), потешкоће у говору (*Speech*) и време да се позове хитна помоћ уколико се јави било који од претходно наведених симптома (*Time*) (58). Овај дан се обележава и у нашој земљи путем активности института/завода за јавно здравље (доступно на адреси <https://izjzv.org.rs>). У циљу благовременог препознавања симптома МУ у Србији користи се и скраћеница ХИТ-НО (Ход ти је промењен, Искривило ти се лице или уста, Тешко помераш руку, Нога ти је слабија, Отежано говориш) и део је материјала за препознавање можданог удара.

Посебан потенцијал као нове стратегије за унапређење превенције МУ имају дигиталне технологије. На индивидуалном нивоу, контролу ФР може да унапреди употреба мобилних апликација (као што је *Stroke Riskometer*) у виду стратегије усмерене на појединца која ипак може да обухвати велики број људи (21). Са друге стране, постоје дигиталне платформе намењене здравственима радницима које им помажу у процени и управљању ФР, као и у подстицању промене животног стила њихових пацијената (као што је *PreventS-MD*) (59).

Препорука	Ниво доказа	Степен препоруке
Потребно је спровођење континуираних јавноздравствених едукативних кампања усмерених на повећање знања о факторима ризика, симптомима можданог удара и важности хитне медицинске интервенције.	II	A

3.2. Улога хитне медицинске помоћи у препознавању акутног можданог удара

Збрињавање пацијената са АИМУ почиње пре доласка у болницу, а неколико прехоспиталних корака је кључно за адекватно збрињавање и коначни исход лечења пацијената (60). Прехоспитално збрињавање кључна је карика у ланцу збрињавања АИМУ, јер свако скраћење времена од појаве симптома до реперфузионе терапије значајно утиче на исход лечења. Збрињавање започиње у заједници, препознавањем симптома од стране очевидаца и правовременим позивањем хитне медицинске помоћи (ХМП). Највећи део кашњења дешава се управо у овој фази, па су јавноздравствене едукације и употреба једноставних акронима, као што је FAST, од пресудног значаја (61).

Табела 6. Најчешће коришћене скале за прехоспиталну процену симптома možданог удара

Скала	Компоненте	Шта се проверава?	Тумачење
FAST	<i>Face</i> <i>Arm</i> <i>Speech</i> <i>Time</i>	Асиметрија лица Слабост руке Поремећај говора Време почетка симптома	Позитиван налаз на било којој ставци указује на висок ризик МУ; хитно звати ХМП
BE-FAST	<i>Balance</i> <i>Eyes</i> <i>Face</i> <i>Arm</i> <i>Speech</i> <i>Time</i>	Равнотежа Вид Лице Рука Говор Време	Проширена верзија FAST-а – додатно открива задњу циркулацију; било који позитиван знак = сумња на МУ
CPSS (<i>Cincinnati Prehospital Stroke Scale</i>)	<i>Face droop</i> <i>Arm drift</i> <i>Speech abnormality</i>	Осмех Подизање руке Понављање реченице	Један позитиван знак → ~72% вероватноће МУ; три позитивна → >85%
MEND (<i>Miami Emergency Neurologic Deficit</i>)	Ментални статус Кранијални живци Моторика и сензибилитет	Оријентација и говор Девијација погледа Фацијална асиметрија Слабост екстремитета и сензибилни испади	Обједињава FAST + CPSS + елементе скале NIHSS; брза и детаљнија процена неуролошког дефицита; висока корелација са скалом NIHSS

Први контакт особе која позива помоћ обично је са диспечерским центром ХМП. Диспечер има кључну улогу у раном препознавању акутног неуролошког дефицита и активирању одговарајућег одговора система (60). Док се у Србији најчешће користе неструктурисани разговори засновани на искуству, студије показују да је сензитивност таквог приступа ниска (17–58%). Стога савремене смернице (1) препоручују рутинску употребу стандардизованих скала као што су Синсинати прехоспитална скала за МУ (*Cincinnati Prehospital Stroke Scale*, CPSS) (62) или FAST (61), које доказано повећавају тачност идентификације МУ у прехоспиталном окружењу. Позитиван један од три испитивана знака указује на вероватноћу МУ од 72%, а уколико су позитивна сва три знака вероватноћа је већа од 85%. Употребом ове скале се значајно повећава сензитивност диспечерског центра у препознавању МУ. Након иницијалне процене, диспечер мора третирати позив као ургентан и активирати тим ХМП са највишим приоритетом, будући да правовремени долазак и транспорт у најближу установу која спроводи реперфузионе терапије директно утиче на исход.

У Републици Србији екипу ХМП чине лекар (доктор медицине или специјалиста ургентне медицине), медицински техничар и возач санитетског возила. У случају сумње на акутни МУ, екипа треба да крене ка пацијенту у првом минуту по добијању адресе од стране диспечера.

По доласку на терен, екипа ХМП има обавезу да у најкраћем времену спроведе брзу, циљану процену неуролошког статуса. Најчешће коришћене скале су: FAST, CPSS, BE-FAST и MEND (*Miami Emergency Neurologic Deficit*), која је детаљнија али ипак задржава висок степен практичности (1,60). Ниједна од ових скала не поставља дефинитивну дијагнозу АИМУ, али омогућавају висок индекс сумње и рационалну ургентну тријажу. Скале су приказане у Табели 6.

3.3. Поступак са пацијентом на терену

Након што лекар ХМП на терену постави радну дијагнозу акутног МУ, неопходно је у што краћем временском периоду припремити пацијента за транспорт у адекватну установу за збрињавање пацијената са АИМУ (60). Након иницијалног прегледа, потребно је пре транспорта одредити вредности виталних параметара како би се неке од њих могле кориговати и на тај начин спре-

чити иреверзибилно оштећење пенумбре. Неопходно је и пласирање две венске каниле високог протока.

Потребно је измерити вредности артеријског притиска (АП), pulsa, сатурације кисеоника у периферној крви пулсним оксиметром, телесну температуру (ТТ) и вредност глукозе у капиларној крви (60). Уколико је вредност АП изнад 220/120mmHg, неопходно је применити лекове за снижавање АП (63). Препоручује се употреба лабеталола у дози од 10-20mg током 1-2 минута. Почетна доза се може поновити још једном. Може се користити и никардипин 5mg/сат интравенски, уз подизање дозе за по 2,5mg/сат сваких 5-15 минута до максималне дозе од 15mg/сат (60). Пошто лабетолол и никардипин нису регистровани у Србији, до њихове регистрације може се као алтернатива користити и алфа блокатор урапидил у сукцесивним интравенским болусима од 25-50mg до постизања циљне вредности. Када пацијент сарађује, може се иницијално покушати и са малим дозама инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима које пацијент треба да сажваће. Уколико је пацијент са сумњом на АИМУ хипотензиван, неопходно је инфузионим растворима кориговати вредност АП. Више вредности АП делују протективно на пенумбру.

Вредности pulsa треба измерити пулсном оксиметријом (60). Електрокардиограм би требало начинити уколико то значајно не одлаже транспорт болесника, али се обавезно мора начинити када фреквенца pulsa значајно одступа од референтних вредности и угрожава хемодинамску стабилност пацијента како би се вредности фреквенце pulsa медикаментозно кориговале. Сви пацијенти са акутним МУ морају да имају вредности $\text{SatO}_2 \geq 95\%$ (64). Уколико су вредности ниже, неопходна је примена кисеоника. Приликом примене кисеоника неопходна је титрација количине примењеног кисеоника како би се избегла хипероксија која изазива вазоконстрикцију. Пацијенти измењеног менталног статуса ($\text{GKS} \leq 8$) и ниске SatO_2 захтевају обезбеђење дисајног пута и механичку вентилацију. Током обезбеђења дисајног пута препоручује се примена адекватне седације у циљу смањења стресног и хемодинамског одговора на интубацију и превенције пораста интракранијалног притиска, уз пажљиво одржавање хемодинамске стабилности.

Још не постоји званични консензус око контроле повишене ТТ код пацијената са АИМУ, иако већина студија препоручује да се третира повишена ТТ $> 38^\circ\text{C}$ (65). Препорука је да се користи парацетамол, зато што он смањује рани морталитет, али нема утицаја на дугорочно преживљавање и функционални опоравак (1). Употреба диклофенака се не препоручује прехоспитално све док се не постави дефинитивна дијагноза о ком типу МУ се ради. Такође, не препоручује се ни примена метамизол натријума због његових системских нежељених ефеката.

Код свих пацијената са сумњом на акутни МУ неопходно је одредити вредност глукозе у капиларној крви (66). Хипогликемија ($< 3,3\text{mmol/l}$) може да имитира симптоме АИМУ. Примена 50% раствора глукозе код ових пацијената доводи до комплетног повлачења симптома и опоравка пацијента. Међутим, уколико симптоми заостају или се хипогликемија први пут манифестује симптомима МУ, неопходна је даља неуролошка обрада пацијента у ЈМУ. С друге стране, код пацијената са хипергликемијом не препоручује се употреба инсулина прехоспитално за контролу повишених вредности глукозе у крви (1,60).

3.4. Тријажа, избор циљне установе и најава јединици за мождани удар

Савремене смернице (1,60) наглашавају организацију регионалних система збрињавања можданог удара са јасно дефинисаним протоком пацијената према болницама које пружају иницијално збрињавање и примену ИВТ и центрима који спроводе МТ.

Пацијенти са позитивним скринингом на МУ треба да буду одмах транспортовани у најближу установу која може да спроведе ИВТ (67). У регионима где постоји више установа способних за ИВТ, одлука о прескакању најближе установе ради транспорта пацијента у центар са капацитетом за МТ зависи од додатног трајања путовања, очекиваног кашњења до ИВТ, доступности ендоваскуларне службе и локалних протокола.

У складу са међународним смерницама, препоручује се развој прехоспиталних алгоритама за идентификацију пацијената са сумњом на оклузију великог крвног суда (ОВКС) како би се омогућила рационална тријажа према установама које врше МТ (68,69). Међутим, не постоји

јединствена скала којом се може оценити постојање ОБКС, па се прелазно користе скале као што су RACE, LAMS или FAST-ED, уз опрез због ограничене специфичности. Скала RACE (*Rapid Arterial occlusion Evaluation*, односно брза процена оклузије велике артерије) се заснива на процени моторике, девијације погледа и афазии/агнозије и један је од најчешће коришћених алата за прехоспиталну идентификацију ОБКС (70). У студијама је показала сензитивност 70–85% и специфичност 65–80% за оклузије интракранијалне унутрашње каротидне артерије (*a. carotis interna*, АС) и сегмента М1 АСМ, али и даље није довољно прецизна за дефинитивну дијагностику. Лосанђелеска скала моторике (LAMS) је једноставна и брза скала заснована на процени фацијалне моторике, моторике руке и стиска шаке, због чега је веома практична у прехоспиталном окружењу (71). Њена способност детекције ОБКС је ограничена: типично показује сензитивност 60–75% и специфичност 65–80%, у зависности од прага (≥ 4 је најчешће коришћен). Скала FAST-ED (*Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination*) укључује најјаче предикторе ОБКС, и то девијацију погледа, афазии и хеминеглект (68). Ова скала је у више валидационих студија показала сензитивност од 70–85% и специфичност од 75–90%, што је чини једном од најтачнијих прехоспиталних скала, иако ни она не обезбеђује поуздану искључиву дијагностику ОБКС. Ове скале су приказане у Табели 7.

Све ове интервенције треба да буду предузете у кратком временском периоду, како би се обезбедио брз транспорт пацијента у најближу ЈМУ. Одмах по стабилизацији пацијента и започињању транспорта лекар ХМП мора најавити долазак пацијента дежурном неурологу у пријемно-тријажном одељењу ургентних служби или ЈМУ (1,60,72). Најава треба да садржи идентификационе податке (име, презиме, јединствени матични број грађана, лични број осигураника), тачно време почетка симптома или време када је пацијент последњи пут виђен без симптома, опис доминантних симптома и њихово трајање, вредности виталних параметара, податке о придруженим болестима и терапији (посебно о антикоагулансима уз време последње дозе), алергије, недавне операције, повреде, као и очекивано време доласка.

Овакав поступак омогућава активацију „тима за МУ”, припрему дијагностике (КТ/КТА/КТП), брже доношење одлука и скраћење времена до реперфузионе терапије.

Током транспорта морају се обезбедити континуирани мониторинг виталних функција и правовремена интервенција у случају погоршања.

Табела 7. Најчешће коришћене скале за прехоспиталну процену постојања оклузије велике артерије

Скала	Компоненте (ставке)	Опсег оцена	Гранична вредност за сумњу на ЛВО	Кључне карактеристике
RACE (<i>Rapid Arterial occlusion Evaluation</i>)	Фацијална пареза, моторика руке, моторика ноге, девијација погледа, афазии/агнозија	0–9	≥ 5	Најшире коришћена у Европи; добра сензитивност за оклузије АС/М1 и АСМ.
FAST-ED (<i>Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination</i>)	Девијација погледа, слабост руке, говор/афазии, занемаривање, компоненте скале NIHSS	0–9	≥ 4	Врло добра предиктивна вредност за ОБКС; најцитиранија у ендоваскуларној ери.
LAMS (<i>Los Angeles Motor Scale</i>)	Фацијална моторика, моторика руке, стисак шаке	0–5	≥ 4	Једноставна и брза; широко коришћена у прехоспиталним условима у САД.

Препорука	Ниво доказа	Степен препоруке
Сви позиви који указују на симптоме МУ морају се третирати као ургентни са највишим приоритетом.	III	B
Екипе ХМП треба да спроводе брзу, структурисану неуролошку процену коришћењем валидираних скала које се могу применити у кратком временском року.	I	A
Пацијенти са позитивним скринингом треба да буду транспортовани у најближу установу која пружа ИВТ.	III	A
Развој алгоритама за прехоспиталну идентификацију ОВКС је препоручен, иако ниједна скала нема високу тачност.	III	B
Прехоспитално снижавање крвног притиска се не препоручује осим ако је притисак $\geq 220/120$ mmHg.	II	D
Третман хипогликемије ($<3,3$ mmol/l) мора бити спроведен прехоспитално.	III	A
Рутинска примена кисеоника се не препоручује; O_2 се даје само ако је $SpO_2 < 95\%$.	III	A
Телесна температура $>38^\circ C$ треба да се третира парацетамолом.	III	A
Прехоспитална примена инсулина код хипергликемије се не препоручује.	III	B
Препоручује се благовремена најава ЈМУ од стране тима ХМП.	III	A

4. ХОСПИТАЛНИ ТРЕТМАН – ОРГАНИЗАЦИЈА УСТАНОВА

Већ три деценије постоје јаки докази из рандомизованих клиничких студија и метаанализа да специјализовани, мултидисциплинарни приступ лечења АИМУ започет што је пре могуће након појаве првих симптома повећава шансе за бољи опоравак, смањује дугорочно оштећење мозга, инвалидитет и трошкове здравствене заштите (73–79). Резултати досадашњих испитивања несумњиво су показали да се наведени приступ лечењу АИМУ најбоље и најефикасније остварује у оквиру специјализованих ЈМУ које обједињују све потребне дијагностичке и терапијске модалитете за постизање оптималних резултата лечења (74,76,77).

4.1. Јединица за мождани удар

Организована, специјализована болничка нега у ЈМУ један је од најзначајнијих искорака у лечењу АИМУ. Бројни докази из рандомизованих студија и метаанализа потврђују да мултидисциплинарни, протоколима вођен приступ доводи до значајног смањења смртности и инвалидитета, као и побољшања функционалног опоравка пацијената (77,80,81). Овај модел неге заснива се на структурисаном, координисаном и временски оптимизованом збрињавању пацијената које је најефикасније када се спроводи у јасно дефинисаном болничком простору намењеном искључиво пацијентима са можданим ударом.

Јединица за мождани удар обезбеђује брзу и стандардизовану иницијалну дијагностику, укључујући непосредан приступ неурорадиолошким методама, структурисану процену неуролошких дефицита, континуирани мониторинг виталних функција и правовремену примену реканалizacionих процедура када су индиковане (74,76). Подједнако важан сегмент је рана превенција и третман компликација (хипертензија, инфекције, поремећаји гутања, тромбоемболијске компликације), као и започињање рехабилитације и секундарне превенције већ у току акутне хоспитализације.

Ефикасност ЈМУ потврђена је кроз опсежне метаанализе које обухватају скоро 6.000 пацијената и показују релативно смањење морталитета за приближно 18%, повећање вероватноће функционалне независности за око 25% и смањење потребе за институционалном негом за готово 20% (81,81). Ове користи су доследно присутне без обзира на старост, пол, коморбидитете, клиничку тежину можданог удара или примену реперфузионе терапије. Савремени међународни регистри, попут регистра Америчког удружења за срце и мождани удар (AHA/ASA) и регистра Европског удружења за мождани удар (ESO), потврђују да ЈМУ обезбеђују бржу дијагностику, краће време до тромболитичке и ендоваскуларне терапије, ранију мобилизацију и мању учесталост компликација (1,73,74).

Међу кључним компонентама успешне ЈМУ су географски дефинисано одељење; стално доступни мултидисциплинарни тимови (неуролог, медицинске сестре обучене за неуролошки мониторинг, радиолог, лабораторијско особље, физиотерапеут, логопед, психолог и социјални радник); стандардизовани клинички протоколи засновани на доказима; редовни мултидисциплинарни састанци и стално усавршавање запослених; рана рехабилитација интегрисана у акутну негу и јасна комуникација са прехоспиталним и ванболничким службама (74).

Корист од организованог приступа посебно је изражена у структурно дефинисаним јединицама, док „мобилни тимови” без сталног одељења не постижу једнаки ефекат. У модерној ери реперфузионе терапије, ЈМУ остају кључни елемент висококвалитетног збрињавања, јер обезбеђују оптималне услове за брзу примену тромболизе, правовремену идентификацију кандидата за механичку тромбектомију и рано предузимање мера секундарне превенције.

Због ових доказа, ESO и Светска здравствена организација препоручују да сваки пацијент са можданим ударом, независно од његове врсте и тежине, буде лечен у оквиру функционалне ЈМУ (73). Широка примена овог модела сматра се једним од кључних показатеља квалитета здравственог система у области цереброваскуларних болести.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Пацијенте са АИМУ, кад год је то могуће, треба збрињавати у специјализованој ЈМУ.	I	A
ЈМУ треба да обезбеди мултидисциплинарни тим обучен за збрињавање МУ (неуролог, медицинске сестре, физиотерапеут, логопед, радни терапеут).	II	A
У ЈМУ треба примењивати стандардизоване протоколе за мониторинг виталних функција, процену неуролошког статуса помоћу скале NIHSS и превенцију раних компликација.	I	B
Треба примењивати протоколе за контролу крвног притиска, гликемије, температуре и оксигенације, у складу са актуелним водичима.	I	B
У одсуству контраиндикација, рану мобилизацију и рану рехабилитацију треба започети што је раније могуће.	I	A
Пре отпуста је потребно започети план секундарне превенције.	I	B
Особље ЈМУ треба да буде укључено у стално стручно усавршавање и интерне програме унапређења квалитета.	II	B
Препоручује се да ЈМУ учествује у локалним/националним регистрима МУ ради праћења исхода и побољшања квалитета.	I	B

4.2. Организација примарних и напредних (секундарних) јединица за мождани удар

Примарна јединица за мождани удар (ПЈМУ) представља основни стуб регионалне мреже збрињавања АИМУ и најважнију карику у обезбеђивању брзог и стандардизованог приступа лечењу за највећи број оболелих (76). Њихова кључна функција је пружање иницијалне, временски осетљиве дијагностике и терапије, првенствено ИВТ, као и правовремена идентификација и стабилизација пацијената код којих је индикован хитан трансфер у центре вишег нивоа ради спровођења МТ. Напредна јединица за мождани удар (НЈМУ) надовезује се на примарни ниво и има проширене дијагностичке и терапијске могућности. Ове јединице често служе као регионални центри који примају пацијенте из више примарних јединица. У здравственим системима са ограниченом доступношћу терцијарних установа, примарни и секундарни центри омогућавају једнак приступ савременом лечењу и значајно утичу на смањење смртности и инвалидитета од можданог удара.

Ефикасно функционисање ПЈМУ заснива се на непрекидној доступности стручног тима и инфраструктуре 24/7, укључујући КТ апарат, ургентну лабораторију и јасно дефинисане протоколе за иницијалну процену (74,76,78). Стандард квалитета подразумева извршење и интерпретацију КТ снимања у року од 45 минута од доласка пацијента, уз организацију процеса која омогућава примену ИВТ у што краћем року. Време од уласка у установу до започињања терапије (*Door-To-Needle Time*, DNT) треба да буде мање од 60 минута. Организовани протоколи за тријажу, неуролошку процену, доношење терапијских одлука и припрему пацијената за трансфер имају пресудан значај за ефикасност ПЈМУ и спречавање губитка драгоценог времена.

Да би се део болнице сертифицивао као ПЈМУ неопходан је мултидисциплинарни тим у чијем саставу су неуролог, радиолог, медицинске сестре обучене за неуролошки мониторинг, лабораторијско особље, физиотерапеут, логопед, психолог и социјални радник (74). Овај тим мора бити континуирано доступан и уједначено обучен према стандардима ESO. Важно место у организационој структури има именовани директор програма за МУ, који је одговоран за спровођење смерница, праћење квалитета и организацију едукације чланова тима.

Организациона структура ПЈМУ обухвата акутни део са могућношћу сталног мониторинга виталних функција, део за субакутну негу у којем се започиње рана рехабилитација, као и про-

сторије намењене мултидисциплинарним састанцима и планирању лечења (73,74,76). Иако број постеља зависи од величине региона, као оптималан стандард наводи се између 4 и 6 кревета за акутну негу на 100.000 становника, уз опрему која омогућава стандардизовану и безбедну примену интравенске терапије.

Оперативна организација обухвата јасно дефинисане циљеве времена (од уласка у установу до КТ < 20 минута; од уласка у установу до доношења одлуке < 45 минута) и прецизну поделу одговорности унутар тима (73,74,76). Медицинске сестре обављају брзу тријажу и припрему за радиолошке прегледе, радиолог обезбеђује хитну интерпретацију налаза, а неуролог доноси одлуке о реперфузионој терапији и координира даљи ток збрињавања. У ланцу хитног збрињавања, пренотификација (обавештење тима ЈМУ) од стране ХМП представља једну од кључних интервенција; бројна истраживања и препоруке ESO и АНА/ASA потврђују да пренотификација значајно скраћује време до терапије и повећава вероватноћу правовремене тромболизе.

4.2.1. Примарне јединице за мождани удар у оквиру националне мреже

Примарне и напредне ЈМУ чине основу интегрисаног модела збрињавања у којем се ови центри понашају као повезани „краси“ у мрежи, док свеобухватни (референтни) центри за мождани удар (РЦМУ) преузимају улогу „чворишних“ установа за напредне процедуре попут МТ (73,74,76). Овај модел омогућава брзу иницијалну дијагностику, ефикасну стабилизацију, оптималну употребу ресурса и правовремен транспорт пацијената којима је неопходна ендоваскуларна интервенција. Примена телемедицине додатно ојачава овај модел тако што омогућава консултације и доношење одлука без одлагања, чиме се скраћује време до терапије и унапређују клинички исходи (1,79,82).

На крају, ПЈМУ и НЈМУ представљају кључне карике у савременом систему збрињавања акутног МУ. Њихова организација, заснована на међународним препорукама и стандардизованим протоколима, омогућава брзу дијагностику, правовремену реперфузију и ефикасну сарадњу са центрима вишег нивоа. Развој мреже ПЈМУ и НЈМУ, уз пуну функционалност телемедицине и праћење квалитативних индикатора, представља основни предуслов за смањење морталитета и инвалидитета од можданог удара на националном нивоу.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
ПЈМУ и НЈМУ морају обезбедити КТ мозга 24/7, са циљем да снимање и интерпретација буду завршени у року од ≤ 45 минута од пријема.	I	A
ПЈМУ треба да обезбеди организован тим за МУ и стандардизоване протоколе за тријажу, неуролошку процену, а НЈМУ и примену ИВТ.	III	A
НЈМУ треба да тежи постизању ДНТ < 60 минута за ИВТ, уз праћење и редовно извештавање ових параметара.	I	A
ПЈМУ и НЈМУ морају имати доступну лабораторију, ЕКГ и КТ са ангиографијом ради безбедне примене реперфузионе терапије.	III	A
ПЈМУ и НЈМУ треба да имају јасан интерни алгоритам за препознавање сумње на ОВКС и активирање процедура за хитан трансфер у РЦМУ.	III	B
ПЈМУ треба да потпише званичне споразуме о трансферу са НЈМУ или РЦМУ, укључујући дефинисане временске циљеве за DIDO.	III	A
ПЈМУ и НЈМУ треба непрекидно да прате показатеље квалитета (ДНТ, стопа ИВТ, исходи) и спроводи интерне ревизије и корективне мере.	II	A
Препоручује се да ПЈМУ и НЈМУ буду сертификоване или званично признате као центри за мождани удар у складу са националним критеријумима.	II	B

4.3. Организација напредних свеобухватних центара за мождани удар

Свеобухватни или референтни центри за мождани удар (РЦМУ) највиши су ниво у хијерархији збрињавања акутних цереброваскуларних болести и чине окосницу савремених регионалних и националних мрежа (78). Ови центри, способни за ендоваскуларне неуроинтервенције, обезбеђују највиши степен дијагностичких, терапијских и неуроинтензивних капацитета, укључујући ендоваскуларне и неурохируршке процедуре, напредну неурорадиолошку дијагностику и континуирани мултидисциплинарни надзор (73,74,76,83). Њихова улога је кључна у збрињавању пацијената са тешким облицима исхемијског и хеморагијског МУ, као и комплексних неуроваскуларних стања.

Организација ових центара заснива се на 24-часовној доступности специјализованих тимова и инфраструктуре која омогућава доношење терапијских одлука без одлагања. Студије показују да лечење пацијената у РЦМУ значајно побољшава функционалне исходе, смањује смртност и редукује учесталост компликација у поређењу са стандардним болничким збрињавањем (83). Тиме се потврђује да концентрација експертизе и ресурса представља најефикаснији приступ у лечењу најтежих цереброваскуларних болести. Поред ендоваскуларних процедура које се примењују у лечењу АИМУ, ови центри обезбеђују највиши ниво збрињавања са доступношћу неурохируршких интервенција, напредних дијагностичких метода и посебне неуроинтензивне јединице.

Ови центри функционишу у склопу интегрисаног система „чворишта и крака” у коме РЦМУ представљају регионална чворишта а ПЈМУ и НЈМУ делују као „краци” који обезбеђују иницијално збрињавање и брзо упућивање пацијената којима је потребна напредна терапија (73,74,80,84). Оваква организација доказано побољшава време до реперфузије, смањује морталитет и повећава шансе за функционални опоравак.

4.3.1. Структура и организациони модел напредних центара

Организација РЦМУ мора бити заснована на начелима интегрисаног, мултидисциплинарног и временски оптимизованог приступа, у складу са препорукама ESO и АНА/ASA (1,74). Функционална структура обухвата неколико јасно дефинисаних целина:

1. Јединица за мождани удар (ЈМУ). Ове јединице чине централни елемент напредног центра и функционишу као географски и организационо јасно дефинисане целине које омогућавају континуирани мониторинг виталних и неуролошких функција, организовању тријажу, примену тромболизе и постинтервентни надзор. Опремљене су вишеканаљним мониторирама, ЕКГ апаратима, перфузионим пумпама и системима за оксигенацију. Тимови су посебно едуковани и стабилни, што је препознато као један од кључних фактора успеха. Препоручени капацитет ових јединица је од 6 до 10 кревета на 100.000 становника, у складу са оптерећењем популације.
2. Неуроинтервентна јединица. Смештена у склопу радиолошког блока и опремљена опремом за дигиталну суптракциону ангиографију (ДСА), ова јединица омогућава спровођење МТ, интраартеријске тромболизе, стентирања и других ендоваскуларних процедура. У РЦМУ интервентни тим – неурорадиолог, анестезиолог, инструментар и радиолошки техничар – мора бити доступан 24/7. Ова јединица, заједно са ЈМУ и пријемно-тријажним сегментом, представља осовину организације напредног центра.
3. Јединица за интензивно неуролошко лечење (ЈИНЛ). Ова јединица омогућава свеобухватно лечење најтежих пацијената, и то оних са масивним инфарктима, едемом мозга, поремећајем свести и респираторном инсуфицијенцијом. Опремљена је системима за инвазивни мониторинг виталних параметара и интракранијалног притиска. Организација мора омогућити брз и несметан трансфер између ЈМУ, интервентног сектора и неурохируршког блока.
4. Неурохируршки блок. Неурохируршко одељење са посебном јединицом интензивне неге представља неопходан критеријум РЦМУ или у најмању руку омогућава неурохируршке консултације и трансфер пацијената по принципу 24/7. Овај блок омогућава извођење хитних интервенција попут декомпресивне краниектомије, клипсовања анеуризми и евакуа-

ције хематома, те омогућава извођење ендоваскуларних процедура без одлагања захваљујући сталној доступности неурохирушког тима.

5. Субакутни и рехабилитациони одсек. Овај сегмент омогућава наставак лечења након акутне фазе, уз рану физикалну, логопедску и окупациону терапију. Иако не мора бити у непосредној физичкој близини интервентних и интензивних јединица, кључно је да функционише као интегрални део центра, са јасно дефинисаним стандардима и тимом који укључује неуролога, физиотерапеута, логопеда, психолога, нутриционисту и социјалног радника.
6. Телемедицински и координациони центар. Телемедицина у напредним центрима омогућава континуирану комуникацију са ПЈМУ, НЈМУ и другим установама без локалне могућности збрињавања АИМУ. Телеконсултације у реалном времену, телерадиологија, заједничко доношење одлука о реперфузионим терапијама и оптимизација транспорта доказано побољшавају исходе лечења и ефикасност целокупног система. Поред клиничких користи, телемедицина доприноси смањењу логистичких и финансијских трошкова, посебно у регионима са разутјеном популацијом.

Напредни центри морају обезбедити сталну доступност специјализованих стручњака, укључујући васкуларног неуролога, интервентног неурорадиолога, неурохирурга, анестезиолога/интензивисте, радиолога, медицинских сестара за ЈМУ и неуроинтензивну негу, као и рехабилитациони тим (73,74,76,85). Кључно особље мора бити доступно по принципу 24/7, уз дефинисана времена реаговања (15–30 минута) за ургентне индикације.

Ова кадровска структура омогућава извођење сложених процедура, доношење хитних одлука и обезбеђивање индивидуализованог, мултидисциплинарног приступа лечењу пацијената са свим типовима можданог удара. Основне разлике између примарних и напредних центара за МУ приказане су у Табели 8.

Табела 8. Кључне карактеристике примарних и референтних центара за мождани удар

Област	Примарне и напредне ЈМУ	Референтни центар за мождани удар
Доступност тима	Неуролог и обучено особље доступни 24/7	Мултидисциплинарни тим (неуролог, интервенцијски неурорадиолог, неурохирург, анестезиолог, интензивиста) доступан 24/7
Дијагностика	НККТ 24/7; КТА према могућностима	НККТ, КТА, КТП, МРА/МРИ 24/7; перфузиони протоколи стандардизовани
Терапија	ИВТ 24/7 у НЈМУ; основно збрињавање компликација	ИВТ 24/7; МТ 24/7; неурохирушке процедуре; ендоваскуларне интервенције; управљање комплексним компликацијама
Транспорт и мрежа	Координација са РЦМУ; примарно збрињавање и брзи транспорт	Регионални центар – прима пацијенте из ПЈМУ; развијене протоколарне везе са хитном помоћи и другим установама
Мониторинг	Јединица за мождани удар	Напредна јединица интензивне неге за неуролошке болеснике (ЈИНЛ)
Лабораторија	Основна дијагностика 24/7	Напредна лабораторијска дијагностика, укључујући специјалне анализе
Неурохирургија	Нема доступност 24/7	Доступна 24/7 (декомпресија, евакуација хематома, третман анеуризми и других васкуларних малформата)
Ендоваскуларна терапија	Није доступна	Механичка тромбектомија 24/7

Област	Примарне и напредне ЈМУ	Референтни центар за мождани удар
Рехабилитација	Основна рана рехабилитација у ПЈМУ, а мултидисциплинаран тим у НЈМУ	Мултидисциплинарна рана рехабилитација, логопед, физијатар, радни терапеут
Квалитет и ревизија	Праћење основних показатеља квалитета	Структурални и процесни показатељи, интерне и екстерне ревизије, непрекидна евалуација исхода
Едукација и истраживање	Основне едукације особља	Активно учешће у РКС, едукацији, националним и међународним програмима
Телемедицина	Пожељна, али не увек доступна	У потпуности интегрисана телемедицина за саветовање ПЈМУ НЈМУ
Капацитети	Ограничен број кревета	Већи капацитети, специјализована места у ЈИНЛ и ангиосалама
Логистика	Брзи пријем и стабилизација	Напредна логистичка подршка: ангиосала 24/7, операционе сале, интензивна нега

4.3.2. Улога напредних центара у националној мрежи збрињавања можданог удара

Референтни центри за мождани удар имају кључну координациону улогу у регионалним и националним мрежама (73,83–85). Њихове обавезе укључују едукацију особља у центрима ПЈМУ и НЈМУ; стандардизацију протокола и процедура; заједничке састанке, стручне анализе и евалуације случајева; учешће у националним и међународним регистрима; улогу референтних центара за све комплексне и хитне неуроваскуларне процедуре.

Оваква вертикална интеграција обезбеђује јединствен стандард неге, смањује варијабилност у исходима и омогућава најефикаснију алокацију ресурса на нивоу целог здравственог система.

Свеобухватни РЦМУ тиме постају врхунац модерног система збрињавања цереброваскуларних болести и обезбеђују оптималне услове за дијагностику, терапију и рехабилитацију, уз значајан допринос унапређењу квалитета збрињавања и смањењу терета болести на популационом нивоу.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
РЦМУ мора обезбедити МТ са обученим тимом за ендоваскуларне интервенције доступним 24/7.	I	A
РЦМУ мора обезбедити неурохирургију за хитне захвате доступну 24/7.	II	A
РЦМУ мора поседовати напредну неуролошку/интензивну јединицу (ЈИНЛ) са могућношћу збрињавања најтежих случајева.	II	A
РЦМУ мора обезбедити КТ, КТА, КТП и по могућности МР доступне 24/7 са стандардизованим протоколима за селекцију болесника за реперфузиону терапију.	II	A
РЦМУ треба да обезбеди ангиосалу и анестезиолошки тим доступне 24/7 за извођење хитних ендоваскуларних процедура.	II	A
РЦМУ преузима улогу референтног центра за пријем пацијената из ПЈМУ и НЈМУ и координацију комплексног збрињавања.	II	A
РЦМУ треба да учествује у националним и међународним регистрима и клиничким студијама ради унапређења квалитета и иновација.	III	A

4.4. Телемедицина

Телемедицина, односно *Telestroke*, представља кључну технолошку и организациону иновацију која значајно унапређује доступност стручне неуролошке неге и превазилази географске баријере унутар здравственог система (86–88). Њена примена омогућава да пацијенти у удаљеним и мањим центрима добију исти ниво дијагностичке процене и доношења терапијских одлука као и они у великим, специјализованим болницама, чиме се ефективно демократизује приступ временски осетљивим терапијама код АИМУ. Телемедицина функционише по моделу чворишта и „кракова” и повезује РЦМУ као референтна чворишта са ПЈМУ и НЈМУ, у којима често није доступна стална неуроваскуларна експертиза. Путем видео-комуникације и телерадиологије, специјалиста из централне установе може непосредно проценити неуролошки статус пацијента, прегледати неурорадиолошке снимке у реалном времену и потврдити дијагнозу АИМУ, што омогућава брже и сигурније доношење терапијских одлука.

Најважнија клиничка примена телемедицине односи се на доношење одлука о примени ИВТ у установама које немају неуролога доступног по принципу 24/7 (79,82,86,87). Пружа се подршка лекарима у ПЈМУ и НЈМУ да правовремено и безбедно процене индикације и контраиндикације за примену ИВТ, чиме се смањује ризик од кашњења и одустајања од терапије у ситуацијама које захтевају хитну интервенцију. Телемедицина омогућава и брзо препознавање пацијената са ОВКС, кандидата за МТ и организацију њиховог ургентног трансфера у РЦМУ, чиме се избегава губитак драгоценог времена и унапређује крајњи исход лечења.

Успостављање функционалног система телемедицине захтева много више од техничке опреме: то подразумева јасно дефинисане протоколе између центара, стабилну комуникациону инфраструктуру, стално усавршавање запослених и активно ангажовање руководства здравствених установа (86). Идентификација локалних координатора и добро интегрисани радни токови додатно доприносе одрживости и дугорочној функционалности система. Докази из литературе потврђују да је телемедицина безбедна и ефикасна, да су клинички исходи упоредиви са прегледом уживо и да је вођење случајева путем телемедицине успешно у готово свим консултацијама (79,82). Бројне студије и програми мрежа *Telestroke* показали су да телемедицина омогућава доношење терапијских одлука у истом временском оквиру као у свеобухватним центрима, уз једнако високу безбедност и ефикасност. Најбоље проучени модел је немачки пројекат *TeleMedical Project for Integrative Stroke Care* (TEMPiS), који је показао да центри повезани телемедицински имају значајно краће време до одлуке о реперфузионој терапији, веће стопе примене ИВТ и боље функционалне исходе у поређењу са центрима без телемедицинске подршке (89,90). Метаанализе потврђују да телемедицина смањује варијабилност квалитета збрињавања међу центрима, повећава тачност идентификације пацијената са ОВКС и омогућава оптимално доношење одлука у реалном времену (79,82,88). Телемедицина смањује учесталост погрешних клиничких процена, унапређује безбедност пацијената кроз рану идентификацију компликација и правовремено доношење терапијских одлука, повећава доступност специјалистичке експертизе у руралним и удаљеним срединама, те доприноси смањењу укупних трошкова здравственог система, нарочито у дугорочној примени (86). Осим клиничке ефикасности, телемедицина је и економски рационално решење које доприноси смањењу укупних трошкова лечења и оптималнијој расподели специјалистичких ресурса.

Телемедицина у националној мрежи за МУ функционише као „виртуелни нервни систем” који повезује установе различитог нивоа и претвара скуп независних болница у интегрисани систем неге (87). Тиме се смањује варијабилност у клиничкој пракси, повећава доследност примене протокола и омогућава да доступност експертске неге зависи од мрежне повезаности, а не од физичке локације пацијента. У вишеслојном систему који обухвата ПЈМУ, НЈМУ и РЦМУ, телемедицина представља кључни елемент који обезбеђује одрживост и ефикасност модела чворишта и „кракова” и директно доприноси побољшању исхода код пацијената са АИМУ (86).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Имплементирати систем <i>Telestroke</i> у регионалној мрежи ради повећања доступности експертизе у ПЈМУ и удаљеним установама.	I	A
Треба користити телемедицину за даљинску процену неуролошког статуса и неурорадиолошких снимака у реалном времену.	III	A
Систем <i>Telestroke</i> се препоручује за доношење одлуке о примени ИВТ у установама које немају неуролога доступног 24/7.	II	B
Мреже <i>Telestroke</i> могу се користити за тријажу пацијената са АИМУ који су потенцијални кандидати за трансфер и МТ.	III	B
Неопходно је успоставити стандардизоване, писмене протоколе за рад телемедицинског система и његову интеграцију у радне токове болница.	V	A
Потребно је планирати и финансијски подржати мрежу на нивоу државе/региона, укључујући кроз одржавање регистра, телемедицину и стално усавршавање.	IV	B

5. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРОТОКОЛ

Савремени дијагностички имиџинг протокол за АИМУ осмишљен је тако да се у најкраћем могућем року одговори на три кључна питања:

- Да ли постоји интракранијално крварење?
- Да ли постоји оклузија великог крвног суда?
- Да ли постоји мождано ткиво које се може спасти (пенумбра)?

Овакав логичан, ефикасан и временски оптимизован приступ представља окосницу савременог третмана акутног исхемијског можданог удара и омогућава доношење терапијских одлука темељених на анатомији, патологији и физиологији – у реалном времену и под максималним временским притиском (1).

По доласку у болницу процењују се витални параметри, обавља се кратак неуролошки преглед са скором NIHSS, успоставља интравенски пут и узимају иницијалне лабораторијске анализе. Примарни циљ је постизање времена DTI од ≤ 20 минута. Неуролошка процена и припрема за терапију морају тећи паралелно са транспортом пацијента ка КТ скенеру.

5.1. Компјутеризована томографија мозга

Нативни КТ (НКТ) мозга први је и најважнији корак у дијагностичкој каскади. Његова примарна улога је да брзо и поуздано искључи ИЦХ, које представља апсолутну контраиндикацију за примену ИВТ, те је ова информација од пресудног значаја за даље одлуке (4,52). Истовремено, НКТ омогућава идентификацију раних знакова исхемије и индиректних показатеља ОВКС, што има значајну прогностичку и селекциону вредност.

Иако је налаз НКТ у хиперакутној фази често без уочљивих паренхимских промена, пажљивом анализом могу се идентификовати суптилни рани знаци исхемије чије је препознавање важно за прогнозу и планирање лечења (51,52). Знак хипердензне артерије је директна визуализација тромба у лумену артерије, најчешће АСМ (91). Овај налаз указује на присуство ОВКС, обично великог тромботског оптерећења, и повезан је са тежом клиничком сликом, лошијим колатералама и неповољнијим функционалним исходом уколико се не постигне реперфузија. У студијама је показано да пацијенти са хипердензним знаком АСМ имају већи обим инфаркта и лошије тромбесечне исходе у поређењу са болесницима без овог знака (91–93). Губитак диференцијације сиве и беле масе – манифестује се брисањем границе између кортикалне сиве и супкортикалне беле масе, посебно у подручју лентиформног једра и инсуларног кортекса (тзв. „инсуларни знак”) (51). Овај налаз указује на рани цитотоксични едем и већи обим угроженог ткива. Брисање кортикалних сулкуса – едем можданих вијуга доводи до сужења или нестанка субарахноидалних простора, што је још један индиректан знак повишеног интракранијалног притиска и већег волумена исхемијске лезије.

Налаз на НКТ може се додатно квантификовати помоћу оцене ASPECTS (51,52). Нижа оцена ASPECTS указује на већи обим раног оштећења, повезан је са већим ризиком од хеморагијске трансформације након реперфузионе терапије и лошијим функционалним исходом. Студије показују да нижа оцена ASPECTS представља независан предиктор ХТ после ИВТ и/или МТ, док виша оцена ASPECTS корелира са мањим ризиком од крварења и бољим исходом (94–96). Кључни је алат у селекцији пацијената за МТ, јер омогућава брзу процену обима већ насталог инфаркта на основу стандардизованог НКТ прегледа и помаже у процени односа ризика и користи од агресивних реперфузионих процедура.

5.2. Компјутеризована томографска ангиографија

Компјутеризована томографска ангиографија артерија главе и врата представља централни елемент савременог дијагностичког алгорита код АИМУ јер омогућава брзу, поуздану и прецизну идентификацију присуства, локализације и дужине артеријске оклузије у екстракранијалним и интракранијалним крвним судовима (1,4,54). Ова информација је кључна за селекцију пацијенте-

ната за МТ и процену етиологије možданог удара. КТ ангиографија се изводи непосредно након НКТ, без померања пацијента, чиме се постиже оптимална ефикасност у хитним, временски осетљивим ситуацијама. Помоћу КТА са високом сензитивношћу и специфичношћу може детектовати ОВКС. Такође, КТА пружа и детаљан приказ морфологије лука аорте, каротидних артерија, вертебробазиларног система и проксималних интракранијалних сегмената. На основу ових података неуроинтервентни тим може раније планирати стратегију приступа, имајући у виду анатомске варијанте и потенцијалне техничке изазове. Важно је нагласити и да су све кључне рандомизоване студије које су дефинисале ефикасност МТ, користиле КТА као основну методу за потврду ЛВО и селекцију пацијената за ендоваскуларни третман (97–101). Тиме је КТА постављена као стандардни, неизоставни корак у одлучивању о реперфузионим стратегијама код АИМУ (1).

Посебну вредност КТА има у детекцији тандем лезија, високоградусних стеноза или оклузија екстракранијалне каротиде, које су чест извор емболизације у средњу možдану артерију (50,52,54,102). КТ ангиографија је такође метода избора за препознавање дисекција, нарочито у млађим популацијама и у случајевима атипичне клиничке презентације.

Једна од најважнијих компоненти КТА интерпретације јесте процена колатералног крвотока, који представља независан прогностички фактор (54,102). Добро развијене колатерале повезане су са мањим језгром инфаркта, споријом прогресијом исхемије и бољим функционалним исходом након механичке тромбектомије. Насупрот томе, лош колатерални статус предиктор је брзог проширења инфаркта и лошијег исхода чак и у случају успешне реканализације.

У целини, КТА представља незаменљив дијагностички модалитет који обједињује анатомске, етиолошке и прогностичке информације и чини основу на којој почива савремени алгоритам збрињавања пацијената са сумњом на ОВКС и кандидата за МТ.

5.3. Компјутеризована томографска перфузија

Компјутеризована томографска перфузија представља метод који превазилази класичан анатомски приказ мозга и омогућава процену хемодинамских и метаболичких карактеристика церебралне циркулације у реалном времену (103). Њена кључна вредност лежи у разликовању иреверзибилно оштећеног možданог ткива (језгро односно *core* инфаркта) од угроженог, али још увек виталног ткива које се може спасти реперфузијом (пенумбра). Овај физиолошки концепт, познат као „ткивни сат”, представља основу за селекцију пацијената за реперфузионе терапије у продуженом временском прозору (од 6 до 24 сата од настанка симптома).

Аутоматизовани софтверски системи генеришу колор-кодиране перфузионе мапе на основу проласка контрастног средства кроз možдани паренхим (103–105). Најважнији перфузиони параметри укључују:

- Церебрални волумен крви (CBV) – укупна количина крви у датој регији мозга. Смањење церебралног волумена високо је специфично за језгро инфаркта и представља поуздани маркер иреверзибилног оштећења.
- Церебрални проток крви (CBF) – брзина испоруке крви у možдано ткиво. Церебрални проток крви је смањен и у језгру и у пенумбри, али изразито ниске вредности (нпр. <30% контралатералне хемисфере) најчешће дефинишу језгро инфаркта.
- Тмакс, МТТ и ТТП – временски параметри који одражавају успорен и пролонгиран пролазак крви кроз угрожено ткиво; продужен Тмакс (нпр. >6 сек.) најчешће одређује укупну зону хипоперфузије (језгро + пенумбра).

Клинички циљ перфузионе анализе јесте идентификација перфузионог неподударања (*mismatch*), односно несклада између мале зоне језгра и знатно веће зоне хипоперфузије (103–105). Велики несклад указује на значајну количину ткива које се може спасти реперфузијом, те представља основу за интервенцијску селекцију у продуженом временском прозору. Овакав приступ валидиран је у неколико кључних студија, које су показале да пацијенти са релативно малим језгром инфаркта али великом зоном пенумбре имају значајно бољи функционални исход након МТ упркос протеклом времену од настанка симптома (55,56). Ови резултати увели су перфузионе

параметре у рутинску клиничку праксу и проширили могућност терапије изван традиционалног временског оквира.

У целини, КТП је постао неизоставан алат у савременом протоколу збрињавања АИМУ, јер омогућава персонализовану селекцију пацијената на основу „колика је вредност ткива које се још може спасти”, а не само на основу протеклог времена.

5.4. Магнетна резонанца

Магнетна резонанца мозга, посебно секвенца DWI, представља најосетљивију методу за детекцију и прецизно разграничење акутног инфаркта мозга, често већ и у првих неколико минута након настанка симптома (106,107). Захваљујући високој просторној резолуцији и могућности визуелизације цитотоксичног едема у његовој најранијој фази, МР је изузетно вредна дијагностичка метода у специфичним клиничким ситуацијама, иако логистички захтевнија и мање доступна у поређењу са КТ-ом.

Концепт неподударања према секвенци DWI–FLAIR један је од најважнијих напредака у селекцији пацијената са непознатим временом настанка симптома (мождани удар при буђењу) за ИВТ (108). Секвенца DWI приказује зоне рестрикције дифузије воде, што одражава цитотоксични едем и представља најранији маркер акутног инфаркта (50,106). Лезија видљива на овој секвенци у акутној фази сматра се веома поузданим показатељем језгра инфаркта. Секвенца FLAIR приказује промене које су последица вазогеног едема, чији развој захтева одређено време (најчешће ≥ 4.5 –6 х од почетка симптома). Неслагање између присутне лезије на секвенци DWI и одсуства одговарајућег сигнала на секвенци FLAIR сугерише да је АИМУ настао релативно недавно, унутар терапијског прозора за ИВТ. Овај концепт клинички је потврђен у студији WAKE-UP, која је показала да пацијенти са нескладом између секвенци DWI и FLAIR имају користи од тромболитичке терапије упркос непознатом времену почетка симптома (108). Овај приступ је значајно проширио могућности реперфузионе терапије код пацијената који традиционално не би били кандидати због непознатог времена почетка.

МР ангиографија (МРА), у виду како контрастне тако и технике TOF, омогућава откривање оклузија и стеноза великих крвних судова са високом дијагностичком тачношћу (50). У клиничкој пракси, МРА се може користити као алтернатива за КТА, посебно у случајевима када је примена једног контраста контраиндикована (алергијске реакције, бубрежна инсуфицијенција, трудноћа). Иако генерално спорија и логистички захтевнија од КТА, МРА нуди предност избегавања јонизујућег зрачења и контрастних агенаса код осетљивих популација.

МР перфузија користи исте физиолошке принципе као КТ перфузија и омогућава процену укупне зоне хипоперфузије, језгра инфаркта и пенумбре (107). Параметри попут волумена и протока церебралне крви, МТТ/Тмакс анализирају се на сличан начин као на мапама КТП и могу служити за селекцију пацијената у продуженом прозору за МТ. Предности МР перфузије укључују већу прецизност паренхимске анализе без излагања зрачењу, док су ограничења углавном логистичке природе (доступност, време снимања).

5.5. Катетерска ангиографија

Дигитална суптракциона ангиографија (ДСА) сматра се златним стандардом за приказ цереброваскуларне анатомије захваљујући највишој просторној и темпоралној резолуцији међу свим расположивим дијагностичким методама (1,4). Реч је о инвазивној процедури која подразумева катетеризацију артеријског система, најчешће путем феморалног или радијалног приступа, уз селективно убризгавање једног контрастног средства и снимање у реалном времену помоћу флуороскопије. Овај приступ омогућава изузетно прецизну визуелизацију лумена крвног суда, хемодинамских карактеристика и евентуалних патолошких промена.

У клиничкој пракси ДСА има двојаку улогу, и то дијагностичку и терапијску. Иако је у акутном збрињавању МУ дијагностичка примена ДСА значајно смањена због доступности и брзине КТА, она и даље остаје непроцењива у случајевима када неинвазивне методе нису довољне (109,110). ДСА се користи у процени комплексних стања као што су сумња на васкулитис, артери-

овенске малформације, фистуле, интракранијалне анеуризме или у ситуацијама када су КТА/МРА налази нејасни, неконклузивни или контрадикторни. Због могућности детаљне визуализације и динамичког праћења протока, ДСА омогућава прецизну диференцијацију суптилних патолошких ентитета који се не морају јасно видети на неинвазивним модалитетима.

Дигитална суптракциона ангиографија је основна имиџинг метода током ендоваскуларних интервенција, укључујући МТ, балон-дилатације, стент-реканализацију, као и емболизацију анеуризми или артериовенских малформација (4). Током ових процедура, ДСА обезбеђује снимање високе темпоралне резолуције у реалном времену, што је неопходно за безбедно и ефикасно извођење захвата и праћење тренутног ефекта реперфузије.

У хиперакутној фази АИМУ, ДСА се данас врло ретко користи искључиво дијагностички, јер је КТА омогућила брзу, доступну и неинвазивну детекцију ОВКС без одлагања терапије (54). Стога се ДСА се изводи готово искључиво када је већ донета одлука о МТ или другој ендоваскуларној интервенцији.

5.6. Остала дијагностика

Електрокардиограм (ЕКГ) представља обавезан део почетне дијагностичке процене болесника са сумњом на АИМУ, првенствено због идентификације АФ, најважнијег ФР за кардиоемболијски МУ (1,4). Препознавање новонастале или пароксизмалне АФ има директне импликације на секундарну превенцију и одређивање оптималне антикоагулантне терапије. ЕКГ такође може открити истовремену исхемију миокарда, аритмије или знаке хемодинамске нестабилности, што може значајно утицати на безбедност реперфузионе терапије. С обзиром на то да се пароксизмална АФ често не детектује иницијалним ЕКГ-ом, препоручује се континуирано праћење (телеметрија) путем ЕКГ-а током 24–72 сата, чиме се значајно повећава вероватноћа откривања интермитентних аритмија и других клинички релевантних поремећаја ритма.

Лабораторијска обрада мора бити брза и циљана, али не сме успоравати доношење терапијских одлука (1,4). Неопходне анализе укључују:

- гликемију, која се проверава одмах по пријему, јер хипогликемија може oponaшати клиничку слику МУ;
- коагулациони статус (ИНР, активирано парцијално тромбoplastинско време – аРТТ, тромбинско време – ТТ), који је од кључног значаја за безбедну примену ИВТ и искључивање коагулопатија;
- комплетну крвну слику (ККС), првенствено ради провере броја тромбоцита, јер је тромбоцитопенија контраиндикација за ИВТ;
- срчане биомаркере (тропонин), који могу бити повишени услед неурогеног срчаног стреса, али и указивати на истовремени акутни коронарни синдром;
- бубрежну функцију (креатинин), која детерминише безбедност примене једног контраста при тестовима путем КТА, КТП и ДСА.

Савремени дијагностички протокол код АИМУ заснива се на принципу паралелног функционисања дијагностике и припреме за потенцијалну реперфузиону терапију. Циљ је постизање најкраћег могућег времена „од врата до терапије”, уз минимализацију свих елемената који би могли одложити неуролошку или ендоваскуларну интервенцију.

5.7. Технолошки напредак – улога вештачке интелигенције

У последњој деценији развој вештачке интелигенције (ВИ) и аутоматизованих софтверских платформи значајно је трансформисао дијагностику и клиничко одлучивање у лечењу АИМУ (111,112). Највећи напредак остварен је у аутоматској анализи перфузионих студија (КТП/МРП), које омогућавају брзу процену инфарктног језгра и пенумбре и тиме олакшавају селекцију кандидата за МТ, посебно у продуженом терапијском прозору (55,56).

Традиционална анализа перфузије захтевала је експертизу неурорадиолога и била је временски захтевна и субјективна. Савремени ВИ, засновани на машинском учењу и дубоким неурон-

ским мрежама, омогућавају готово тренутну и стандардизовану квантификацију церебралног крвног волумена и церебралног протока крви, Тмакс и других параметара, чиме скраћују време одлучивања на неколико минута и смањују варијабилност између посматрача (113,114).

Најчешће коришћен систем RAPID (*iSchemaView*) аутоматски израчунава волумен инфарктног језгра (CBF <30%) и волумен исхемијски угроженог, али реверзибилног ткива (Тмакс >6 сек.), дајући јасан приказ одржане пенумбре (115). Овај софтвер је био кључан у великим студијама које су дефинисале селекцију у продуженом временском прозору (55,56).

Поред RAPID-а, у клиничкој пракси широко се користе и други алати ВИ (115):

- *Brainomix e-Stroke Suite* – аутоматска додела оцене ASPECTS, детекција ОБКС, анализа перфузије;
- *Viz.ai* – детекција ОБКС путем дубоког учења + аутоматско обавештавање тима;
- *CINA (Avicenna.AI)* – детекција акутних исхемијских и хеморагијских лезија;
- *Syngo.via (Siemens)* – систем ВИ којим се обједињује анализа перфузије, тродимензионална визуализација и аутоматизовано извештавање.

Интеграцијом ових система у болничке мреже постижу се бржа комуникација унутар тима за лечење можданог удара и скраћење времена од дијагнозе до реперфузије. У будућности се очекује даљи развој ВИ које ће комбиновати перфузионе, клиничке и генетске информације ради персонализованог одређивања ризика и користи од МТ. И поред напретка, коначна одлука о интервенцији и даље мора бити у рукама неуролога и интервентног неурорадиолога.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Нативни КТ мозга треба урадити у року ≤ 20 минута од доласка пацијента ради брзог искључивања ИЦХ.	II	A
КТА треба спровести одмах након НКТ код пацијената са сумњом на ОБКС, односно кандидата за МТ.	II	A
НКТ и КТА не треба одлагати због одређивања нивоа креатинина у серуму.	II	B
КТП или МР перфузију треба користити код пацијената у продуженом временском прозору (6–24 сата) ради одређивања односа језгра и пенумбре.	I	B
Код пацијената са непознатим временом настанка симптома (тзв. <i>wake-up stroke</i>), МР са неслагањем DWI/FLAIR може се користити за селекцију за ИВТ.	II	B
Свим пацијентима са АИМУ треба урадити ЕКГ одмах по пријему, али без одлагања примене ИВТ.	II	B
Свим пацијентима са сумњом на МУ треба одмах проверити ниво гликемије, пошто хипогликемија може имитирати МУ.	II	A
Свим пацијентима са сумњом на МУ треба проверити коагулациони статус (ИНР, аРТТ) и број тромбоцита, што не треба да одлаже примену ИВТ, осим код пацијената са познатом коагулопатијом или употребом антикоагулантне терапије.	II	B
Дијагностички процес мора бити организован тако да се неуролошка процена, лабораторијска обрада и припрема за реперфузионе терапије обављају паралелно, а не секвенцијално.	II	B

6. РЕПЕРФУЗИОНА ТЕРАПИЈА – ПРИМЕНА СИСТЕМСКЕ ТРОМБОЛИТИЧКЕ ТЕРАПИЈЕ

Интравенска тромболиза применом рекомбинантног ткивног активатора плазминогена (алтеплаза), у дози од 0,9mg/kg телесне масе, прва је одобрена системска реперфузиона терапија за пацијенте са АИМУ (116). Ефикасност ове терапије је већа ако се примени што раније у односу на време настанка симптома. Доступност примене ИВТ, проценат пацијената са АИМУ лечених на овај начин, те време које протекне од настанка симптома до примене терапије (*Onset-To-Treatment Time*, ОТТ) или од уласка у болничку установу до примене лека (DNT) данас се користе као показатељи квалитета организације здравственог система у земљи (1,116). Међутим, употреба ИВТ варира широм Европе најнижа је у деловима континента у којима је инвалидитет услед МУ највећи. Људи који живе у руралнијим подручјима, ван великих болничких центара и у земљама са скромнијим приходима имају мањи приступ ИВТ (116).

6.1. Интравенска тромболиза алтеплазом у првих 4,5 сата од настанка симптома možданог удара

Прву потврду ефикасности интравенске тромболизе у АИМУ дала је студија NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study*) студија (117). Овим испитивањем, спроведеном у 39 центара у САД, обухваћено је 624 пацијента, а примена рекомбинантног ткивног активатора плазминогена (ртПА) у дози од 0,9mg/kg (макс. 90mg), у прва три сата од почетка симптома значајно је побољшала функционални исход. Најважнија компликација била је ИЦХ код 6,4% пацијената (3% фатално). На основу ових резултата америчка агенција за храну и лекове (FDA) је 1996. одобрила алтеплазу за АИМУ, а европска агенција за лекове (ЕМА) је то учинила 2002. (116). У Србији се ИВТ примењује од 2006. (118).

Рани налази додатно су потврђени метаанализом студија ATLANTIS (*Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*) (119), ECASS II (*Second European–Australasian Acute Stroke Study*) (120) и NINDS (117), која је указала на то да се ефекат алтеплазе може продужити и на период након иницијалног тросатног прозора (121). Ови подаци били су основ за студију ECASS III (*Third European Cooperative Acute Stroke Study*), која је потврдила корист примене алтеплазе у интервалу од 3 до 4,5 сата, чиме је званично проширен терапијски прозор (122).

Временска зависност ефекта додатно је потврђена у две велике метаанализе. Вордло (Wardlaw) и сарадници су анализом десет клиничких студија са укупно 6.887 пацијената показали да примена алтеплазе у првих 6 сати смањује ризик смрти или инвалидитета за ~15% (однос шанси (ОШ) 0,84), уз највећу корист унутар 3 сата (ОШ 0,68) (123). У другој метаанализи аутори су обрадили податке девет рандомизованих клиничких студија (РКС), са укупно 6.756 пацијената и показали да алтеплаза значајно повећава вероватноћу одличног исхода (mRS 0–1) и то када се примени: ≤3 сата (ОШ 1,75), 3–4,5 сата (ОШ 1,26), док после 4,5 сата нема јасног терапијског ефекта (124).

Иако алтеплаза повећава ризик симптоматског ИЦХ (сИЦХ) (ОШ 3,7–5,5) и ране фаталне хеморагије (ОШ 4,2–7,1), укупна корист остаје доминантна: апсолутно повећање одличног функционалног исхода износи ~6,8%, док је апсолутни ризик фаталног крварења око 2,2% (123,124). Такође, рана смртност због сИЦХ не утиче на укупни 90-дневни морталитет (однос ризика (ОР) 1,08).

Подгрупне анализе нису показале разлике у ефекту између лакунарних и других типова инфаркта, нити јасну везу између присуства ангиографски потврђене ОВКС и снаге терапијског одговора (125–128).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Примена алтеплазе у дози од 0,9mg/kg унутар 4,5 сата значајно побољшава функционални исход и представља стандардну реперфузиону терапију за АИМУ, иако повећава ризик од сИЦХ.	I	A
ИВТ се препоручује код свих пацијената који испуњавају критеријуме за лечење, независно од подтипа ИМУ, иако терапијски ефекат може варирати, нарочито код ОВКС.	II	B
Лечење ИВТ треба започети што је пре могуће након доласка пацијента, без непотребног одлагања због додатних дијагностичких процедура које нису неопходне за доношење терапијске одлуке.	II	A

6.2. Интравенска тромболиза алтеплазом у периоду 4,5-9 сати од настанка симптома

Метаанализа индивидуалних података из девет рандомизованих студија (укупно 6.756 пацијената), објављена у раду Емберсона (Emberson) и сарадника. показала је да је 98,5% пацијената било рандомизовано након нативне КТ (124). У шест од девет студија пацијенти су могли бити укључени и након 4,5 сата, и то до 6 сати од почетка симптома (1229 пацијената лечених алтеплазом наспрам 1166 који су примали плацебо). Ова анализа није показала статистички значајну корист од примене алтеплазе након 4,5 сата када се селекција заснива искључиво на НКТ-у (mRS 0–1: ОШ 1,15; mRS 0–2: ОШ 1,03). Време у којем доња граница 95% индекса поверења (ИП) прелази 1,0 процењено је на 5,1 сат, што представља крај поуздано ефикасног прозора заснованог на НКТ-у.

Према анализама студија, додатно повећање ризика за паренхимски хематом (ПХ) тип 2 и сИЦХ није забележено након 4,5 сата (ОШ 6,89; 95% ИП 4,17–11,38 наспрам ОШ 5,58; 95% ИП 3,35–9,30), док је апсолутни ризик од сИЦХ износио 3,1%. Тромесечни морталитет био је благо виши у групи лечених након 4,5 сата (ОР 1,22; 95% ИП 0,99–1,50), али без статистичке значајности (129).

Перфузиони модалитети омогућавају селекцију пацијената код којих је, и након истека класичног прозора, присутно вијабилно ткиво које би могло имати користи од тромболизе. Већина студија које су испитивале ИВТ у продуженом прозору укључивала је и пацијенте са познатим, али и са непознатим временом почетка симптома. У студији EPITHET (*Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial*), која је обухватила 101 пацијента у прозору 3–6 сати, алтеплаза је довела до већег степена реперфузије и мањег пораста језгра, али без јасног побољшања функционалног исхода (130). Супериорност алтеплазе над плацебом (ОШ 1,20; 95% ИП 0,63–2,27) није доказана ни у студији ECASS-4 EXTEND (*European-Australasian Acute Stroke Study 4*), у којој је 119 пацијената селектовано према критеријумима неслагања налаза МР (језгро < 100ml; перфузиона лезија ≥ 20ml при Тмакс > 6 сек.; однос > 1,2) (131).

Насупрот томе, студија EXTEND (*Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits*), која је укључила 225 пацијената у прозору 4,5–9 сати, коришћењем КТП или критеријума МР PWI/DWI (језгро ≤ 70ml, пенумбра > 10ml, однос > 1,2), показала је значајно већи проценат одличног функционалног исхода (mRS 0–1: 35,4% према 29,5%; $p=0,04$), уз повећан ризик од сИЦХ (132). Ефекат тромболизе није зависио од тачног времена унутар 4,5–9 сати. Комбинована метаанализа ове три студије ($n=414$) потврдила је да пацијенти селектовани перфузионим имицином имају већу вероватноћу одличног исхода (36% наспрам 29%; ОШ 1,86; $p=0,01$) уз повећану учесталост сИЦХ (5% наспрам <1%; ОШ 9,7; $p=0,03$), без утицаја на морталитет (133). Око 62% пацијената имало је ОВКС, али МТ није била планирана, па се резултати односе искључиво на ИВТ.

На основу доступних података сматра се да пацијенти у прозору од 4,5 до 9 сати могу имати користи од ИВТ алтеплазом само ако перфузиони КТ или МР покаже несклад између језгра и пенумбре (језгро ≤ 70ml, пенумбра > 10ml, однос > 1,2) (1,116). Код пацијената који нису испу-

њавали критеријуме студије EXTEND, накнадна анализа података помоћу аутоматизованог софтвера није показала ефекат алтеплазе у односу на плацебо (ОШ 1,22; 95% ИП 0,48–3,10) (133). Тренутно не постоје докази из рандомизованих студија који би подржали примену ИВТ у овом прозору ако се планира МТ.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Алтеплаза се може применити у прозору од 4,5 до 9 сати само код пацијената селектованих перфузионо–анатомским неслагањем (језгро $\leq 70\text{ml}$, пенумбра $>10\text{ml}$, однос $>1,2$).	II	B
Примена алтеплазе након 4,5 сата без перфузионе селекције (само на основу НКТ) не показује јасну корист и не препоручује се.	III	B
Код перфузионо селектованих пацијената, примена алтеплазе значајно повећава вероватноћу одличног функционалног исхода, уз вишу учесталост сИЦХ.	II	B
У продуженом временском прозору (од 4,5 до 9 сати), код пацијената који су кандидати за МТ нема довољно доказа да рутинска примена ИВТ додатно побољшава исход у односу на саму МТ.	III	B

6.3. Интравенска тромболиза алтеплазом код možданог удара при буђењу (*wake-up stroke*) и možданог удара непознатог времена почетка

Око 20% АИМУ открива се при буђењу, када је од последњег виђења пацијента без дефицита протекло више од 4,5 сати, што је традиционално представљало контраиндикацију за ИВТ (134). Током последње деценије развијени су критеријуми селекције засновани на медицинском имицину који омогућавају идентификацију пацијената са очуваним вијабилним ткивом и потенцијалном користи од реперфузионе терапије упркос непознатом времену почетка симптома. Најутицајније рандомизовано испитивање у овој популацији била је студија WAKE-UP (*MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset*), која је укључила 503 пацијента (108). Основни критеријум селекције било је неслагање између DWI и FLAIR – односно присуство акутне лезије на налазу DWI уз одсуство одговарајућег сигнала FLAIR, што указује да је možдани удар настао унутар последњих 4,5 сата. Пацијенти планирани за МТ нису укључивани, док је ОБКС постојала код 34% испитаника. Примена алтеплазе значајно је повећала вероватноћу одличног функционалног исхода (mRS 0–1; ОШ 1,61) и укупног бољег опоравка. Ризик од сИЦХ био је нешто виши, али без статистичке значајности, док је тромесечна смртност била благо повећана.

Јапанска студија THAWS (*Thrombolysis With Alteplase at 0.6 mg/kg for Stroke With Unknown Time of Onset Using MRI*) користила је исти критеријум селекције, али нижу дозу алтеплазе (0,6mg/kg) (135). Због раног прекида, на 131 рандомизованом пацијенту није показана разлика у исходима између алтеплазе и плацеба, нити у морталитету или учесталости сИЦХ. Перфузионо засноване стратегије селекције испитиване су у студијама EXTEND и ECASS-4 EXTEND (131,132). У студији EXTEND, код 225 пацијената забележена је већа стопа одличног функционалног исхода уз повећан ризик од сИЦХ, док ефекат није зависио од конкретне дужине времена у оквиру 4,5–9 сати. У студији ECASS-4 EXTEND (MP критеријуми) није доказана статистички значајна предност алтеплазе.

Најновија систематска анализа обухватила је 843 пацијента из студија WAKE-UP, THAWS, EXTEND и ECASS-4 EXTEND (136). Сви су били селектовани на основу неслагања између DWI и FLAIR или перфузионог неслагања. У поређењу са плацебом, алтеплаза је значајно повећала шансу за одличан исход (mRS 0–1; ОШ 1,49) и бољи укупни функционални опоравак, уз већи ризик од сИЦХ и тромесечне смртности. Корист тромболизе била је доследна без обзира на модалитет снимања (КТ или МР) или присуство ОБКС. Рандомизовани подаци о комбиновању ИВТ и МТ у овој популацији још увек нису доступни (116).

Препорука	Класа препоруке	Ниво доказа
За одабир пацијената са можданим ударом при буђењу и непознатим временом почетка симптома АИМУ за примену ИВТ може се користити и МР селекција помоћу неслагања између DWI и FLAIR.	II	B
Примена алтеплазе може побољшати функционални исход код пацијената са непознатим временом почетка симптома ИМУ селектованих на основу неслагања између DWI и FLAIR или КТП.	II	B
Критеријуми неслагања КТП (језгро $\leq 70\text{ml}$, пенумбра $>10\text{ml}$, однос $>1,2$) могу се користити за селекцију пацијената за ИВТ у року од 4,5 до 9 сати, као и код непознатог времена почетка симптома.	II	B

6.4. Апсолутне контраиндикације за примену интравенске тромболизе

Интравенска тромболиза алтеплазом не сме се примењивати у ситуацијама када ризик од озбиљних компликација, нарочито интрацеребралног крварења, надмашује потенцијалну корист од реперфузије (116,137). Акутно интракранијално крварење је апсолутна контраиндикација за тромболизу, јер примена фибринолитичке терапије у таквом случају може изазвати фатално погоршање. Примена алтеплазе није препоручена код пацијената чији КТ снимци показују опсежне зоне јасне хипоатенуације које представљају иререверзибилну некрозу можданог ткива (96). Ови пацијенти имају лошу прогнозу без обзира на реперфузију, те је давање алтеплазе у том контексту без користи.

Терапија алтеплазом је штетна и контраиндикована код пацијената који су имали мождани удар или тешку повреду главе у претходна три месеца, због повећаног ризика од рекрварења у осетљивим подручјима мозга (116,137). Такође, ИВТ не треба примењивати код посттрауматског инфаркта који се јавља током акутне хоспитализације.

Код пацијената са благим, неонеспособљујућим можданим ударом примена алтеплазе није од користи (138). У овој популацији лек не доприноси бољем функционалном исходу, док ризик од хеморагијских компликација остаје присутан.

Код пацијената са недавном интракранијалном или спиналном хирургијом (у последња 3 месеца), као и код оних са историјом интрацеребралног крварења, примена алтеплазе је потенцијално штетна и не препоручује се (116,137).

Интравенска тромболиза је контраиндикована код пацијената са симптомима који указују на САХ, све док се САХ не искључи одговарајућим дијагностичким методама (116,137).

Код пацијената са структурним гастроинтестиналним малигнитетом или недавним гастроинтестиналним крварењем (у претходних 21 дан), тромболиза је потенцијално штетна. Слично томе, код пацијената са интрааксијалним интракранијалним туморима, ИВТ се не препоручује због високог ризика од интратуморског крварења (116,137).

Код дисекције аортног лука ИВТ носи ризик срчане тампонаде и одлаже хитну кардиохирургију, те је не треба примењивати (116,137).

Исхемијски МУ је честа компликација инфективног ендокардитиса, при чему су инфаркти најчешће последица септичких емболија које носе висок ризик од ХТ и микотичних анеуризми (139). Велике опсервационе студије засноване на административним базама података показују значајно већи ризик од СИЦХ и лошији функционални исход након ИВТ код ових пацијената, док појединачни прикази случајева наводе мултифокална крварења (140,141).

Коагулопатије представљају јасну контраиндикацију. ИВТ се не сме примењивати код пацијената код којих је број тромбоцита мањи од $100.000/\text{mm}^3$, ИНР већи од 1,7, аРТТ дужи од 40 секунди или ПТ већи од 15 секунди (116,137). Код пацијената без познате тромбоцитопеније или недавне употребе антикоагуланса терапија се може започети пре пристизања лабораторијских налаза, али се мора прекинути ако се потврди неки од ових поремећаја. Такође, интравенска тромболиза не сме да се примени код пацијената који су примили пуну терапијску дозу нискомолекуларног

хепарина (НМХ) у претходна 24 сата, због ризика од интрацеребралног и системског крварења. У случају тешке системске инфекције или сепсе уз ризик од дисеминоване интраваскуларне коагулације, ИВТ је ризична; ипак, код стабилних пацијената инфекција сама по себи није апсолутна контраиндикација.

Табела 9. Апсолутне контраиндикације за интравенску тромболизу

Апсолутна контраиндикација	Кратко образложење / напомена
Актуелно интракранијално крварење (ИЦХ, САХ, субдурално/епидурално)	Потпуна забрана ИВТ – јасно доказано повећање ризика од фаталног погоршања
Клиничка слика субарахноидалног крварења (САХ) док се не искључи	Јака главобоља, менингизам, изненадан колапс – ИВТ не давати док САХ није дефинитивно искључен имиџингом / ЛП.
Недавна интракранијална или спинална хирургија (≤ 3 месеца)	Висок ризик рекрварења / крварења у оперативном пољу
Тешка повреда главе	Повећан ризик интракранијалног крварења и поновног крварења
Активно озбиљно унутрашње крварење (нпр. масивно гастроинтестинално крварење, активно постпартално крварење)	ИВТ се не сме давати док крварење није заустављено и хемодинамика не буде стабилна
Тешко, неконтролисано повишен артеријски притисак $>185/110\text{mmHg}$ упркос терапији	Ако се АП не може снизити испод 185/110, ИВТ се не примењује
Тешка коагулопатија / активна коагулацијска болест	Обухвата: Трци $<100 \times 10^9/\text{Л}$, ИНР $>1,7$, аРТТ значајно продужен, ПТ >15 с
Терапијска доза НМХ у претходних 24 часова	Сматра се функционалном антикоагулацијом; повећан ризик од ИЦХ
Недавна примена ДОАК без могућности процене ефекта / реверзије	ДОАК у последњих ~ 48 часова, без специфичних тестова (анти-Ха, тромбинско време, ниво лека) и без доступног антидота (идаруцизумаб) за дабигатран
Дисекција аортног лука	ИВТ носи ризик срчане тампонаде и одлаже хитну кардиохирургију
Инфективни ендокардитис са сумњом на септичке емболусе у мозгу	Висок ризик мултифокалних ИЦХ и микотичних анеуризми
Благ, јасно неонеспособљујући мождани удар без ЛВО	ИВ алтеплаза је контраиндикована (нема користи) код благих, неонеспособљујућих дефицита; изузетак су селектовани случајеви ЛВО (видети релативне контраиндикације)

6.5. Интравенска тромболиза у специфичним клиничким ситуацијама (релативне контраиндикације)

У клиничкој пракси често се срећу околности које нису биле у потпуности обухваћене великим рандомизованим испитивањима, па одлука о ИВТ захтева нијансиран приступ. У наставку су приказане најчешће ситуације (раније често навођене као релативне контраиндикације), са сажетим подацима – углавном заснованим на слабијим доказима и експертским мишљењима – и јасно формулисаним препорукама.

Старији од 80 година. Рандомизоване студије и метаанализе са појединачним подацима учесника не показују да болесници ≥ 80 година имају мању корист од алтеплазе, нити да имају већи

ризик од сИЦХ у односу на млађе (124,142,143). У метаанализи Емберсона и сарадника, ОШ за одличан исход (mRS 0–1) износио је 1,56 (95% ИП 1,17–2,08) у групи ≥ 80 година, наспрам 1,25 (95% ИП 1,10–1,42) код ≤ 80 година, без повећаног ризика од сИЦХ само због старости (124). Слично томе, у студији ENCHANTED (*Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study*) старост није била независан предиктор сИЦХ (144). Закључно, календарска старост сама по себи не умањује релативну корист ИВТ нити нужно повећава ризик од сИЦХ ако су остали критеријуми испуњени.

Пацијенти са хроничним можданим променама. У анализи IST-3 (*Third International Stroke Trial*) (3017 пацијената) процењиван је утицај „трошног мозга” (претходни инфаркти, изражена атрофија, леукоарајоза) (145). Ризик од сИЦХ био је виши код пацијената са претходним инфарктом (ОШ 1,72; 95% ИП: 1,18–2,51), а шансе за одличан исход ниже код тешке леукоарајозе и изражене атрофије. Ипак, ниједан појединачни налаз нити њихова комбинација нису променили укупан ефекат алтеплазе на функционални исход. Присуство хроничних промена мозга не треба сматрати апсолутном контраиндикацијом за ИВТ.

Пацијенти са значајним коморбидитетом. Бубрежна инсуфицијенција, чест маркер мултиморбидитета, у ENCHANTED студији није била повезана са повећаним ризиком од сИЦХ, али јесте са већом стопом других хеморагичних компликација, морталитета и лошијег исхода у опсервационим серијама (146). Код пацијената са активним неметастатским малигнитетом, велике опсервационе студије показују функционалне исходе сличне општој популацији, без јасног сигнала да малигнитет треба да буде апсолутна контраиндикација (147). Бубрежна дисфункција и малигна болест могу повећати ризик нежељених догађаја и лошег исхода, али доступни подаци не оправдавају ускраћивање ИВТ искључиво на основу ових стања.

Пацијенти са претходним инвалидитетом. Иако се ови пацијенти често искључују из реперфузионе терапије, опсервационе студије указују да ИВТ може спречити додатно функционално погоршање, нарочито ако се примени рано (116). Нема доказа да претходни инвалидитет сам по себи повећава ризик од ИЦХ након ИВТ (148). Стога се ИВТ у првих 4,5 сата препоручује уз индивидуалну процену односа ризика и користи и реалних циљева лечења.

Благи мождани удар. Око половине пацијената са АИМУ има благе симптоме (оцена NIHSS < 5), али трећина њих умире или остаје онеспособљена након три месеца (149). Метаанализа 9 РКС (666 пацијената са оценом NIHSS 0–4) показала је да пропорционална корист алтеплазе не зависи значајно од иницијалног NIHSS (п за интеракцију = 0,06); код оцене NIHSS 0–4 ОШ за mRS 0–1 износио је 1,48 (95% ИП 1,07–2,06) (124). У студији PRISMS (*Potential of rt-PA for Ischemic Strokes with Mild Symptoms*), алтеплаза код благих и неонеспособљујућих симптома није донела корист у односу на аспирин, уз виши ризик од сИЦХ (3,3%) (150). Студија IST-3 није нашла јасан сигнал користи у подгрупи са оценом NIHSS 0–5 (138). У пракси је кључно разликовати онеспособљавајући од неонеспособљујућег дефицита (нпр. способност за активности свакодневног живота и повратак на посао). Код благих, али онеспособљујућих симптома (укључујући ОБКС) ИВТ се препоручује, док се не препоручује код благих и неонеспособљујућих симптома (1,116,137).

Брзо клиничко побољшање, али заостаје дефицит који онеспособљава. Код пацијената са брзом спонтаном регресијом симптома нема РКС, али велике опсервационе серије показују да неповољни исходи нису ретки ($\approx 28\%$ није отпуштено кући, $\approx 28\%$ не може самостално да хода) (151). Радна група за студију NINDS је након додатних анализа закључила да пацијенти са било којим степеном побољшања али и перзистентним потенцијално онеспособљујућим дефицитом треба да буду лечени алтеплазом (152). Код пацијената чији су симптоми настали у последњих 4,5 сата, а дефицит се спонтано побољшава, али остаје онеспособљавајући, препоручује се примена ИВТ без чекања даље резолуције симптома (1,116,137).

Тежак мождани удар и екстензивне ране исхемијске промене. Тежак МУ се клинички дефинише као оцена NIHSS > 25 , или као инфаркт $> 1/3$ територије АСМ, односно оцена ASPECTS < 7 (137). Метаанализе показују да нема значајне хетерогености ефекта алтеплазе у зависности од тежине АИМУ, уз највећи апсолутни ризик од фаталног ИЦХ код најтежих болесника (оцена NIHSS ≥ 22), али и одржану релативну корист (124). У IST-3 је примећена већа релативна корист

код тежих МУ, иако у најмањој подгрупи (оцена NIHSS ≥ 25) разлика није била статистички значајна (138). Код пацијената са клинички тешким АИМУ чији су симптоми почели у последњих 4,5 сата, препоручује се примена ИВТ алтеплазом (1,116).

Присуство опсежних исхемијских промена на почетном НКТ-у повезано је са лошијим исходом и већим ризиком од сИЦХ, али не умањује доказану корист алтеплазе када се резултати прилагоде за време до лечења (124). Метаанализа студија IST-3, NINDS и ECASS, показала је да ране промене $>1/3$ територије АСМ не мењају значајно ефекат ИВТ на повољан исход, али повећавају морталитет (116). Европска агенција за лекове у упутству за алтеплазу наводи да пацијенти са тешким АИМУ (оцена NIHSS >25) и/или опсежним променама „не треба рутински да буду лечени” због већег ризика (116). Код пацијената са опсежним почетним исхемијским променама ($>1/3$ АСМ или оцена ASPECTS <7), ИВТ се може размотрити индивидуално, узимајући у обзир: кандидатуру за МТ, резултате напредног снимања (језгро/пенумбра), време од почетка симптома, хроничне промене беле масе, релативне контраиндикације и претходни инвалидитет.

Артеријска хипертензија. Повишен АП је чест у акутном АИМУ и делом рефлектује покушај очувања церебралне перфузије, али перзистентно високе вредности повећавају ризик од сИЦХ након ИВТ (4,116). Већина РКС искључивала је пацијенте са АП $>185/110\text{mmHg}$, уз обавезно одржавање вредности испод тог нивоа током 24 сата (153,154). Опсервационе студије и метаанализе >50.000 пацијената указују да виши АП пре и после ИВТ, као и његова варијабилност, повећавају ризик од сИЦХ и смањују шансу за mRS 0–2 (155,156). Студија ENCHANTED је показала да интензивно снижавање АП (130–140mmHg) у поређењу са $<180\text{mmHg}$ не побољшава функционални исход, али смањује учесталост било каквог ИЦХ, док анализа IST-3 сугерише корист од адекватне контроле АП у првих 24 сата (157). Пацијенти са АИМУ и претходном хипертензијом могу примити ИВТ алтеплазом ако је АП $<185/110\text{mmHg}$ (1,116). Ако је АП перзистентно $>185/110\text{mmHg}$ упркос терапији, ИВТ се не препоручује. Уколико се АП успешно снизи испод 185/110mmHg, ИВТ се може применити, уз одржавање АП $<180/105\text{mmHg}$ у наредна 24 сата.

Гликемија и дијабетес. Повишена гликемија при пријему је чест налаз и повезана је са лошијим исходом и већим ризиком од сИЦХ, независно од ИВТ (158). У рандомизованим студијама са алтеплазом, укључујући NINDS и IST-3, гликемија није идентификована као значајан модификатор ефекта терапије (138,153). Пацијенти са екстремно високим вредностима ($>22,2\text{mmol/l}$) углавном нису били укључени у студије, али опсервациони подаци из регистара као што је VISTA (*Virtual International Stroke Trials Archive*) показују да, иако је ризик од сИЦХ у овој групи већи, нема доказа да алтеплаза губи ефикасност, па терапију не треба аутоматски ускраћивати (159). Већи значај има перзистентна хипергликемија у сатима након пријема (160). Инсулинска терапија није контраиндикована током ИВТ (116).

Претходна антиромбоцитна терапија. Једнострука или двострука антиромбоцитна терапија може благо повећати ризик од сИЦХ у неприлагођеним анализама (153), али прилагођене анализе великих регистара и метаанализе показују да то није независан предиктор лошијег исхода (161,162). У регистру VISTA алтеплаза је побољшала функционални исход код пацијената на једном антиромбоцитном леку (ОШ 1,42; 95% ИП 1,19–1,70), док двострука терапија није била повезана са значајним порастом ризика од сИЦХ, морталитета нити лошег исхода (159).

Антагонисти витамина К (ВКА). Код пацијената на варфарину ризик од ИЦХ је повећан, нарочито при ИНР $>1,7$ (137). Метаанализе опсервационих студија показују виши ризик од сИЦХ код ВКА корисника у целини, али без разлике у функционалном исходу или морталитету код оних са ИНР $\leq 1,7$ у односу на пацијенте без антикоагулантне терапије (163–165). Подаци из регистара, као што су SITS-ISTR (*Safe Implementation of Treatments in Stroke–International Stroke Thrombolysis Register*) (166) GWTG-Stroke (*Get With The Guidelines–Stroke Registry*) (165) и VISTA (159), показују да код ИНР $\leq 1,7$ нема значајног пораста сИЦХ, а забележена је чак и боља функционална корист од алтеплазе. За ИНР $>1,7$ доступни су само мали и хетерогени низови случајева, уз широк распон стопа сИЦХ, због чега се за ову групу пацијената МТ сматра безбедном алтернативом (116).

Директни орални антикоагуланси (ДОАК). Не-витамин К орални антикоагулатни лекови могу повећати ризик од сИЦХ након ИВТ, па је у упутствима за лек алтеплаза контраиндикована

ако је ДОАК узет у последњих 48 сати, осим ако се специфичним тестовима не докаже одсуство антикоагулантног ефекта (137). Опсервациони регистри (167) и метаанализе (168) показују да пажљиво селектовани пацијенти лечени алтеплазом унутар 48 сати од последње дозе ДОАК-а немају значајно већи ризик од СИЦХ или лошијег исхода. Одабир кандидата за ИВТ заснива се на специфичним тестовима: тромбинско време (дабигатран) и анти-Ха или концентрација лека (инхибитори фактора Ха) (116). Глобални тестови (ПТ, аРТТ, ИНР) нису поуздани. Идаруцизу-маб ефикасно поништава дејство дабигатрана и омогућава безбедну примену алтеплазе (169); за андексанет алфа нема препоруке у контексту ИВТ због логистичких и безбедносних недоумица (116). Код пацијената са недавном применом ДОАК, МТ је преферирана метода реперфузије. Ако је ДОАК узет у последњих 48 сати, а специфични тестови нису доступни, ИВТ се не препоручује. Ако тестови покажу анти-Ха активност у вредности од $<0,5 \text{ U/ml}$ или тромбинско време <60 секунди, ИВТ алтеплазом се може применити. Код пацијената на дабигатрану узетом у последњих 48 сати, препоручује се примена идаруцизумаба, а затим ИВТ.

Претходна траума, операција или биопсија. Значајна траума или велика операција повећавају ризик од крварења након ИВТ (1,116,137). Велике хируршке интервенције на некомпреси-билним местима у претходних 14 дана биле су критеријум за искључење из РКС и наведене су као контраиндикација у упутству за лек. Опсервациони регистри указују да је крварење на месту операције главна компликација ИВТ код ових пацијената, посебно ако је операција била недавна (<10 дана), уз СИЦХ од приближно 10% (170).

Претходно интрацеребрално крварење. Ови пацијенти су били искључени из РКС са алтеплазом, па подаци потичу из малих серија случајева (116). У ограниченим опсервационим анализама нема доказа о повећаном ризику од СИЦХ или смрти након ИВТ код пацијената са старим, малим ИЦХ, посебно када је узрок трајно отклоњен (нпр. траума, лечена анеуризма) (137). Одлуку треба доносити индивидуално, узимајући у обзир интервал од догађаја, етиологију и радиолошки налаз (1,116).

Церебрална микрокрвављења (ЦМК). Већина пацијената укључених у РКС са ИВТ није имала МРИ пре рандомизације, па је оптерећење ЦМК углавном непознато (116). ЦМК су чест налаз код старијих пацијената са хипертензијом или церебралном амилоидном ангиопатијом и маркер су повећаног ризика од ИЦХ. У метаанализи 9 опсервационих студија, ЦМК су забележена код 23% пацијената и била су повезана са већим ризику од СИЦХ, али је апсолутна стопа остала ниска (око 6,5% код пацијената са ЦМК и 4,4% код оних без ЦМК) (171). У малој подгрупи са више од 10 ЦМК (0,8% испитаника) ризик од СИЦХ био је изразито повишен (46,9%). У метаанализи индивидуалних података на укупно 1.973 пацијента, број ЦМК >10 био је повезан са већим ризику од СИЦХ, удаљеног ПХ и лошијег функционалног исхода (mRS), док је повећано оптерећење ЦМК као континуирана променљива такође корелисало са СИЦХ и лошијим исходом након три месеца (172). Једна анализа моделом вишеструког алгорита је показала да код пацијената са >10 ЦМК, ИВТ значајно повећава ризик од смртог исхода и слаби корисни ефекат лечења, док је код већине пацијената са ≤ 10 ЦМК корист ИВТ већа од ризика (173). У сваком случају, с обзиром на ниску учесталост високог оптерећења ЦМК (>10 ЦМК у 0,6–2,7% случајева), скрининг путем МР пре ИВТ се може сматрати оправданим само ако не би одлагао започињање терапије више од 10 минута (116).

Лезије беле масе. Лезије беле масе су маркер хроничне микроангиопатије и повезане су са већим ризику од СИЦХ и лошијег исхода, али не поништавају корист од ИВТ (145). Комбиноване анализе рандомизованих и опсервационих студија, укључујући метаанализу са преко 5000 пацијената, показују вишу стопу СИЦХ код пацијената са лезијама беле масе, нарочито тешког оптерећења, али уз очувану релативну корист алтеплазе (174). Метаанализа опсервационих студија ($n = 5910$) потврдила је да су лезије беле масе повезане са већим ризику од СИЦХ (ОШ 1,55; 95% ИП 1,17–2,06). У тој групи стопа СИЦХ била је око 10%. Лезије беле масе су такође повезане са лошијим функционалним исходом (ОШ 2,02; 95% ИП 1,54–2,65), иако је део тог ефекта вероватно последица коморбидитета и старости (175). Волуметријске студије применом МР показале

су да већа запремина лезија беле масе, без обзира на локацију, повећава ризик од удаљеног ИЦХ након ИВТ (176).

Неруптурирана анеуризма. Шира примена КТА/МРА доводи до чешћег откривања неруптурираних анеуризми. У систематском прегледу и метаанализи опсервационих података ($n = 120$ пацијената са неруптурираним анеуризмама лечених алтеплазом), инциденца сИЦХ била је 6,7% (177). Просечан максимални дијаметар анеуризме износио је $4,3 \pm 2,7\text{mm}$, а ризик од сИЦХ се није значајно разликовао у поређењу са пацијентима без анеуризми. Важно је да ниједан случај руптуре анеуризме церебралне артерије није забележен након ИВТ у анализираним студијама.

Исхемијски мождани удар у претходна три месеца. Овај критеријум је често коришћен за искључивање из РКС због бојазни од повећаног ризика сИЦХ, али опсервационе студије и регистри (укључујући серије са >50.000 пацијената) нису показали да претходни ИМУ унутар три месеца значајно повећава ризик од сИЦХ, смртог исхода или лошег функционалног исхода, иако морталитет може бити нешто виши због саме основне болести (137). Временски интервал од претходног ИМУ често није прецизно документован, што ограничава дефинисање „безбедног” периода.

Епилептични напад на почетку МУ. Епилептични напад може бити прва манифестација АИМУ или имитација можданог удара. Подаци из регистара ИВТ терапије и анализа имитатора можданог удара (*stroke mimics*) показују да је ризик од сИЦХ код ових стања лечених алтеплазом изузетно низак (178). Ненамерна примена алтеплазе код пацијената са нападом на почетку симптома, сличних можданом удару, није била повезана са већим ризиком сИЦХ (179). Напредне методе снимања (МР, КТП) могу помоћи у диференцијацији постикталног дефицита од акутне исхемије.

Дисекција цервикалних артерија. Дисекција каротидне или вертебралне артерије није била критеријум за искључивање у РКС са ИВТ. Иако постоји теоријска забринутост да тромболиза може повећати интрамурални хематом или довести до руптуре зида крвног суда, доступни опсервациони и метааналитички подаци показују да је примена алтеплазе код екстракранијалне дисекције генерално безбедна (180). У регистру CADISP (*Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients*) од 616 пацијената њих 68 (11%) је примило алтеплазу; након кориговања за тежину можданог удара и присуство ОВКС, није било разлике у функционалним исходима између ИВТ и не-ИВТ групе, док је стопа ИЦХ била ниска и махом асимптоматска (181). Слични налази, односно непостојање значајне разлике у стопи сИЦХ или морталитета код тромболизираних пацијената са дисекцијом цервикалних артерија, у поређењу са пацијентима без дисекције, потврђени су анализом података регистра SITS-IST и швајцарске базе података ИВТ (182,183). Метаанализа четири опсервационе студије (593 пацијента са дисекцијом лечених ИВТ и 7.573 без ИВТ), коју је спровела радна група ESO показала је неуједначене податке и значајну хетерогеност, али није утврдила разлику у функционалним исходима нити учесталости великих крварења (180). Једна мултицентрична анализа је потврдила да је, код пацијената са дисекцијом цервикалних артерија, ризик од ИЦХ низак ($\approx 2\%$), а да је одличан функционални исход (mRS 0–1) постигнут код око 40% пацијената (184). У целини, ИВТ се код екстракранијалне дисекције сматра безбедном и пацијенти се лече према стандардним критеријумима (180). Код симптоматске екстракранијалне дисекције унутар 4,5 сата ИВТ се препоручује ако су остали критеријуми испуњени.

Подаци за интракранијалну дисекцију су веома ограничени и реч је углавном о појединачним приказима случајева и малим серијама. У групи од 181 пацијента са дисекцијом, десет је имало интракранијалну, а пет је примило ИВТ без појаве субарахноидалног крварења или сИЦХ, уз три добра функционална исхода (185). Анатомија интракранијалних артерија (танак зид, мањак спољашње еластичне ламине) теоретски повећава ризик од руптуре, али се у хиперакутној фази дисекција често не може поуздано идентификовати (180). Систематско одлагање ИВТ због претпоставке о интракранијалној дисекцији може довести до одлагања реперфузије код правог АИМУ. Доступни подаци не указују на повећан ризик ИВТ код пацијената без знакова субарахноидалног крварења. Код пацијената са сумњом на интракранијалну дисекцију унутар 4,5 сата ИВТ се може размотрити након искључивања стандардних контраиндикација и дискретних знакова САХ на почетном снимању.

Недавни инфаркт миокарда. Рандомизоване студије ИВТ нису систематски искључивале пацијенте са недавним инфарктом миокарда, али серије случајева указују на ризик од руптуре миокарда, тампонаде и емболизације вентрикуларног тромба, нарочито код субакутног инфаркта са СТ елевацијом у претходној недељи (116,186). Ризик је највећи код великих предњих инфаркта са СТ елевацијом, а врхунац срчаних компликација наступа између 2. и 14. дана (187). У систематском прегледу серије случајева која је обухватила 102 пацијента, 8,5% њих лечених ИВТ умрло је од потврђене или претпостављене руптуре миокарда/тампонаде срца. Сви су имали субакутни (>6 сати) инфаркт миокарда са СТ-елевацијом у недељи која је претходила МУ (187). Ова компликација се јавила само код једног пацијента у нелеченој групи. Ниједан пацијент без инфаркта са СТ елевацијом који је примао алтеплазу није имао срчане компликације.

Код акутног (<6 сати) инфаркта миокарда алтеплаза је индикована у оквиру стандардних протокола за ово стање, па се у ретким случајевима симултаног АИМУ уз акутни инфаркт миокарда, ИВТ може применити уз прилагођену дозу и временски оквир (116). Механичка тромбектомија представља важну алтернативу код пацијената са високим срчаним ризиком. Код пацијената са АИМУ чији су симптоми почели у претходних 4,5 сата, а имају историју субакутног инфаркта са елевацијом СТ у последњих 7 дана, не препоручује се ИВТ алтеплазом. Код срчаног инфаркта са елевацијом СТ старијег од недељу дана, али мање од три месеца, ИВТ се може размотрити уз увид у величину инфаркта и ехокардиографски налаз. Код пацијената са инфарктом миокарда без елевације СТ у претходна три месеца, ИВТ се може применити ако су остали критеријуми испуњени (116).

Менструација. Физиолошко менструално крварење није контраиндикација за ИВТ (137). Доступни подаци су ограничени, али серије случајева и подгрупе у студијама као што је NINDS показују да већина жена пролази без озбиљних компликација (188,189). Ипак, може доћи до појачавања менструалног крварења, понекад уз потребу за трансфузијом или интервенцијом код раније постојеће дисфункционалне менорагије. Код жена са АИМУ током менструације које иначе испуњавају критеријуме за ИВТ, препоручује се примена ИВТ алтеплазом уз претходно информисање о могућем појачавању крварења (188). Активно постпартално крварење, обилно вагинално крварење или дисфункционална менорагија са анемијом представљају контраиндикације за ИВТ и захтевају мултидисциплинарни процену (1,116,137,188).

Трудноћа и постпартални период. Подаци о ИВТ у трудноћи потичу углавном из регистара и приказа случајева (188). У регистру GWTC-Stroke учесталост реперфузионе терапије код трудница и жена у постпарталном периоду била је слична као код осталих жена, уз сличне укупне исходе, али могући тренд ка већем ризику од СИЦХ (190). Већина пријављених трудноћа завршила се рођењем здраве деце, а компликације су биле ретке. Према смерницама водича ESO за жене, ИВТ је безбедна ≥ 10 дана након порођаја, док за период <10 дана након порођаја нема података у литератури (188). Теоретски, због велике молекулске масе алтеплазе, орална апсорпција код одојчета током дојења је мало вероватна. Код трудница са АИМУ које испуњавају стандардне критеријуме, ИВТ алтеплазом се може применити након индивидуалне процене односа користи и ризика, уз укључивање мултидисциплинарног тима (неуролог, гинеколог и анестезиолог) (188).

Практичне напомене: ИВТ не треба одлагати због очекивања рутинских лабораторијских резултата (број тромбоцита, ИНР) када нема разлога да буду патолошки, нити због планиране МТ - брицинг приступ стандард (1,116,137). Артеријски притисак треба брзо снижити испод 185/110mmHg и потом одржавати испод 180/105mmHg уз детаљно праћење. Хипергликемију треба кориговати паралелно, без одлагања тромболизе. Код терапије антикоагулансима приоритет је лабораторијска потврда статуса; за дабигатран постоји специфични антидот, и то идаруцизумаб; за инхибиторе Ха, када су нивои лека недоступни, може помоћи одређивање анти-Ха активности. Андексанет алфа се у комбинацији са ИВТ не саветује. Скрининг МР због микрокрвавлења не треба уводити ако се тиме одлаже почетак терапије (1,116,137).

Клиничка ситуација	Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Старост ≥ 80 година	Старост сама по себи није разлог да се ИВТ ускрати ако су остали критеријуми испуњени.	II	A
Претходни функционални инвалидитет (нпр. mRS ≥ 3)	ИВТ се може применити уз индивидуалну процену (циљ је спречити додатно погоршање функције).	II	B
Хроничне церебралне промене (атрофија, стари инфаркти, изражена леукоарајоза)	Повећан ризик сИЦХ, али релативна корист ИВТ је очувана; не ускраћивати ИВТ само због „трошног мозга”.	II	B
Лезије беле масе - леукоарајоза	Код већег оптерећења леукоарајозом (оцена 2 или 3 на Фазекашовој скали) већи је ризик од сИЦХ и лошијег исхода, али код малог до умереног оптерећења ИВТ је и даље препоручљива.	II	B
Церебрална микрокрвављења (ЦМК) ≤ 10	ИВТ је прихватљива; корист обично превазилази ризик.	II	B
Церебрална микрокрвављења > 10	Ризик од сИЦХ и смртног исхода је знатно повишен; ИВТ углавном избегавати и размотрити је само изузетно.	III	G
Благи мождани удар (оцена NIHSS ≤ 4), али са онеспособљујућим симптомима (афазија, хемипареза руке, хемианопсија...)	Ово је индикација за ИВТ у стандардном прозору.	II	B
Благ али неонеспособљујући дефицит	ИВТ се не препоручује, с обзиром да није доказана њена супериорност у односу на примену двојне антиагрегационе терапије	II	B
Брзо клиничко побољшање, али заостаје онеспособљујући дефицит	Не чекати потпуни опоравак – ако дефицит остаје онеспособљујући унутар 4,5 сата, дати ИВТ.	II	B
Тежак НД (оцена NIHSS > 25) и/или екстензивне ране промене (оцена ASPECTS < 7 , $> 1/3$ ACM)	Ризик фаталног ИЦХ већи, али потенцијална корист такође; ИВТ се може применити уз индивидуалну процену (посебно ако МТ није одмах доступна / нема великог језгра).	III	B
Претходни исхемијски мождани удар у последња три месеца	Ситуација високог ризика; ИВТ се може размотрити код пажљиво одабраних пацијената (мали претходни инфаркт, добар опоравак, већи временски размак).	II	B

Претходно (више од три месеца) интрацеребрално крварење (удаљено, мало, уз отклоњен узрок)	Може се размотрити ИВТ у центрима са искуством, уз неурорадиолошку процену; није аутоматска забрана.	III	Б
Антитромбоцитна терапија (моно или дуална)	Благо повећава ризик од сИЦХ, али то није разлог да се ИВТ ускрати.	III	А
ВКА (варфарин) са ИНР $\leq 1,7$	ИВТ је дозвољена; ризик од сИЦХ није значајно већи него код болесника без ВКА.	II	А
ДОАК уз могућност мерења ефекта или примене антидота	Ако специфични тестови покажу низак/одсутан ефекат или се да идаруцизумаб (дабигатран), ИВТ се може применити.	III	А
Блага тромбоцитопенија / непознат број тромбоцита без разлога за сумњу	ИВТ се може започети пре добијања налаза ако нема клиничких знакова хематолошке болести; прекида се ако се докаже да је број тромбоцита $<100 \times 10^9/L$.	II	Б
Недавна (21 дан) велика операција (некомпресибилно место)	ИВТ је ситуација високог ризика; одлуку доносити индивидуално (врста операције, хемостаза, локални ризик).	III	Г
Неруптурирана интракранијална анеуризма	Обично се не сматра контраиндикацијом; ИВТ се може применити код малих стабилних анеуризми.	III	Б
Епилептични напад на почетку са заосталим дефицитом	Напад на почетку није контраиндикација ако постоји сумња на АИМУ; ИВТ дозвољена.	III	Б
Дисекција цервикалних артерија (каротидна/вертебрална)	ИВТ се сматра безбедном; болеснике лечити према стандардним критеријумима.	III	Б
Сумња на интракранијалну дисекцију без знакова САХ	Може се размотрити ИВТ након искључења САХ ако би одлагање реперфузије било штетно.	III	В
Недавни велики инфаркт миокарда са СТ елевацијом (посебно предњи зид, последњих 7 дана)	Висок ризик од руптуре миокарда и тампонаде; ИВТ углавном избегавати и преферирати МТ када год је то могуће.	III	Г
Инфаркт миокарда са СТ елевацијом старији од седам дана, Инфаркт миокарда без СТ елевације у последња три месеца	ИВТ се може размотрити индивидуално, у зависности од величине инфаркта и ехокардиографије.	III	Б
Трудноћа	ИВТ се може размотрити у одабраним случајевима уз мултидисциплинарну процену у ЦМУ.	III	Б

Постпартални период	ИВТ се може применити ≥ 10 дана након порођаја; за < 10 дана одлуку доносити од случаја до случаја са великим опрезом.	III	Б
Менструација (физиолошка)	Није контраиндикација; очекивати могуће појачање крварења и пратити ниво хемоглобина.	III	Б
Структурни гастроинтестинални малигнитет или недавно гастроинтестинално крварење (> 21 дан, < 3 месеца)	Ситуација високог ризика; одлуку доносити индивидуално (локализација тумора, стабилност, хемоглобин).	III	Б

6.6. Интравенска тромболиза тенектеплазом

Тенектеплаза (ТНК) је рекомбинантни, фибрин-специфични активатор плазминогена, генетски модификована варијанта алтеплазе са већом фибринском селективношћу, продуженим полуживотом и већом отпорношћу на инхибицију путем плазминоген активатор инхибитора-1 (191). Због продуженог деловања примењује се у виду једнократног интравенског болуса у дози од 0,25–0,4mg/kg, без инфузије. Првобитно је развијена за лечење акутног инфаркта миокарда, али рандомизоване студије и метаанализе последње деценије показују да је тенектеплаза неинфериорна, а у појединим подгрупама (посебно код ОВКС) потенцијално и супериорна у односу на алтеплазу у лечењу АИМУ, нарочито код пацијената планираних за МТ (191).

Студија TNK-S2B (*Tenecteplase in Acute Ischemic Stroke Phase 2B/3 Trial*) била је двоструко слепа РКС са 112 пацијената лечених у року од три сата од настанка симптома и подељених у четири групе (тенектеплаза 0,1; 0,25; 0,4 mg/kg и алтеплаза 0,9mg/kg) (192). Идентификована је оптимална доза од 0,25mg/kg, са прихватљивом стопом сИЦХ и функционалним исходом упоредивим са алтеплазом, док је доза 0,4mg/kg била повезана са чешћим сИЦХ. У студији TRA-CE (*Tenecteplase Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Cerebrovascular Events*), 236 пацијената је рандомизовано на различите дозе ТНК (0,1; 0,25; 0,32 mg/kg) или алтеплазу (193). Стопе сИЦХ и функционални исходи били су слични у свим групама, потврђујући безбедност тенектеплазе у распону доза, уз преференцију дозе 0,25mg/kg на основу укупног баланса користи и ризика. У студију TAAIS (*Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke*) било је укључено је 75 пацијената са КТА потврђеном ОВКС и перфузионо-дифузионим нескладом (194). Тенектеплаза, у дози 0,25mg/kg, је довела до веће стопе реперфузије, бољег неуролошког побољшања после 24 сата и значајно већег удела одличног исхода (mRS 0–1) након три месеца у односу на алтеплазу, без повећања ризика од сИЦХ. Студија ATTEST (*Alteplase–Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis*) фазе 2 обухватила је 104 пацијента лечена унутар 4,5 сата (195). Није нађена разлика између тенектеплазе у дози од 0,25mg/kg и алтеплазе у дози од 0,9mg/kg у степену реперфузије, неуролошком опоравку, инциденци ИЦХ нити у функционалним исходима, што потврђује безбедност и клиничку еквиваленцију ТНК и ртПА. Студија EXTEND-IA TNK (*Tenecteplase versus Alteplase before Endovascular Therapy for Ischemic Stroke*) обухватила је 202 пацијента са ОВКС и планираном МТ у року од 4,5 сата (196). Тенектеплаза у дози од 0,25mg/kg постигла је више од двоструко већу стопу реканализације пре тромбектомије (22% наспрам 10%) и бољи функционални исход након 90 дана, уз исту стопу сИЦХ као алтеплаза. Студија TASTE-A (*Tenecteplase versus Alteplase Stroke Trial in the Ambulance*) спроведена у мобилним јединицама за мождани удар показала је да прехоспитална примена тенектеплазе значајно смањује перфузионо оштећење до доласка у болницу, без разлике у озбиљним нежељеним догађајима или морталитету, потврђујући логистичке и клиничке предности једнократног болуса (197). Велика студија AcT (*Alteplase Compared to Tenecteplase for Acute Ischemic Stroke*) фазе 3, са 1.600 пацијената у Канади, доказала је да тенектеплазе у дози од 0,25mg/kg није инфериорна у односу на алтеплазу у дози од 0,9mg/

kg у погледу одличног функционалног исхода (mRS 0–1) и стопе сИЦХ, у широкој популацији из реалних клиничких података за АИМУ унутар 4,5 сата (198).

Студија NOR-TEST (*Norwegian Tenecteplase Stroke Trial*) обухватала је 1.100 пацијената (претежно са благим симптомима АИМУ и великим уделом имитатора МУ) и упоредила тенектеплазу 0,40mg/kg са алтеплазом (199). Није било разлике у исходу нити безбедности, али је популација била ниског ризика. Насупрот томе, студија NOR-TEST 2, код умереног и тешког АИМУ (оцена NIHSS ≥ 6), прекинута је прерано због чешћег ИЦХ и морталитета у групи са тенектеплазом 0,40mg/kg, без функционалне користи (200). У делу 2 студије EXTEND-IA TNK није нађена додатна корист веће дозе тенектеплазе у односу на 0,25mg/kg, уз тенденцију ка вишем ризику сИЦХ (201). Подаци ових студија подржавају употребу дозе 0,25mg/kg као стандарда, док се доза 0,40mg/kg не препоручује.

Радна група ESO је у метаанализи седам РКС упоредила тенектеплазу 0,25mg/kg са алтеплазом (укупно 2.197 пацијената) (191). Забележена је неинфериорност тенектеплазе у погледу одличног функционалног исхода, веће шансе за рано неуролошко побољшање и нижа стопа било каквог интракранијалног крварења, уз сличне стопе сИЦХ, паренхимске хеморагије, екстракранијалног крварења и морталитета. Временски показатељи (ДНТ, ОТТ) били су слични, али је ТНК практично једноставнија због једнократног болуса (191). Међутим, у проспективној опсервационој студији, примена ТНК је била повезана са значајно краћим временом приликом транспорта пацијента у установу за МТ (*Door-In-Door-Out, DIDO*), посебно код пацијената лечених по моделу *Drip-and-Ship* (једнократна примена болуса у циљу интравенске тромболизе за којом одмах следи трансфер у другу установу ради МТ) и оних који су касније упућени на МТ, што се приписује једнократној администрацији болуса и поједностављеној логистици лечења (202).

Удружена анализа података из студија TAAIS (194) и ATTEST (195) показала је да су пацијенти са потврђеном ОВКС лечени тенектеплазом имали чешће рано клиничко побољшање и вишу стопу доброг функционалног исхода након 3 месеца у поређењу са алтеплазом (197). У метаанализи четири РКС са укупно 660 пацијената са ОВКС, тенектеплаза је била повезана са бољим функционалним исходима (више одличних исхода, мање инвалидности) и већом стопом успешне реканализације пре МТ, без повећања ризика од крварења (191). Додатне метаанализе и опсервационе серије су потврдиле да тенектеплаза омогућава бржу и чешћу реканализацију и бољи рани неуролошки опоравак код АИМУ услед ОВКС (203,204).

Закључно, доза ТНК од 0,25mg/kg (макс. 25mg, интравенски болус) се показала као безбедна и ефикасна алтернатива алтеплази 0,9mg/kg код пацијената са АИМУ унутар 4,5 сата од почетка симптома (191). У центрима са искуством и доступном логистичком подршком може се фаворизовати тенектеплаза у односу на алтеплазу, имајући у виду упоредну ефикасност, сличан безбедносни профил и логистичку предност једнократног болуса. Код пацијената са ОВКС који су кандидати за МТ препоручује се да се предност да тенектеплази, јер повећава стопу реканализације пре интервенције и побољшава функционални исход, без повећања ризика од сИЦХ. Контраиндикације и мере опреза за ТНК у принципу су исте као за алтеплазу (апсолутне и релативне контраиндикације), уз нагласак да избор ТНК уместо алтеплазе не мења индикационе критеријуме за реперфузионе терапије (191).

Тенектеплаза још увек није широко доступна у Републици Србији за примену у АИМУ.

Препорука	Класа препоруке	Ниво доказа
Тенектеплаза, у дози 0,25mg/kg, је неинфериорна у односу на алтеплазу у погледу одличног функционалног исхода (mRS 0–1) и стопа сИЦХ унутар првих 4,5 сата од настанка симптома АИМУ.	I	A
Тенектеплаза, у дози од 0,25mg/kg, није инфериорна у односу на алтеплазу у погледу одличног функционалног исхода (mRS 0–1) и стопа сИЦХ унутар првих 4,5 сата од настанка симптома АИМУ.	I	A

Препорука	Класа препоруке	Ниво доказа
У центрима са искуством и одговарајућом логистичком подршком може се фаворизовати тенектеплаза у дози од 0,25mg/kg у односу на алтеплазу као стандардни тромболитик, уз исти индикациони алгоритам.	II	B
Једнократни интравенозни болус тенектеплазе има значајну логистичку предност (једноставнија примена, могућност прехоспиталне примене, краће заузеће особља) без компромиса у ефикасности и безбедности у односу на алтеплазу.	II	B
Код пацијената са ОВКС који су кандидати за МТ препоручује се дати предност тенектеплази.	II	A
Доза тенектеплазе од 0,40mg/kg се не препоручује код АИМУ јер је повезана са већим ризиком од настанка сИЦХ и смртог исхода.	II	D

6.7. Тенектеплаза у продуженом временском прозору (4,5–24 сата)

Студија ROSE-TNK (*Reperfusion Therapy with Tenecteplase in Stroke Evaluation*) била је рандомизована, отворена, мултицентрична студија фазе 2 и обухватила је 218 пацијената са АИМУ унутар 4,5–24 сата (205). Сви они су имали перфузионо–језгрено неслагање на прегледима КТ или МР (језгро < 70ml, однос >1,2). Поређене су ТНК 0,25mg/kg и стандардна нега без ИВТ. Иако примарни исход (mRS 0–1 након 90 дана) није достигао статистичку значајност, у групи са ТНК забележена је виша стопа реканализације, без разлике у стопама сИЦХ или морталитета, што указује на потенцијалну клиничку корист у селектованој популацији без могућности МТ. У двоструко слепоу студију фазе 3 TIMELESS (*Tenecteplase in Stroke Patients Between 4.5 and 24 Hours*) било је укључено 458 пацијената са ОВКС у прозору 4,5–24 сата, одабраних на основу критеријума перфузије утврђене путем КТ/МР (језгро < 70ml, однос пенумбре и језгра >1,2), рандомизованих на ТНК 0,25mg/kg или плацебо (206). У укупној популацији није постигнуто значајно побољшање функционалног исхода (ординална анализа mRS), али је реканализација била чешћа у групи са ТНК, уз сигнал могуће веће користи код пацијената који нису подвргнути МТ. Стопе сИЦХ и морталитета биле су сличне између група. Студија TRACE-III (*Tenecteplase Reperfusion therapy in Acute Cerebral Embolism*), спроведена у Кини, обухватила је 1.430 пацијената са АИМУ у прозору 4,5–24 сата, селектованих помоћу КТП (207). Тенектеплаза је, у поређењу са плацебом, значајно повећала стопу одличног функционалног исхода (mRS 0–1) и реканализације, без пораста сИЦХ или морталитета. Студија TRACE-III је прва која је пружила чврсте доказе о ефикасности ТНК у продуженом прозору код пацијената који нису кандидати за МТ. Студија CHABLIS-T II (*Chinese Acute Brain Ischemia Lysis with Tenecteplase II*) била је РК са 240 пацијената са ОВКС, селектованих КТ перфузионим критеријумима (језгро <70ml, однос >1,2), у временском прозору 4,5–24 сата, рандомизованих на ТНК или плацебо (208). Примарни ординални исход (mRS након 90 дана) није показао разлику, али је реканализација била готово двоструко чешћа у групи са ТНК, уз сличне стопе сИЦХ и морталитета.

Недавна метаанализа ове четири студије (укупно око 1.300 пацијената) показала је да примена ТНК у продуженом прозору (4,5–24 сата) значајно повећава вероватноћу одличног функционалног опоравка и реканализације, без пораста ризика од сИЦХ или смрти у односу на стандардно лечење (209). Корист је била израженија код пацијената који нису кандидати за МТ (већи проценат одличног и доброг функционалног исхода, веће стопе реканализације и раног неуролошког побољшања), док је у студијама где је МТ била дозвољена ТНК првенствено побољшавала реканализацију, без јасног утицаја на крајње функционалне исходе. Резултати су били конзистентни независно од модалитета селекције (МР наспрам КТ). Закључно, ТНК се у дози од 0,25mg/kg може размотрити као додатна реперфузиона опција код пажљиво изабраних пацијената са АИМУ у продуженом временском прозору 4,5–24 сата, код којих перфузионе методе (КТ/МР) потврђују

неподударност језгра и пенумбре, посебно када МТ није доступна или није индикована. У установама где је МТ рутински доступна, досадашње студије нису показале јасну додатну корист рутинске примене ТНК у продуженом прозору, те се њена употреба у том контексту за сада препоручује пре свега у оквиру истраживачких протокола или након индивидуалне процене у изузетно одабраним случајевима (191).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Тенектеплаза у дози од 0,25mg/kg може се размотрити као реперфузиона опција код пажљиво одабраних пацијената са АИМУ у временском прозору од 4,5 до 24 сата код којих КТ/МР перфузија потврђује неподударност језгра и пенумбре (језгро <70ml, неслагање >1,2).	I	B
Примена тенектеплазе у временском прозору од 4,5 до 24 сата може се размотрити код пацијената који нису кандидати за МТ.	II	B
Код пацијената код којих је МТ доступна, додатна корист од рутинске примене тенектеплазе у продуженом временском прозору није јасно доказана.	II	C

6.8. Праћење стања пацијента током и након примене интравенске тромболизе

Интравенска тромболиза се спроводи применом алтеплазе или тенектеплазе (1,116,191). Алтеплаза се даје у дози од 0,9mg/kg телесне масе (максимално 90mg), с тим да се 10% дозе даје у виду једноминутног болуса, најбоље одмах по завршеном нативном КТ прегледу, док се остатак (90%) даје у инфузији током 60 минута уз употребу инфузионе пумпе ради прецизног дозирања. Тенектеплаза се даје у дози од 0,25mg/kg телесне масе (максимално 25mg) једнократно у виду интравенског болуса, током 5-10 секунди. Пацијент се након започињања терапије обавезно прима у ЈМУ или у одсек интензивног лечења ради непрекидног праћења. Ако пацијент током инфузије алтеплазе развије јаку главобољу, акутну хипертензију, мучнину или повраћање или дође до погоршања неуролошког статуса, инфузију треба одмах прекинути и хитно урадити КТ главе ради искључења интрацеребралног крварења.

Након ИВТ спроводи се мониторинг неуролошког статуса и виталних функција (210):

- Током прва 2 сата од почетка ИВТ: неуролошка процена (NIHSS) и мерење АП на сваких 15 минута.
- Током наредних 6 сати: неуролошка процена (NIHSS) и мерење АП на сваких 30 минута.
- До истека 24 сата од почетка ИВТ: неуролошки статус (NIHSS) и АП се проверавају сваких 60 минута.

Циљни притисак код пацијената лечених применом ИВТ треба да буде $\leq 180/105$ mmHg (1). Ако се уочи систолни притисак >180 mmHg или дијастолни >105 mmHg, одмах започети антихипертензивну терапију и појачати мониторинг (сваких 15 мин).

Током прва 24 часа препоручује се одлагање пласирања назогастричне сонде, уринарне сонде и других инвазивних процедура, осим ако су витално неопходне (1).

Контролни преглед путем КТ/МР се рутински изводи након 24 сата или раније у случају клиничког погоршања.

Антитромбоцитна и антикоагулантна терапија се не препоручује у првих 24 сата након ИВТ (1). Рана примена (< 24 сата) се може размотрити само изузетно и индивидуално, након искључења ИЦХ и процене користи/ризика.

Уколико се унутар 24 сата од ИВТ појави сИЦХ потребно је:

- Одмах прекинути инфузију алтеплазе.
- Урадити ККС, ПТ (ИНР), аРТТ, фибриноген, крвну групу и унакрсно подударање.
- Хитно урадити КТ преглед главе.

- Дати криопреципитат: 10 јединица током 10–30 мин; поновити ако је фибриноген <1,5g/L.
- Дати транексаминску киселина: 1000mg и.в. током 10 мин.
- Консултовати неурохирурга и хематолога.
- Применити осталу супортивну терапију: контрола АП, ТТ, интракранијалног притиска, гликемије и хемостазе.

Ако након ИВТ дође до појаве оролингвалног ангиоедема, потребно је:

- Обезбедити дисајне путеве (фибероптичка интубација пацијента у будном стању, ако је то потребно).
- Прекинути инфузију алтеплазе и обуставити инхибиторе АЦЕ.
- Дати метилпреднизолон 125mg и.в. + пантопразол 40mg и.в.
- Ако се едем погоршава: дати епинефрин 0,3ml (0,1%) супкутано.
- Обезбедити супортивну негу уз консултацију анестезиолога.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Пацијенти који примају ИВТ (алтеплазу или ТНК) треба да буду збринуте у ЈМУ или ОИЛ ради непрекидног праћења виталних функција и неуролошког статуса.	III	A
Током прва 2 сата након почетка ИВТ препоручују се мерење АП и неуролошка процена (NIHSS) на сваких 15 минута.	III	A
Током наредних 6 сати препоручују се мерење АП и процена NIHSS на сваких 30 минута; до 24 сата након ИВТ на сваких 60 минута.	III	B
Артеријски притисак треба одржавати <180/105mmHg, најмање у првих 24 сата након ИВТ; у случају виших вредности одмах започети антихипертензивну терапију и појачати праћење; интензивно снижавање систолног АП <140mmHg после ИВТ није препоручено.	II	A
Инвазивне процедуре (назогастрична сонда, уринарни катетер, артеријски/венозни приступи) треба избегавати током првих 24 сата, осим ако нису од животног значаја.	III	B
Контролни КТ или МР главе се препоручује 24 сата након ИВТ или раније у случају клиничког погоршања.	III	A
Рутинска примена антитромбоцитне терапије у првих 24 сата након ИВТ одлаже се због неизвесности потенцијалних ризика; она се може размотрити селективно само код стања са великим очекиваним користима.	II	B
У случају сумње на СИЦХ током или након ИВТ, инфузију треба одмах прекинути, хитно урадити КТ и започети корекцију хемостазе (криопреципитат, транексаминска киселина).	III	A
Код појаве оролингвалног ангиоедема треба обезбедити дисајне путеве, прекинути ИВТ, обуставити инхибиторе АЦЕ и применити хитну терапију (кортикостероид, антихистаминик ± епинефрин).	III	A

7. РЕПЕРФУЗИОНА ТЕРАПИЈА – МЕХАНИЧКА ТРОМБЕКТОМИЈА

Механичка тромбектомија (МТ) представља револуционарну терапијску методу која је из те-меља променила природни ток тешког АИМУ (211–213). Увођењем ове ендоваскуларне процеду-ре драматично је побољшана прогноза за пацијенте са ОВКС (само 15% успешност реканализа-ције након ИВТ, мањи број контраиндикација и ексклузивних критеријума у поређењу са ИВТ).

У овом поглављу детаљно се обрађују сви аспекти МТ, од утврђених индикација у раном временском прозору, преко проширења терапијских могућности заснованих на напредној дија-гностици, па све до техничких аспеката извођења, специфичних клиничких сценарија и кључног постпроцедуралног збрињавања.

7.1. Механичка тромбектомија код оклузије великог крвног суда у предњем сливу у првих 6 сати од настанка симптома

У првих шест сати од настанка симптома, МТ представља стандардну терапију за пажљиво одабране пацијенте са АИМУ услед ОВКС у предњој циркулацији (1,212). Развој овог ендоваску-ларног приступа заснива се на искуствима са интраартеријском тромболизом, напретку техно-логија и концептима преузетим из интервентне кардиологије. Од самог почетка МТ је теоријски имала предности над фармаколошким методама реперфузије, јер омогућава механичко уклањање тромба и на тај начин смањује опсег класичних контраиндикација, проширујући тако популацију потенцијалних кандидата за реперфузионе терапије.

Иако су прва механичка средства (прва генерација уређаја) успевала да обезбеде ангиограф-ску реканализацију, клиничка корист је била скромна, уз честе компликације и висок резидуални неуролошки дефицит (214,215). То је довело до иницијално негативних студија и за последицу имало задржавање МТ као селективне методе све до појаве технологије „стент-ритривер” техно-логије, која је у потпуности променила парадигму лечења АИМУ услед ОВКС.

У периоду 2014–2016. године објављено је шест кључних рандомизованих студија које су доказале ефикасност МТ код пацијената са ЛВО предњег слива. Студија MR CLEAN (*Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands*) је била прва позитивна РКС која је обухватила 500 пацијената са ОВКС (интракранијална АС и сег-мент М1 АСМ) у временском прозору ≤6 сати (97). За укључивање је била потребна оцена NIHSS ≥2, без горње границе, док оцена ASPECTS није била стриктан критеријум искључења, што је омогућило укључивање широког спектра пацијената. Контролна група је добијала најбољу стан-дардну медицинску терапију, укључујући ИВТ када је била индикована (ИВТ је примило око 90% пацијената у обе групе). Механичка тромбектомија је повећала стопу повољног исхода (mRS 0–2: 32,6% наспрам 19,1%, ОШ 2,16). Стопа сИЦХ се није значајно разликовала између група (7,7% у групи МТ наспрам 6,4% у контролној групи). Студија је имала широке критеријуме укључења и минималну селекцију снимањем, што јој даје високу спољашњу валидност. Студија ESCAPE (*En-dovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke*) је укључила 316 паци-јената до 12 сати од почетка симптома (99). У студију су укључивани пацијенти са оценом NIHSS ≥6, оценом ASPECTS ≥6 и доказаним dobrим или умереним колатералама, чиме је обезбеђена се-лекција болесника са малим инфарктним језгром и очуваним пенумбра-ткивом. Контролна група је примала стандардну медицинску терапију са или без ИВТ, према важећим смерницама (ИВТ је примило приближно 72% пацијената). Механичка тромбектомија је довела до значајно бољег функционалног исхода (mRS 0–2: 53% наспрам 29%, $p < 0,001$; ОШ 2,6) и нижег морталитета. Стопа сИЦХ била је ниска и без значајне разлике између група (3,6% у МТ групи наспрам 2,7% у контролној групи). Студија је нагласила значај колатералне циркулације и брзог поступка спровођења интервенције, са врло кратким временима до реперфузије. Студија EXTEND-IA (*Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial*), која је укључила 70 пацијената, била је прва рандомизована студија у којој је за избор пацијената у временском прозору ≤6 сати коришћена КТ перфузиона селекција (98). Укључивани су пацијенти са оценом

NIHSS ≥ 6 и оценом ASPECTS ≥ 6 , али је кључни критеријум био постојање значајног вијабилног ткива пенумбре уз мало инфарктно језгро. Контролна група је добијала ИВТ без ендоваскуларне интервенције, док је интервенциона група лечена комбинованом терапијом (ИВТ + МТ). Студија је показала изузетно високу стопу реперфузије (ТИЦИ (тромболиза у церебралном инфаркту) скор 2б–3: 89% наспрам 34%, $p < 0,001$) и знатно бољи функционални исход (mRS 0–2: 71% наспрам 40%, $p = 0,01$; ОШ 2,0). Није забележена повећана стопа сИЦХ у групи МТ (0% наспрам 6% у контролној групи), иако је број пацијената био мали. Студија SWIFT PRIME (*Solitaire With the Intention For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment*) је обухватила 196 пацијената са ОБКС у временском прозору ≤ 6 сати (100). Студија је укључивала пацијенте са оценом NIHSS ≥ 8 и оценом ASPECTS ≥ 6 , уз стриктно стандардизован протокол снимања. Контролна група је примала стандардну ИВТ, док је експериментална група лечена комбинованим приступом (ИВТ + МТ са стент-ретривером типа *Solitaire*). Механичка тромбектомија је значајно побољшала исход (mRS 0–2: 60% наспрам 35%, $p < 0,001$), уз висок проценат успешне реканализације. Стопа сИЦХ била је ниска и слична у обе групе (0% у МТ групи наспрам око 3% у контролној групи), што је додатно потврдило безбедност савремених стент-ретривер техника у комбинацији са ИВТ. Студија REVASCAT (*Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy*) је укључила 206 пацијената са оклузијом АС1 или М1 АСМ у временском прозору ≤ 8 сати (101). За укључивање су биле потребне оцене NIHSS ≥ 6 и ASPECTS ≥ 7 , што ју је чинило једну од најстрожих селекција инфарктног језгра међу раним студијама. Контролна група је добијала најбољу доступну медицинску терапију, укључујући ИВТ када је била индикована (око 68% пацијената). Механичка тромбектомија је повећала стопу доброг функционалног исхода (44% наспрам 28%). Симптоматска ИЦХ је била нешто чешћа у МТ групи, али без статистички значајне разлике (1,9% наспрам 1,9%). Студија је спроведена у условима ближим свакодневној клиничкој пракси, са дужим временима до реперфузије. Студија THRACE (*Mechanical Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Alteplase Alone After Stroke*) је обухватила 414 пацијената са ОБКС у временском прозору ≤ 5 сати (216). Укључивани су пацијенти са оценама NIHSS ≥ 10 и ASPECTS ≥ 5 , чиме је фокус био стављен на клинички теже болеснике, уз нешто либералнији неурорадиолошки праг. Контролна група је лечена искључиво путем ИВТ, док је интервенциона група добијала комбиновану терапију (ИВТ + МТ). Механичка тромбектомија је показала супериорност у функционалном исходу (mRS 0–2: 53% наспрам 42%). Појава сИЦХ је била нешто чешћа у групи МТ, али без статистички значајне разлике ($\approx 2\%$ наспрам $\approx 1\%$), а морталитет није био повећан.

Ефикасност МТ била је толико убедљива да су четири од шест студија прекинуте раније због јасне супериорности интервенције (98–101). Степен реканализације и функционални исход су били убедљиво на страни ендоваскуларне интервенције у поређењу са применом најбоље медикаментозне терапије (укључујући и ИВТ), чиме су повећане шансе за повољан исход код пацијената са оклузијом проксималних крвних судова предње мождане циркулације (интракранијални сегмент АС1 и сегмент М1 АСМ) на 30–40%, а број пацијената које је потребно лечити за добијање једног повољног исхода је износио мање од три (217). Поред овога, контраиндикације за интервенцију су сведене на практично три клиничка критеријума – потребно је да пацијент има више од 18 година, умерено тежак неуролошки дефицит (оцену NIHSS од 6 или више), као и да је преморбидно био самостално функционалан (процењено скалом mRS < 2), без других апсолутних контраиндикација.

Метаанализе сарадничке групе HERMES (*Highly Effective Reperfusion Using Multiple Endovascular Devices Collaboration*), засноване на индивидуалним подацима пацијената из кључних рандомизованих студија МТ, представљају највиши ниво доказа о ефикасности и оптималној примени ове терапије (217,218). Прва метаанализа је показала да МТ значајно побољшава функционални исход код пацијената са ОБКС предњег слива, са јасним порастом стопе функционалне независности (mRS 0–2), бољом укупном дистрибуцијом mRS скорa и без значајног повећања ризика од сИЦХ (217). Терапијски ефекат био је доследно видљив кроз различите подгрупе пацијената, укључујући старије болеснике и оне са тежим почетним неуролошким дефицитом, уз изразито низак број пацијената потребних за лечење ($\approx 2,7$) за помак од најмање једне катего-

рије на скали mRS. Ови налази су потврдили да је МТ једна од најефикаснијих интервенција у савременој неурологији. Друга метаанализа била је фокусирана искључиво на утицај времена до реперфузије на клинички исход, пружајући квантитативни доказ концепта „време је мозак” у ери МТ (218). Анализа је показала да се клиничка корист МТ прогресивно смањује са сваким кашњењем, али остаје статистички значајна до приближно 7,2 сата од почетка симптома. Највећа корист остварује се када је реперфузија постигнута у најранијим временским интервалима, док се са сваких додатних 30–60 минута кашњења значајно смањује вероватноћа функционалне независности и повећава морталитет. Важно је да анализа није идентификовала јасан временски праг без користи, већ је показала континуирани пад терапијског ефекта током времена.

Механичка тромбектомија је данас стандардни приступ лечењу АИМУ услед ОВКС у првих 6 сати, уз примену ИВТ када није контраиндикована и када не одлаже интервенцију (1,212). Селекција пацијената базира се на клиничким и имиџинг критеријумима:

- Клинички критеријуми: добар преморбидни статус (mRS 0–1), оцена NIHSS ≥ 6 , познат почетак симптома унутар 6 сати.
- Имиџинг критеријуми: потврђена ОВКС (АСИ или сегмент М1 АСМ) на КТА/МРА, одсуство крварења на НКТ, ограничен обим формираног инфаркта (оцена ASPECTS ≥ 6).

Код пацијената који испуњавају ове услове, МТ представља суверени терапијски стандард и најефикаснији облик реперфузионе терапије у акутној фази АИМУ.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
МТ се препоручује код одраслих пацијената са АИМУ због ОВКС у предњем сливу (АСИ или сегмент М1 АСМ) у првих шест сати, уз испуњене клиничке и имиџинг критеријуме.	I	A
Препоручени клинички критеријуми укључују преморбидан mRS 0–1, оцену NIHSS ≥ 6 и познат почетак симптома ≤ 6 сати.	I	A
Препоручени имиџинг критеријуми обухватају доказану ОВКС (АСИ/АСМ М1) и очуван паренхим — оцена ASPECTS ≥ 6 на НКТ	I	A
Комбинација ИВТ + МТ препоручује се када ИВТ није контраиндикована и када не одлаже извођење МТ.	I	A
МТ се препоручује и код пацијената са контраиндикацијама за ИВТ као самостални облик реперфузионе терапије.	II	B
Код пацијената који не испуњавају све стандардне критеријуме (као што су mRS > 1 , оцена NIHSS < 6 или оцена ASPECTS < 6), МТ се може размотрити у одабраним случајевима уз индивидуалну процену.	II	B
Лечење применом МТ треба започети без одлагања, уз оптимизацију организације рада у циљу скраћења времена од пријема пацијента до пункције артерије.	II	A

7.2. Механичка тромбектомија код оклузије великог крвног суда у предњем сливу у временском прозору 6 до 24 сата од настанка симптома

Проширење терапијског прозора за МТ једно је од најзначајнијих достигнућа модерне васкуларне неурологије, засновано на концепту „ткивног сата” и резултатима две кључне РКС (55,56). Иако је МТ револуционисала лечење најтежих форми АИМУ, велики број пацијената није стигао у терапијски прозор од ≤ 6 сати, док је код многих време почетка симптома било непознато (*wake-up stroke*) или касно препознато. Развој напредних неурорадиолошких метода (КТП/МРП) омогућио је идентификацију пацијената са очуваном пенумбром и малим инфарктним језгром, проширујући индикације за МТ и након 6 сати (212).

Две РКС објављене 2018. показале су да пажљиво одабрани болесници са ОВКС могу имати значајну корист од МТ у периоду 6–24 сата након последњег виђења без симптома (55,56). Ове

студије увеле су парадигму засновану на „вијабилности ткива”, а не само на времену, наглашавајући важност напредног имиџинга у процени пенумбре и инфарктног језгра.

Студија DAWN (*DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention*) је била мултицентрична РКC која је укључила пацијенте са ОБКС предњег слива (ACI или ACM M1), 6–24 сата од последњег виђења без симптома (55). Пацијенти су били укључени уколико су имали минимално или умерено развијено инфарктно језгро (оцена ASPECTS ≥ 6) уз истовремено присутан тежак неуролошки дефицит, што је омогућило примену концепта клиничко–радиолошког неслагања. Критеријуми селекције заснивали су се на комбинацији старости, почетног NIHSS скорa и волумена језгра. Болесници старији од 80 година морали су имати NIHSS ≥ 10 и инфарктно језгро $< 21 \text{ ml}$, док су млађи од 80 година били укључени уколико су имали оцeну NIHSS ≥ 10 уз језгро $< 31 \text{ ml}$ или оцeну NIHSS ≥ 20 уколико је језгро износило 31–51 ml. Сви учесници морали су имати преморбидни mRS 0–1. Резултати су показали да је 49% пацијената у MT групи постигло добар функционални исход (mRS 0–2) у поређењу са 13% у контролној групи ($p < 0,001$). Апсолутна разлика од 36% одговарала је броју пацијената које је потребно лечити од 2,8. Безбедносни профил био је повољан: стопа cИЦХ није се значајно разликовала између група (6% наспрам 3%; $p = 0,75$), а ни морталитет није показао статистички значајне разлике (19% према 18%; $p = 0,90$).

Студија DEFUSE 3 (*Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke*) укључила је пацијенте са ОБКС предњег слива у временском прозору 6–16 сати од почетка симптома (56). Укључивани су пацијенти са инфарктним језгром $< 70 \text{ ml}$, пенумбром $\geq 15 \text{ ml}$ и односом пенумбра/језгро $\geq 1,8$. Резултати су показали да MT у овом временском оквиру пружа изразиту клиничку корист. Након 90 дана, повољан функционални исход (mRS 0–2) постигнут је код 45% пацијената у MT групи, у поређењу са 17% у контролној групи ($p < 0,001$). Безбедносни профил био је задовољавајући: инциденција cИЦХ није се значајно разликовала између група (7% према 4%; $p = 0,75$), а иако је морталитет био нумерички нижи у MT групи (14% према 26%), разлика није достигла статистичку значајност ($p = 0,05$). Као и студија DAWN, и студија DEFUSE-3 прекинута је пре планираног завршетка због јасно доказане терапијске користи у интервенцијској групи.

Важне увиде у селекцију пацијената за MT у продуженом терапијском прозору пружиле су и велике метаанализе засноване на индивидуалним подацима пацијената. Метаанализа Кембела (Campbell) и сарадника из 2019. године обухватила је укупно 1.764 болесника из седам рандомизованих студија и детаљно је проценила прогностичку улогу перфузионе анализе у АИМУ (219). Резултати су показали да волумен инфарктног језгра представља снажан и независан предиктор функционалног опоравка (сваки пораст језгра за 10 ml смањивао је вероватноћу постизања функционалне независности; ОШ 0,77 у кохорти КТП; ОШ 0,87 у кохорти DWI). Ипак, величина језгра није умањила терапијски ефекат MT, чиме је потврђено да перфузиони параметри имају прогностичку, али не и рестриктивну улогу у одлуци о ендоваскуларном лечењу. Истраживање је такође нагласило да комбиновање волумена језгра са старошћу и очекиваним временом до реперфузије може унапредити клиничку селекцију кандидата. Додатну потврду налаза из студија DAWN и DEFUSE-3 пружила је и метаанализа која је обједињавањем података из укупно шест студија потврдила да MT обезбеђује стабилну и клинички значајну корист у продуженом терапијском прозору до 24 сата (220). У овој метаанализи, која је обухватила укупно 505 пацијената, MT је била повезана са значајно бољим функционалним опоравком, уз више него двоструко веће шансе за повољну дистрибуцију mRS резултата (ОШ 2,42; 95 % ИП 1,76–3,33; $p < 0,0001$). Стопа функционалне независности (mRS 0–2) била је приближно три пута виша у интервенцијској групи него у контролној (45,9 % наспрам 19,3 %; $p < 0,0001$), док ризик од cИЦХ није био повећан, а морталитет је био нумерички нижи у MT групи. Посебно је значајан налаз да терапијски ефекат MT није опадао ни у подгрупи пацијената третираних између 12 и 24 сата.

Кумулативни докази добијени из студија DAWN и DEFUSE-3, поткрепљени резултатима мултицентричних регистара и великих метаанализа заснованих на индивидуалним подацима пацијената, створили су чврст научни темељ за редефинисање терапијског приступа у продуженом временском прозору. Ови резултати убрзано су интегрисани у савремене смернице, које су по

први пут систематски увеле препоруке за МТ до 24 сата код пажљиво селектованих пацијената. Европска организација за мождани удар (ESO) у својим препорукама из 2019. даје снажну, висококвалитетну препоруку за тромбектомију између 6 и 24 сата код болесника који испуњавају критеријуме студија DAWN или DEFUSE-3 (212). Слично томе, смернице АНА/АSА, ажуриране 2019, такође препоручују примену МТ у временском оквиру од 6 до 24 сати код пацијената селектованих на основу перфузионе анализе или клиничко–радиолошког неслагања дефинисаног овим кључним студијама (1). Тиме је концепт селекције засноване на „ткиву” постао званични стандард клиничке праксе и централни елемент савременог алгоритма збрињавања пацијената са ОВКС у предњој циркулацији. Оба водича такође наглашавају да се МТ у временском прозору 6-24 сата не може разматрати без перфузионог неуроимицинга, односно да није индикована само на основу нативног КТ прегледа мозга.

У целини, оптимални кандидати за МТ у продуженом прозору су пацијенти са ОВКС, очуваном пенумбром, малим језгром, добрим колатералама и очуваном функционалном независношћу пре АИМУ. Овакав приступ представља савремени стандард у индивидуализованом лечењу АИМУ у касном временском оквиру.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Код пацијената са ОВКС у предњем сливу (АСИ/АСМ М1) који на прегледу показују симптоме од 6 до 16 сати након последњег виђења без симптома, препоручује се МТ ако испуњавају критеријуме студије DEFUSE-3 (језгро <70ml, пенумбра ≥15ml, неслагање ≥1,8).	I	A
Код пацијената са ОВКС у предњем сливу 16–24 сата након последњег виђења без симптома препоручује се МТ уколико испуњавају критеријуме клиничко–радиолошког неслагања из студије DAWN: - старији ≥80 год – оцена NIHSS ≥10 и језгро <21ml; - млађи <80 год – оцена NIHSS ≥10 и језгро <31ml; - млађи <80 год – оцена NIHSS ≥20 и језгро 31–51ml).	I	A
Употреба напредног имицинга (КТП или MP DWI/FLAIR) ради процене волумена језгра и пенумбре препоручује се пре МТ у продуженом прозору (од шест до 24 сата).	I	A
Селекција пацијената у продуженом прозору може се заснивати и на очуваном паренхиму (мало језгро, нпр. оцена ASPECTS ≥6), добрим колатералама и добром преморбидном функционалном статусу (mRS 0–1).	II	B
Брза организација дијагностике и извођења МТ у продуженом прозору (од шест до 24 сата) једнако је важна као и у раном прозору.	III	A

7.3. Механичка тромбектомија код пацијената са великим инфарктним језгром

Пацијенти са великим инфарктним језгром традиционално су сматрани неповољним кандидатима за МТ због ограниченог потенцијала за опоравак и повећаног ризика од хеморагијских компликација (212). Међутим, напредак у неурорадиолошкој технологији и употреба софтверских алата заснованих на ВИ омогућили су прецизнију процену инфарктог језгра и пенумбре, што је проширило индикације за МТ и у овој популацији. Неколико великих рандомизованих контролираних студија објављених последњих година значајно је променило клиничку парадигму.

Студија RESCUE-Japan LIMIT (*Randomized Evaluation of Stroke Therapy Using Clot Retrieval in Early Japanese Patients With Large Ischemic Cores*) била је прва РКC која је показала јасну корист МТ код пацијената са оценом ASPECTS 3–5 (221). У кохорти од 203 пацијента са оклузијом АСИ или АСМ М1, функционална независност (mRS 0–3 након 90 дана) постигнута је код 31% болесника лечених применом МТ, у поређењу са 12,7% у контролној групи, уз значајно смањење

морталитета (28% наспрам 57%). Овај рад први је потврдио да МТ може бити корисна и код пацијената са већим иницијалним инфарктним језгрима.

Студија ANGEL-ASPECT (*Endovascular Therapy in Acute Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Patients With Large Ischemic Regions*) додатно је потврдила значење МТ у овој популацији (222). Ова студија је укључивала пацијенте са оценом ASPECTS 3–5 или језгрима од 70–100ml процењеним на КТП/МР. У МТ групи 47% пацијената постигло је повољан исход (mRS 0–3), у поређењу са 33% у контролној групи. Иако је сИЦХ био нешто чешћи (6,1% наспрам 2,7%), укупна равнотежа користи и ризика остала је у корист МТ.

Међународна мултицентрична студија SELECT 2 (*A Randomized Controlled Trial to Optimize Patient's Selection for Endovascular Treatment*) укључивала је болеснике са оклузијом АС/АСМ М1 и великим инфарктним језгрима дефинисаним као онима са оценом ASPECTS 3–5 или волуметријом језгра $\geq 50\text{ml}$ (223). Добар функционални исход (mRS 0–2) постигнут је код 20% пацијената у МТ групи, према 7% у контролној, уз смањење морталитета и без значајног повећања ризика од сИЦХ.

Студија TENSION (*Thrombectomy for Emergent Salvage of Large Ischemic Neurons*) је била РКС која је спроведена у европским земљама (224). Укључивала је пацијенте са оценом ASPECTS 3–5 и ОБКС предњег слива, унутар 12 сати од настанка симптома. Резултати додатно потврђују налазе претходних студија, указујући на вишу стопу функционалне независности у МТ групи, без значајног повећања хеморагијских компликација.

Метаанализе ових података (225) уз метаанализу ATLAS (*Analysis of mechanical Thrombectomy for Large-core ischemic Stroke*), која је прелиминарно представљена на Светском конгресу о можданом удару 2025. у Барселони, дају најквалитетније доступне податке о ефикасности МТ код пацијената са великим инфарктним језгром. Резултати ове метаанализе су показали да је МТ, упркос традиционално песимистичким очекивањима у овој популацији, била јасно повезана са бољим функционалним исходом и повољнијом дистрибуцијом mRS након 90 дана (ОШ 1,63; 95% ИП 1,42–1,87), уз готово троструко веће изгледе за постизање функционалне независности (19,5% наспрам 7,5% у контролној групи). Иако је забележен нешто виши ризик сИЦХ, укупна смртност је била значајно нижа у МТ групи, што потврђује стабилан и клинички релевантан баланс користи и ризика. Посебно је важно нагласити да је клиничка корист постојала чак и код пацијената са веома великим инфарктним језгрима, све до запремина до 150ml, што је до сада најшире дефинисан праг у рандомизованим студијама. Корист МТ била је конзистентна у свим кључним подгрупама, укључујући пацијенте старије животне доби, различите локализације оклузије и различитог времена до третмана, па чак и оне третиране у продуженом временском прозору (6–24 сата). Метаанализа ATLAS је тиме пружила најубедљивији досадашњи доказ да „велико инфарктно језгро” не представља контраиндикацију, већ захтев за индивидуализовани избор пацијената, заснован на имицингу, јер они и у овој групи могу остварити значајну корист од МТ.

Заједнички закључак ових студија јесте да МТ може донети клинички значајну корист и код пацијената са великим инфарктним језгрима, под условом пажљиве селекције засноване на напредном имицингу. Иако је ризик од сИЦХ нешто виши, укупни функционални исход и преживљавање су бољи у односу на конзервативно лечење. Ови налази редефинишу концепт „великог језгра” — оно више не представља апсолутну контраиндикацију за МТ, већ дијагностичко-терапијски изазов који захтева прецизну индивидуалну процену односа ризика и користи, уз употребу софистицираних имицинг и алата ВИ (226,227). Недавне рандомизоване студије код пацијената са великим инфарктним језгром показале су да МТ може донети клиничку корист и у продуженом временском прозору (6–24 сата), укључујући пацијенте са АСПЕКТ скором 3–5 (222,223). Студије су потврдиле бољи функционални исход код лечених пацијената, иако су критеријуми селекције варирали и обухватали различите методе имицинга (КТП, МРИ, перфузија, неслагање DWI–FLAIR), што указује да више приступа може поуздано идентификовати одговарајуће кандидате за тромбектомију. Важно је напоменути да одређене групе болесника (нпр. старији од 80 година, пацијенти са тешким коморбидитетима или ограниченим очекиваним животним веком) нису биле адекватно заступљене у студијама, што захтева додатни опрез у клиничкој примени. Додатно,

подаци из студије SELECT2 указују да код пацијената са израженим хиподензитетом на КТ-у ($\leq 26\text{HU}$) и већим волуменом инфарктног језгра, може изостати функционална корист од тромбектомије, уз повећан ризик компликација, попут церебралног едема и потребе за хемикраниектомијом (223). Због тога је код пацијената са великим инфарктним језгром од кључног значаја пажљива селекција заснована на имицингу, као и индивидуална процена односа користи и ризика (227).

Студија LASTE (*Large Stroke Therapy Evaluation*) је једина рандомизована студија која је систематски укључила пацијенте са веома великим инфарктним језгром (оцена ASPECTS 0–2), углавном одабране помоћу МР у раном временском прозору. Иако је постигнута већа стопа функционалне независности код пацијената лечених применом МТ (13,3% наспрам 7,5%), укупни ефекат је био ограничен, што одражава тежину основног оштећења (228). Важно је да су из студије искључени пацијенти са неповољним клиничким карактеристикама, па се резултати не могу у потпуности генерализовати. Због скромне апсолутне користи и повећаног ризика, одлука о примени тромбектомије у овој популацији треба да буде индивидуализована, уз обавезно укључивање пацијента и породице у доношење одлуке (227).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Код пацијената са АИМУ услед ОБКС у предњем сливу (АСИ или АСМ М1), који на прегледу показују симптоме унутар шест сати од почетка симптома, са оценом NIHSS ≥ 6 , преморбидним mRS 0–1 и оценом ASPECTS од 3 до 5, препоручује се третман МТ.	I	A
Код пацијената са АИМУ услед ОБКС у предњем сливу (АСИ или АСМ М1), млађих од 80 година, који на прегледу показују симптоме у интервалу од шест до 24 сата од почетка симптома, са оценом ASPECTS од 3 до 5, и оценом NIHSS ≥ 6 , преморбидним mRS 0–1, у одсуству значајног мас-ефекта на имицингу, препоручује се МТ ради побољшања функционалног исхода и смањења морталитета.	I	A
Код одабраних пацијената са АИМУ услед ОБКС у предњем сливу (АСИ или АСМ М1), са оценом ASPECTS од 0 до 2, који на прегледу показују симптоме унутар шест сати од почетка симптома, МТ може бити разумна опција у циљу побољшања функционалног исхода и смањења морталитета, уколико су пацијенти млађи од 80 година, имају оцену NIHSS ≥ 6 и преморбидни mRS 0–1 као и одсуство значајног мас-ефекта на имицингу.	II	B
Код пацијената са АИМУ услед ОБКС у предњем сливу (АСИ или АСМ М1) са оценом ASPECTS < 6 , примена напредног неуроимицинга (КТП или МР) може бити корисна за избор пацијената за МТ.	II	B
МТ се не препоручује код пацијената са опсежним инфарктом праћеним израженим мас-ефектом или без одрживог можданог ткива.	III	B

7.4. Механичка тромбектомија код дисталне оклузије артерија предњег слива

Оклузије М2 сегмента АСМ дуго су представљале „сиву зону” у ендоваскуларној терапији: клинички често тешке и онеспособљујуће, али анатомски дисталније, технички изазовне и традиционално класификоване као оклузије средњих судова (MeVO). Докази из ранијих рандомизованих студија, синтетизовани у метаанализи HERMES, указивали су на нумерички бољи исход код пацијената са М2 оклузијом третираних МТ, али ефекат никада није био статистички значајан, уз широке интервале поузданости и хетерогену популацију (проксималне наспрам дисталније М2, доминантне наспрам недоминантне гране) (229). Због тога, и поред биолошке вероватноће користи, МТ није могла бити препоручена као рутинска терапија у овој подскубини.

Две нове велике РКС објављене 2025. по први пут су систематски и примарно испитале ефекат ендоваскуларног третмана у популацији са оклузијама средњих и дисталних артерија, укључујући и значајан број М2 оклузија. У студији DISTAL (*Endovascular Treatment for Stroke Due to Occlusion of Medium or Distal Vessels*) није показано побољшање функционалног исхода применом МТ уз оптималну медицинску терапију, уз расподелу mRS након 90 дана која је била готово идентична контролној групи (230). Студија ESCAPE-MeVO (*Endovascular Treatment of Stroke Due to Medium-Vessel Occlusion*) је потврдила ове налазе; ендоваскуларни третман није водио бољој функционалној независности, а био је повезан са већом учесталошћу озбиљних нежељених догађаја, укључујући сИЦХ (231). Анализе подгрупа указују на то да би поједини пацијенти, нарочито они са оклузијом доминантне гране М2 или изражено онеспособљујућим дефицитом, могли имати потенцијалну корист, али ове опсервације нису довољне да се формулише стандардна препорука.

Додатно, оклузије средњих и дисталних артерија чешће спонтано реканализују или одговарају на интравенску тромболизу, док технички аспекти интервенције носе већи ризик због мањег калибра крвних судова (232). На основу савременог нивоа доказа, механичка тромбектомија код изолованих оклузија М2 не препоручује се као стандардна терапија (227). Оптимални иницијални приступ остаје оптимална медикаментозна терапија, укључујући интравенску тромболизу када је индикована.

Ипак, код пажљиво селекованих пацијената, ендоваскуларни третман може се размотрити, нарочито у следећим ситуацијама: оклузија доминантне гране М2, изражен онеспособљавајући неуролошки дефицит, повољан имиџинг профил (очуване колатерале, перфузионо неслагање), очекивани висок ризик од трајног инвалидитета уз конзервативно лечење (227). У таквим случајевима, одлука треба да буде индивидуализована, донета у оквиру мултидисциплинарног тима, и по могућству у центрима са значајним ендоваскуларним искуством или у оквиру клиничких студија. У свакодневној клиничкој пракси, одлука о примени механичке тромбектомије код оклузија М2 треба да се доноси опрезно и на основу индивидуалне процене, а не на рутинским алгоритмима.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
На препоручује се рутинска примена МТ код изолованих оклузија средњих и дисталних крвних судова, укључујући сегмент М2 АСМ и АСА.	I	B
Код пацијената са оклузијом доминантне гране М2 (која захвата $\geq 50\%$ територије АСМ), који на прегледу показују симптоме унутар 6 сати од почетка симптома, са оценом NIHSS ≥ 6 , оценом ASPECTS ≥ 6 и преморбидним mRS 0–1, МТ се може размотрити у циљу побољшања функционалног исхода, уз напомену да је корист неизвесна.	II	B

7.5. Механичка тромбектомија код оклузије артерија задњег слива

Оклузија базиларне артерије (*Basilar Artery Occlusion*, ВАО) чини свега 1–2% свих АИМУ, али је праћена изразито високом смртношћу и тешким инвалидитетом (233). Реперфузиона терапија представља основни модалитет лечења у постериорној циркулацији, при чему се према смерницама међународних водича ИВТ примењује аналогно као у предњем сливу, иако не постоје РКС које директно процењују њен ефекат код ВАО (1,116). Иако пацијенти са ВАО нису били искључивани из најзначајнијих студија о ИВТ, број укључених случајева је био минималан због недостатка рутинског васкуларног снимања. Најважнији извор података остаје регистар BASICS (*Basilar Artery International Cooperation Study*) (592 болесника), који је сугерисао бољи функционални исход уз ИВТ, али без довољно методолошке снаге због високог ризика пристрасности (233). Недавно је експертска група ESO и ESMINT (*European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy*) издала препоруке за третман пацијената са ВАО, у којима се наводи да се ИВТ може размотрити код одраслих пацијената са АИМУ узрокованим ВАО, у одсуству контра-

индикација и опсежних исхемијских промена у задњој циркулацији (234). Код болесника који се јављају унутар 4,5 сата препоручује се примена ИВТ ако нема дифузног оштећења можданог стабла. У прозорима од 4,5–12 сати и 12–24 сата ИВТ се може размотрити код пажљиво одабраних пацијената, нарочито ако перфузиони КТ/МР или неслагање DWI-FLAIR указују на одржану пенумбру (234). Ове препоруке засноване су на лимитираним опсервационим подацима и стручном мишљењу, али наглашавају могућност користи и у продуженом временском оквиру када постоји вијабилно ткиво. Опсежне билатералне лезије понса и дифузне исхемије можданог стабла/церебелума сматрају се контраиндикацијом због минималног потенцијала за опоравак и повећаног ризика од хеморагијске трансформације.

До недавно су докази о ефикасности МТ код ВАО били засновани готово искључиво на анализи са антериорном циркулацијом и експертском консензусу, што је рефлектовано у *ESO–ESMINT* смерницама из 2019. године (116). Међутим, од тада је објављено неколико великих РКС које су упоредили МТ у комбинацији са оптималном медицинском терапијом (МТ + најоптималнија медикаментозна терапија (*Best Medical Treatment*, BMT)) наспрам саме медицинске терапије код ових пацијената.

Механичка тромбектомија код оклузије базиларне артерије у првих 6 сати од почетка симптома. Прва већа РКС која је процењивала МТ код ВАО била је студија *BASICS (Basilar Artery International Cooperation Study – Endovascular Therapy for Stroke due to Basilar-Artery Occlusion)*, спроведена у 23 центра (235). Укључено је 300 пацијената унутар 6 сати, при чему је чак 80% контролне групе примило ИВТ. Иако је функционални исход (mRS 0–3) био повољнији у групи ЕВТ (44% наспрам 38%), разлика није била статистички значајна, а учесталост сИЦХ била је нешто виша. Студија *BEST (Endovascular Treatment versus Standard Medical Treatment for Vertebrobasilar Artery Occlusion)* такође није показала статистички значајну предност МТ-а, делом због изражене контаминације група (преласци из контроле у интервенцију) и тешке клиничке слике испитаника (236). У контролној групи ИВТ је примењена тек код мањине болесника, што је додатно повећало хетерогеност резултата.

За разлику од њих, трећа и највећа студија, *ATTENTION (Endovascular Treatment for Acute Basilar-Artery Occlusion)*, показала је јасну корист МТ+БМТ над БМТ (237). У терапијском прозору до 12 сати, добар функционални исход постигнут је у 46% пацијената у МТ групи, наспрам 23% у контролној групи. Ефекат је био нарочито изражен код оних лечених унутар првих 6 сати. Студија је користила ригорозне имицинг критеријуме (оцена *rs-ASPECTS* ≥ 6 или ≥ 8 , у зависности од старости), што је додатно унапредило селекцију пацијената.

Налазе ових РКС потврђују и подаци из великих регистара, кинеског *BASILAR (Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion Study)*, међународног регистра *BASICS* и великог националног регистра *ATTENTION*, који доследно показују бољи исход уз МТ, посебно ако се интервенција примени рано (233,238,239). Међутим, висока регионална учесталост интракранијалне атеросклерозе код азијатске популације и знатне разлике у примени ИВТ ограничавају директну применљивост резултата на европску популацију.

У целини, доступни докази указују да МТ код ВАО може побољшати функционални исход, нарочито у првих 6 сати, код пацијената са тешким дефицитом (*NIHSS* ≥ 10) и без опсежних исхемијских лезија можданог стабла (234). Ефикасност захвата у великој мери зависи од претходне примене ИВТ, при чему студије са мањим уделом тромболизе показују израженији ефекат додатне механичке реперфузије. Иако је ризик од сИЦХ већи, то се не преводи у повећани морталитет.

Механичка тромбектомија код оклузије базиларне артерије 6–24 сата од почетка симптома. Две велике студије, *ATTENTION* и *BAOCHE (Basilar Artery Occlusion Chinese Endovascular Trial)*, процењивале су ефикасност МТ код АИМУ услед ВАО између 6 и 24 сати од последњег виђења без симптома (237,240). У студији *ATTENTION* анализирана је и касна подгрупа, иако је у њој само један пацијент примио ИВТ, што ограничава интерпретацију ефекта комбинованог лечења. Студија *BAOCHE*, мултицентрична РКС спроведена у Кини, специфично је обухватила пацијенте селектоване напредним имицингом, без опсежних почетних инфаркта, старости 18–80 година, са оценом *NIHSS* ≥ 10 (касније сниженом на ≥ 6) (240). Пацијенти су рандомизовани у

прозору 6–24 сата, а дефиниција почетка симптома укључивала је последњи тренутак без тегоба, док изоловани вертиго није признат као почетак АИМУ. Примарни исход је током студије (mRS 0–3), а МТ је показала јасну супериорност. Повољан исход је остварен код 46% у МТ+БМТ групи наспрам 24% у БМТ групи. Функционална независност (mRS 0–2) била је такође већа (39% наспрам 14%). Морталитет је био нижи у МТ групи, али без статистичке значајности. Симптоматска ИЦХ била је чешћа након МТ, али без утицаја на укупни морталитет. Реперфузија је постигнута у изузетно високом проценту (ТИЦИ ≥ 26 у 88%), а ангиографска реканализација базиларне артерије у 92% у односу на 19% у БМТ групи. Студија је прекинута прерано због јасне ефикасности МТ. Ипак, резултати су ограничени чињеницом да је студија спроведена искључиво у популацији са високом преваленцом интракранијалне атеросклерозе и ниском учесталошћу примене ИВТ. У обе ове РКС забележен је одређени ризик пристрасности због немогућности маскирања интервенције, повремених одступања од плана лечења и конзистентно мале заступљености ИВТ, што утиче на генерализацију налаза (234). Метаанализа података из ових студија показала је значајно већу вероватноћу постизања mRS 0–3 након МТ у односу на БМТ (ОР 1,90; 95% ИП 1,41–2,57), без хетерогености (234).

Опсервациони регистри дају хетерогене резултате. Кинески регистар BASILAR (*Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion Study*) потврдио је бољи функционални исход уз МТ у интервалу до 24 сата, уз већу учесталост сИЦХ (239). Међународни регистар BASICS и немачки регистар показали су скромнију и статистички незначајну корист МТ у продуженом прозору (233,241). Заједничка метаанализа опсервационих база података није нашла јасну предност МТ у односу на БМТ (234). Уочен је изражен регионални ефекат; МТ је била ефикаснија у азијским, а мање ефикасна у европским популацијама, вероватно услед разлика у етиологији ВАО, организацији збрињавања и учесталости примене ИВТ.

Закључно, доступни докази (претежно азијски) указују да МТ може бити корисна код селектованих пацијената са ВАО у прозору од 6–24 сата, посебно код оних са оценом NIHSS ≥ 10 и без опсежних билатералних исхемија можданог стабла (234). Међутим, опрез је потребан при екстраполацији на западну популацију, где је етиологија ВАО другачија а приступ ИВТ знатно распрострањенији.

Механичка тромбектомија код оклузије базиларне артерије у специфичним клиничким ситуацијама. Ефикасност реперфузионе терапије код ВАО значајно варира у односу на тежину неуролошког дефицита, присуство коме и ниво оклузије (проксимална, средња, дистална) (234). У студији BEST, ефекат МТ био је сличан у подгрупама са различитом тежином неуролошког дефицита ($p = 0,79$) (236). У студији ATTENTION, корист МТ била је већа код тежих болесника (NIHSS ≥ 20) (237). Студија BASICS је показала да МТ нема користи код NIHSS < 10 , али постоји јасна корист код NIHSS 10–19 (235). Студија BAOCHE је показала сличну корист од МТ у широком опсегу вредности NIHSS (≥ 6), под условом да не постоје опсежне исхемијске лезије (240).

Комбинована анализа података студија BASICS и BAOCHE за NIHSS < 10 потврдила је да МТ у овој подгрупи не доноси корист и носи већи ризик од сИЦХ (242). Подаци из великих регистара такође указују да МТ има смисла готово искључиво код NIHSS ≥ 10 , док код блажих форми нема доказане користи (238,241,243). Код пацијената коматозних на пријему, МТ може бити оправдана, али је исход значајно лошији и снажно зависи од опсега раних исхемијских промена (244).

Топографија оклузије такође модификује ефекат: оклузије проксималног и средњег сегмента базиларне артерије имају већу корист од МТ, док оклузије дисталног сегмента („врх базиларне артерије”) често дају блажи дефицит и мањи инфарктни волумен, због чега се у тим случајевима ИВТ чешће разматра као примарни модалитет (234).

Састав БМТ-а значајно утиче на релативни ефекат МТ (234). У студијама са високом применом ИВТ, разлика између МТ и БМТ се смањује, док у студијама са минималном употребом ИВТ МТ показује изразитије ефекте. Постојећи докази подржавају концепт да је комбинована терапија (ИВТ + МТ) супериорна у првих 4,5 сата када нису присутне контраиндикације.

Свеукупно, комбинација података из РКС и регистара јасно указује да МТ код ВАО доноси корист готово искључиво код пацијената са тежим неуролошким дефицитом (NIHSS ≥ 10), док се

код NIHSS <10 не показује ефикасношћу од оптималне медицинске терапије и повећава ризик од компликација. Присуство коме није апсолутна контраиндикација, али умањује очекивану корист и захтева стриктно засновану индивидуалну одлуку (234).

Значај напредног имидинга у селекцији пацијената за механичку тромбектомију код оклузије базиларне артерије. Процена обима исхемијских промена у задњој циркулацији има централну улогу у доношењу одлука о реперфузионој терапији код ВАО (53). Најчешће коришћен скор је *rs-ASPECTS*, који квантификује ране исхемијске лезије на основу НКТ-а, КТА извора или МРИ снимака (53,245). Ниже вредности оцене *rs-ASPECTS* указују на већи обим инфаркта и слабију вероватноћу да ће реперфузија довести до функционалног опоравка. Студије доследно показују линеарну повезаност ниже оцене *rs-ASPECTS* са већим морталитетом и лошијим исходом, независно од тога да ли је примењена ИВТ или МТ. Три кључне студије (*BASICS*, *ATTENTION*, *BAOCHE*) укључиле су претежно пацијенте са *rs-ASPECTS* ≥ 6 , док су болесници са билатералним или дифузним лезијама možданог стабла (*rs-ASPECTS* < 6) били ретки или искључени (235,237,240). Подаци из опсервационих студија потврђују да је ризик од лошег исхода висок при *rs-ASPECTS* ≤ 6 , мада поједине новије анализе сугеришу да селектовани болесници са *rs-ASPECTS* 5–6 могу имати корист ако је инфаркт možданог стабла ограничен (246–248).

За разлику од антериорне циркулације, у којој перфузионе анализе одређују терапијски прозор, код ВАО такви докази практично не постоје (234). Ниједна РКС није директно испитивала КТ/МР перфузионе параметре, моделе језгро-пенумбра или колатералне скорове као критеријум селекције. Најрелевантнији подаци долазе из накнадне анализе кинеског регистра, која је процењивала оцену *BATMAN* (*Basilar Artery on Computed Tomography Angiography Score*), као параметар колатералног крвотока у задњој циркулацији (249). Код 828 пацијената, корист МТ (у комбинацији са БМТ-ом) била је присутна у свим подгрупама, без интеракције између оцене *BATMAN* и ефекта терапије ($p = 0,52$). Дакле, иако боље колатерале предвиђају повољнији исход, тренутни докази не указују да колатерални или перфузиони параметри могу служити као детерминанта индикације за МТ код ВАО (234).

На основу доступних података из рандомизованих и опсервационих студија, оцена *rs-ASPECTS* остаје централни критеријум за процену погодности пацијената са ВАО за реперфузионе терапије (234). Пацијенти са очуваном структуром задње циркулације (*rs-ASPECTS* ≥ 6) имају највећу вероватноћу функционалног опоравка уз реперфузију. Код пацијената са нижим вредностима овог скорa, доминирају билатералне или опсежне лезије možданог стабла са изразито лошом прогнозом. Ипак, тренутни докази показују да колатерални скорови и перфузиони параметри не треба да буду пресудни критеријуми за одабир терапије код ВАО. Реперфузија се препоручује првенствено на основу оцене *rs-ASPECTS* и клиничке слике, а не на основу перфузионог модела „језгро–пенумбра”, чија валидност за постериорну циркулацију није доказана (234). У пракси, код болесника са ВАО и оценом *rs-ASPECTS* ≥ 6 треба бити агресиван у примени реперфузионе терапије, док се код пацијената са опсежним билатералним или инфаркнима možданог стабла реперфузија генерално не препоручује, осим у изузетним, индивидуално процењеним случајевима.

Додатне одреднице приликом саме ендоваскуларне интервенције. За ВАО не постоји ниједна РКС која директно упоређује аспирациону и стент-ритривер технику (234). Најрелевантнији подаци потичу из накнадне анализе студије *BASICS* и више опсервационих регистара, који показују да су обе методе сличне по својој ефикасности и безбедности, уз упоредан степен успешне реканализације (модификовани ТИЦИ скор ≥ 26) и сличну учесталост *сИЦХ* (250,251). Поједини регистри сугеришу нешто краће трајање процедуре код аспирације, али без статистички значајних разлика (252).

За разлику од емболијских оклузија, ВАО изазвана интракранијалном атеросклеротском болешћу често оставља резидуалну стенозу или предиспозицију за реоклузију након МТ, чинећи додатне интервенције неопходним у појединим случајевима (234). Не постоји ниједна РКС која пореди приступ МТ самостално, наспрам МТ уз допунску балон дилатацију и/или стентинг. Најближи доступни подаци потичу из опсервационе студије Жаоа (*Zhao*) и сарадника (253), док су

студије ВАОСНЕ и ATTENTION показале високу учесталост ових спасоносних процедура (40–55%), али без независне анализе њиховог ефекта. Иако мали обим доказа сугерише да стентинг може побољшати ангиографске и клиничке исходе, ове процедуре носе ризик перфорантних емболизација и захтевају двојну антиагрегациону терапију, нарочито ризичну након претходне ИВТ (234).

Подаци из РКС о додатку антитромботске терапије током МТ код ВАО не постоје, али нерандомизоване студије које испитују додаток инхибитора ГП IIb/IIIa (претежно тирофибан, ређе ептифибатид) указују на потенцијалну корист (254,255). Студије фокусиране искључиво на ВАО показују бољу реканализацију (ТИЦИ ≥ 26), нижи морталитет и мању учесталост сИЦХ уз додатну терапију, док мешовите постериорне кохорте не потврђују овај ефекат (234). Највећи потенцијал користи примећен је код пацијената са неуспешном МТ, претећом реоклузијом или потребом за спасоносним стентирањем/ангиопластиком, посебно када ИВТ није примењена.

Дисталне оклузије (задња možдана артерија). Корист од МТ код дисталнијих оклузија, као што је оклузија задње možдане артерије (*a. cerebri posterior*, АСР), остаје нејасна (1,212). Мета-анализе показују помешане резултате, при чему неки подаци указују на већи ризик од крварења и морталитета без јасне функционалне користи, посебно код пацијената са блажом клиничком сликом (256). Одлука о тромбектомији код оклузије АСР остаје високо индивидуализована.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Код пацијената са АИМУ услед ВАО који на прегледу показују симптоме ≤ 6 сати од последњег виђења без симптома, са оценом NIHSS ≥ 10 и без опсежних исхемијских промена (оцена рс-ASPECTS ≥ 6), препоручује се МТ уз БМТ.	I	A
Када нема контраиндикација, брицинг терапија (ИВТ + МТ) се разматра као преферирани приступ у првих 4,5 сата	II	B
Код пацијената са АИМУ услед ВАО који на прегледу показују симптоме од шест до 24 сата од последњег виђења без симптома, са оценом NIHSS ≥ 10 и без опсежних исхемијских промена (оцена рс-ASPECTS ≥ 6), потребно је размотрити примену МТ уз стандардну терапију.	II	B
МТ се не препоручује рутински код пацијената са NIHSS < 10 без тешког дефицита.	II	B
Код пацијената са оценом рс-ASPECTS од 0 до 6 (опсежне билатералне или лезије možданог стабла) не препоручује се МТ, осим у изузетним случајевима уз индивидуалну процену.	II	B
Перфузионе и анализе колатералне циркулације не треба користити за селекцију кандидата за МТ код ВАО.	III	B
Код пацијената са ВАО лечених применом МТ без претходне ИВТ, код којих је МТ неуспешна или постоји претећа реоклузија, може се размотрити додаток инхибитора ГП IIb/IIIa (најчешће тирофибан) током МТ или у првих 24 сата после интервенције.	III	B
Код пацијената са АИМУ услед оклузије сегмента П1 АЦП са тешким неуролошким дефицитом (посебно хемианопсија + неуролошки дефицит, поремећај свести, моторни дефицит), МТ се може размотрити у оквиру мултидисциплинарне процене.	III	B
МТ се не препоручује рутински код изоловане хомонимне хемианопсије без других тешких дефицита, већ се преферира ИВТ, ако је индикована.	III	C

7.6. Истовремени стентинг код тандем лезије

Тандем лезије представљају посебно изазован облик АИМУ, који обухвата истовремену оклузију екстракранијалне АСИ и интракранијалне артерије, најчешће сегмента М1 АСМ (1). Генерално, ови пацијенти имају тежу клиничку слику и лошије исходе у односу на изоловану интракранијалну ОВКС. Иако су ови пацијенти били искључени из раних рандомизованих студија МТ, бројни велики опсервациони регистри и метаанализе потврдили су да реперфузиона терапија може бити ефикасна и у овој популацији, уз специфичне техничке и клиничке изазове. Најробуснији подаци потичу из регистара TITAN (*Treatment of Tandem Lesions in Acute Ischemic Stroke*) (257), STRATIS (*Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke*) (258) и метаанализе радне групе IRIS (*Improving Reperfusion strategies in Ischemic Stroke*) (259). Ова испитивања доследно показују високе стопе успешне реперфузије (≈ 75 – 82%) и функционалне независности (≈ 40 – 45%), уз сИЦХ у опсегу 5 – 7% , при чему се ризик од хеморагијских компликација не разликује значајно у односу на пацијенте са изолованом интракранијалном ОВКС.

Недавно објављена мултицентрична кохортна студија анализира је 4053 пацијента са АИМУ услед тандем лезија предње циркулације лечених ендоваскуларном терапијом у 49 центара широм Европе, Северне Америке и Сингапура (260). Акутно каротидно стентирање током тромбектомије било је повезано са бољим функционалним исходом у 90 дана (бољи mRS и веће шансе за mRS 0–1 и 0–2) у поређењу са приступом без стентирања. Безбедносни профил био је прихватљив: није примећено значајно повећање сИЦХ код пацијената који су стентирани у односу на оне без стентирања. У популационој студији која је укључила 578 пацијената са АИМУ услед тандем лезија предње циркулације лечених ендоваскуларном терапијом, ургентно каротидно стентирање током тромбектомије било је повезано са значајно бољим функционалним исходом и након 90 дана и на једногодишњем праћењу у поређењу са приступом без акутног стентирања (ОШ $\approx 1,47$) (261). Ургентни стентинг је такође био повезан са знатно већим стопама успешне реканализације (ТИЦИ ≥ 26). У овој кохорти ургентни каротидни стентинг није повећао ризик ХТ или морталитета, указујући на прихватљив безбедносни профил у реалној клиничкој пракси. Предности су биле доследне и у подгрупама са умереном (50 – 69%) и тешком ($\geq 70\%$) стенозом каротидне артерије, а побољшани исходи били су посебно очигледни код болесника који су након процедуре примали дуалну антиромбоцитну терапију.

Индивидуална метаанализа испитивала је улогу акутног каротидног стентирања код пацијената са АИМУ услед тандем лезија (екстракранијална каротидна стеноза или оклузија уз интракранијалну ОВКС), лечених ендоваскуларном терапијом са или без ИВТ (259). Анализа је обухватила 340 пацијената, од којих је 113 подвргнуто акутном каротидном стентирању, док код осталих стентирање није учињено у акутној фази. Примарни исход, дефинисан као повољан помак у дистрибуцији mRS скорa у 90 дана, био је значајно чешћи у групи са акутним стентирањем, уз прилагођени ОШ 1,60 (95% ИП 1,03–2,47). Повољан ефекат акутног стентирања био је конзистентан без обзира на примену ИВТ, како код пацијената лечених само МТ, тако и код оних који су примили комбиновану терапију (ИВТ + МТ). Са безбедносног аспекта, акутно каротидно стентирање није било повезано са повећаним ризиком од сИЦХ, морталитета или тешких перипроцедуралних компликација у поређењу са стратегијом без акутног стентирања. Ови налази сугеришу да акутно каротидно стентирање током тромбектомије, код пажљиво одабраних пацијената са тандем лезијама, може донети додатну функционалну корист уз прихватљив безбедносни профил.

Једно од кључних питања у ендоваскуларном приступу односи се на редослед интервенција (212). Антероградни приступ (прво решавање екстракранијалне лезије а затим интракранијалне оклузије) обезбеђује стабилнији радни канал и бољу контролу катетера, али одлаже реперфузију интрацеребралне циркулације и захтева акутну антиагрегациону терапију након стентирања, са потенцијално већим ризиком од крварења код претходне ИВТ. Ретроградни приступ (прво МТ интракранијалне оклузије, затим третман АЦИ) омогућава бржу реперфузију и одлаже антиагрегацију, али је технички захтевнији и носи већи ризик од дисталних емболизација. Подаци из регистара TITAN и STRATIS показују да ниједна стратегија нема јасну супериорност (257,258).

Време до реперфузије и анатомска конфигурација лезије имају већи утицај од самог редоследа интервенција.

Актуелне метаанализе и подаци из великих регистара указују да комбиновани приступ са акутним стентирањем каротидне артерије у одабраним случајевима повећава вероватноћу успешне реперфузије и повољног исхода, без значајног повећања ризика од СИЦХ, под условом да се одлука заснива на процени паренхима (висока оцена ASPECTS, одсуство велике исхемије) и процени равнотеже између ризика и користи од примене антиагрегационе терапије (212,262). Стратегија без стента (ангиопластика или само пролаз) разматра се код пацијената са ниским АСПЕКТ скором или високим ризиком од крварења. Акутно стентирање је посебно корисно код тврдокорних стенотичних лезија које спречавају стабилан приступ интракранијалним артеријама.

Додатни напредак се очекује из РКС студија које су у току, које ће вероватно омогућити податке о оптималном редоследу интервенције и индикацијама за акутно стентирање. У међувремену, одлуке треба индивидуализовати, узимајући у обзир клиничку тежину, оцену ASPECTS, анатомију лезије, време од почетка симптома и искуство интервенцијског тима. Код пажљиво одабраних пацијената са тандем лезијама, ургентно каротидно стентирање као додатак тромбектомији може побољшати функционални исход без повећања озбиљних хеморагијских компликација, чиме додатно подржава разматрање ове стратегије у реалној клиничкој пракси.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
МТ је разумна терапијска опција код пацијената са АИМУ и тандем лезијом (екстракранијална АСИ + интракранијална ОВКС).	II	B
Могу се користити како антероградни тако и ретроградни приступ, јер се ниједна од ове две стратегије није показала супериорном; избор зависи од анатомских и техничких фактора и циља брзе реперфузије.	II	B
Акутно стентирање екстракранијалне АСИ може се размотрити код одабраних пацијената када је то потребно за обезбеђивање приступа или се процењује повољан однос користи и ризика акутне антиагрегационе терапије.	II	B
Балон ангиопластика без стента може се размотрити код пацијената са повећаним ризиком од крварења или када је потребно одложити антиагрегациону терапију.	III	B
Примена акутне антиагрегационе терапије након стентирања може бити разумна, уз индивидуалну процену ризика од крварења.	II	B

7.7. Технике извођења механичке тромбектомије

Савремене ендоваскуларне интервенције користе три основне технике уклањања тромба: тромбектомију стент-ретривером, директну аспирацију (*A Direct Aspiration First Pass Technique, ADAPT*) и комбиноване приступе (212). Све три методе циљају постизање брзе и потпуне реканализације уз минималну дисталну емболизацију и што већи успех „првог проласка”.

Тромбектомија стент-ретривером је најдуже коришћена и најтемељитије евалуирана техника, јер су све кључне студије у предњој циркулацији засноване управо на њој (97–101). Механизам подразумева пласирање самоширећег мрежастог стента кроз тромб, након чега се тромб интегрише у његову структуру и извлачи, обично уз истовремену аспирацију кроз катетер. Овом техником се постижу високе стопе реканализације и она је нарочито ефикасна код чврстих, организованих тромбова и атеросклеротске подлоге. Потенцијални недостатак је нешто већи ризик од трауме зида и дуже процедурално време.

Директна аспирација представља једноставнију и често бржу стратегију, у којој се катетер великог лумена доводи директно на тромб и примењује континуирана негативна сукција до ком-

плетног уклањања (263). Посебно је погодна код свежих, механих емболијских тромбова и дисталнијих оклузија. Студије указују да је аспирација мање трауматична за крвни суд и да захтева једноставнији сет опреме (263). Ограничења укључују нижу ефикасност код организованих тромбова и повећану потребу за преласком на технику „спасавања” (*rescue*) када аспирација није довољна.

Комбиноване технике (нпр. *Solombra*) истовремено користе стент-ритривер и аспирациони катетер, чиме се повећава вероватноћа успешног првог пролаза и смањује ризик од дисталног емболизовања (264). Ове технике данас представљају стандард у многим центрима, нарочито код великих тромба или неповољне анатомије. Предност је синергија два механизма уклањања тромба, док је ограничење већа техничка сложеност и потреба за компатибилним уређајима.

Рандомизоване студије о предњој циркулацији *ASTER (Aspiration vs Stent Retriever)* и *COMPASS (Comparison of Aspiration vs Stent-Retriever)* нису показале супериорност ни једне технике као прве терапијске линије (265,266). Стога је избор стратегије индивидуализован и зависи од анатомије крвног суда, процењеног састава тромба, присуства атеросклеротске лезије, доступне опреме и искуства оператора (212). У пракси, аспирација се често користи код свежих емболијских тромба и дисталнијих оклузија, док се стент-ритривер преферира код организованих тромбова, оклузија са атеросклеротском подлогом или неуспеха аспирације. Многи центри бирају комбиноване технике код великих тромбова или потребе да се максимализује „ефекат првог проласка”.

Подаци из регистара и накнадне анализе РКС доследно показују да стопе успешне реканализације ($\approx 75\text{--}82\%$), функционалне независности ($\approx 40\text{--}45\%$) и сИЦХ ($\approx 5\text{--}7\%$) при примени било које од наведених техника не одступају значајно од резултата постигнутих код пацијената са изолованом интракранијалном ОВКС без тандем или екстракранијалних лезија (267,268). Другим речима, савремене МТ технике имају сличан безбедносни профил и ефикасност и у сложенијим ситуацијама, уз правилну селекцију и адекватну техничку изведбу.

Савремени докази указују да улога спасоносне ангиопластике и/или стентирања након неуспешне или недовољне реперфузије (мТИЦИ 0–2а) током МТ остаје недовољно јасно дефинисана (227). Рандомизована студија спроведена у Кини није показала супериорност ових интервенција у односу на стандардни приступ, уз забележену већу учесталост компликација (269). Међутим, тумачење ових резултата је ограничено методолошким факторима, укључујући употребу тирофибана ван стандардних индикација. Насупрот томе, подаци из опсервационих студија и метаанализа указују на могућу корист код пажљиво одабраних пацијената, са већом вероватноћом функционалне независности без значајног повећања ризика од интракранијалног крварења (270,271). Укупно посматрано, ангиопластика и/или стентирање се могу размотрити као спасоносне технике у одабраним случајевима, али њихов утицај на функционални исход и морталитет остаје неизвестан и захтева индивидуализовану процену (227).

Улога адјунктивне интраартеријске тромболизе након постигнуте потпуне или скоро потпуне реперфузије (мТИЦИ $\geq 2б$) такође није коначно разјашњена (227). Иако је рандомизована студија *CHOCICE (CHemical OptImization of Cerebral Embolectomy)* показала побољшање функционалног исхода без повећања ризика од сИЦХ након интраартеријске примене алтеплазе (272), новије РКС, у којима су испитивани урокиназа и тенектеплаза, нису потврдиле ове налазе (273–275). Разлике у структури студија, примењеним дозама и временском оквиру додатно отежавају тумачење резултата. Стога, примена интраартеријске тромболизе у овом контексту може се размотрити у појединачним случајевима, али се не може препоручити као стандардна стратегија (227).

Примена тирофибана пре извођења МТ није показала корист у погледу функционалног исхода у РКС (276). Иако поједине метаанализе сугеришу потенцијално побољшање раног неуролошког опоравка, ови налази су хетерогени и праћени повећаним ризиком од ИЦХ (277). Узимајући у обзир недоследност доступних доказа и потенцијалне безбедносне ризике, рутинска примена тирофибана у овом контексту се не препоручује (227).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Механичка тромбектомија коришћењем уређаја „стент-ритривер”, као и применом аспирационих техника или комбинације ових метода препоручује се ради постизања брзе и адекватне реперфузије код пацијената са ОВКС.	I	A
Реперфузија степена мТИЦИ 2б/2ц/3 треба да се постигне што је раније могуће у оквиру терапијског прозора ради максималне функционалне користи.	I	A
Иницијалну технику (стент-ритривер, аспирација или комбиновани приступ) треба бирати према појединачном пацијенту, јер ниједна од ових стратегија није показала јасну супериорност над другима у рандомизованим студијама.	I	A
Директна аспирација може да се користи као иницијална техника, уз могућност преласка на алтернативни приступ у случају неуспеха	II	B
Техника стент-ритривер може бити погодна код одређених анатомских и тромботских карактеристика (као што су организовани тромби или атеросклеротска подлога).	II	B
Комбиноване технике (као што је стент-ритривер уз аспирацију) могу се користити ради повећања вероватноће успешне реперфузије, посебно код великог тромба или неповољне анатомије.	II	B
У случају неуспеха иницијалне стратегије, прелазак на алтернативну или комбиновану технику је разуман како би се повећала вероватноћа реперфузије.	II	B
Спасоносне технике (интракранијална ангиопластика или стентирање) након неуспешне МТ могу се размотрити, али је њихова корист неизвесна.	II	B
Код пацијената код којих је постигнута потпуна или скоро потпуна реперфузија (мТИЦИ 2б/2ц/3), примена адјунктивне интраартеријске тромболизе (урокиназа, алтеплаза или тенектеплаза) може се размотрити у циљу побољшања микроваскуларне реперфузије и функционалног исхода.	II	B
Рутинска примена инхибитора гликопротеина IIб/IIIа (као што је тирофибан) пре извођења МТ се не препоручује, јер не побољшава функционални исход.	III	C

7.8. Праћење пацијента током и након механичке тромбектомије

Период непосредно након успешне механичке реперфузије представља посебно сензитивну фазу, јер је сачувано (спасено) možдано ткиво изразито осетљиво на секундарна оштећења. Стога су организовани мониторинг и стриктан хемодинамски менаџмент кључни за очување клиничког добитка постигнутог МТ-ом (212).

Пацијенти након МТ треба да буду смештени у јединицама са високим нивоом стручности (ЈМУ или ЈИНЛ), где је доступна континуирана неуролошка и хемодинамска супервизија (1,212). Учестале неуролошке процене (NIHSS, ниво свести, пупиларне реакције) неопходне су ради раног препознавања погоршања. У првих неколико сати праћење је најинтензивније, уз протокол сличан надзору након примене ИВТ, али са додатном пажњом на знакове реперфузионог едема и ране реоклузије.

Циљне вредности артеријског крвног притиска након механичке тромбектомије треба да се индивидуализују у зависности од успеха реканализације и клиничког контекста. Након успе-

шне реперфузије (мТИЦИ 26/2ц/3), препоручује се избегавање и хипертензије и хипотензије, уз умерену контролу систолног притиска, при чему интензивно снижавање систолно АП испод 140mmHg у раним сатима након процедуре није препоручљиво, због потенцијално неповољног утицаја на исход (227)(1). Уколико потпуна реперфузија није постигнута, треба избегавати агресивно снижавање крвног притиска, а одржавање виших вредности систолног притиска (до приближно 180mmHg) може бити разумно ради очувања колатералног протока и заштите пенумбре, уз индивидуалну процену (278). Контрола гликемије, нормотермије и оксигенације примењује се по стандардима акутног збрињавања АИМУ, без специфичних разлика у односу на пост-ИВТ протокол (210). Рутински контролни НКТ или МР изводи се око 24 сата након МТ ради процене финалног инфарктног волумена и искључивања ХТ пре увођења антитромбоцитне/антикоагулантне терапије.

7.9. Компликације механичке тромбектомије

Механичка тромбектомија је високо ефикасна метода реканализације код АИМУ, али може бити праћена низом процедуралних и постпроцедуралних компликација које захтевају пажљиво препознавање и правовремено збрињавање (1).

Процедуралне компликације најчешће настају током катетеризације и манипулације инструментима (279). Перфорација или дисекција крвног суда могу настати због ригидних водича, неповољне анатомије (изражена тортуозност) или агресивне манипулације, а могу довести до ИЦХ или акутне оклузије (280). Дистална емболизација представља релативно честу компликацију и резултат је фрагментације тромба током његовог извлачења; спречава се коришћењем балонских водећих катетера и комбинованих техника које обезбеђују проксималну контролу протока. Вазоспазам је пролазна реакција на механичку иритацију зида артерије и обично се решава интраартеријском применом вазодилататора. Субарахноидална хеморагија може настати као последица повреде малих перфорантних артерија или прекомерне тракције током екстракције тромба.

Постпроцедуралне компликације укључују сИЦХ, најтежу и најважнију нежељену последицу МТ (1,279,280). Симптоматска ИЦХ се најчешће јавља код болесника са великим почетним инфарктним језгрима, slabим колатералним протоком, реперфузионим оштећењем или након примене антикоагулантне/антиагрегационе терапије. Превентивне мере обухватају пажљиву селекцију кандидата (ASPECTS, КТП), стриктан надзор АП након процедуре и одлагање антитромбоцитних лекова док се не искључи ХТ. Малигни едем мозга, нарочито код комплетних инфаркта АСМ, захтева рано препознавање и хитно неурохируршко разматрање (декомпресивна краниектомија).

Компликације на месту приступа (хематом, псеудоанеуризма, ретроперитонеално крварење) углавном су повезане са феморалном пункцијом (281). Примена ултразвучно вођене пункције, адекватна хемостаза и употреба васкуларних затварача значајно смањују њихов ризик. Сумња на озбиљније крварење захтева хитан КТ карлице са КТА.

Компликације повезане са контрастним средствима, попут алергијских реакција или акутне контрастне нефропатије, ређе су, али посебно важне код болесника са бубрежном инсуфицијенцијом; превенција подразумева адекватну хидрацију и коришћење минималне потребне количине контраста (282).

Упркос наведеним ризицима, већина компликација МТ може се успешно спречити правилним избором пацијената, пажљивом техником интервенције, оптималним перипроцедуралним праћењем и стандардизованим протоколима збрињавања (1).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Пацијенти након МТ треба да буду смештени у ЈМУ/ЈИНЛ, уз стално неуролошко и хемодинамско праћење током прва 24 сата.	V	A
Неуролошке процене (NIHSS, ниво свести, пупиларне реакције) треба спроводити учестало током првих неколико сати, ради раног откривања погоршања, као и након ИВТ.	V	B
Не препоручује се интензивно снижавање систолног притиска (<140mmHg) у прва 72 сата након успешне реперфузије (ТИЦИ 2б–3), због његове доказане штетности.	I	D
Након успешне реперфузије, препоручује се избегавање како хипертензије тако и хипотензије, уз индивидуализовану контролу крвног притиска.	II	A
Уколико потпуна реперфузија није постигнута, треба избегавати агресивно снижавање АП; одржавање виших вредности систолног притиска (нпр. до ~180mmHg) може бити разумно ради подршке колатералном протоку, уз индивидуалну процену (едем, срчана инсуфицијенција, дисекција, аортна патологија итд).	II	B
Контролни КТ/МР препоручује се око 24 сата након МТ или раније у случају клиничког погоршања ради искључивања хеморагијске трансформације.	II	A
Антитромбоцитна и антикоагулантна терапија треба да се одложи до потврде одсуства ИЦХ на контролном прегледу путем КТ/МР.	II	B
У случају сумње на сИЦХ (погоршање стања, главобоља, хипертензија), потребно је хитно урадити КТ, консултовати неурохирурга и применити мере корекције хемостазе.	V	A
Компликације приступа (хематом, псеудоанеуризма, ретроперитонеално крварење) треба превенирати ултразвучно вођеном пункцијом и адекватном хемостазом; код сумње на компликацију препоручује се хитан КТ карлице са КТА.	III	B
Ризик од контрастне нефропатије смањује се адекватном хидратацијом и коришћењем минималне потребне количине контраста.	II	B

8. АНТИТРОМБОТСКА ТЕРАПИЈА КОД АКУТНОГ ИСХЕМИЈСКОГ МОЖДАНОГ УДАРА

8.1. Антитромбоцитна терапија

Примена антитромбоцитне терапије представља стандардни део акутног збрињавања пацијената са АИМУ (1). Код свих пацијената код којих није спроведена тромболитичка терапија, препоручује се започињање примене ацетилсалицилне киселине (аспирина) у року од 24–48 сати од почетка симптома. Код пацијената који су лечени ИВТ, антитромбоцитна терапија се одлаже до 24 сата након завршене ИВТ и уводи након што контролни КТ преглед мозга искључи присуство ИЦХ. Аспирин се не користи као замена за реперфузиону терапију код пацијената који су кандидати за ИВТ или МТ. Ретроспективна анализа из Јужне Кореје (Сеул) није показала повећан ризик од хеморагије код раног увођења антитромбоцитне или антикоагулантне терапије (<24 сата) након ИВТ или МТ, у поређењу са одложеном применом (>24 сата) (283). Ипак, одлука о времену почетка терапије треба да буде индивидуализована, према клиничком стању и радиолошким налазима.

Иако су резултати две велике студије (*International Stroke Collaborative Group, IST* и *Chinese Acute Stroke Trial, CAST*), као и велика Кокранова (Cochrane) метаанализа, показали да аспирин уведен рано, у периоду 24–48 сати од настанка АИМУ, смањује морталитет и стопу рекурентних исхемичких догађаја, актуелне препоруке не дефинишу строго време увођења аспирина у циљу секундарне превенције (284–286). Раније препоруке су сугерисале почетну дозу од 325mg, али клинички подаци потврђују сличну ефикасност и безбедност доза између 160 и 300mg (1). Аспирин у дози 100–300mg треба рутински уводити болесницима одмах по настанку АИМУ, осим ако постоје контраиндикације за примену овог лека или је примењена ИВТ. Код пацијената који не могу да гутају могућа је примена аспирина ректално или путем назогастричне сонде.

Други антитромбоцитни лекови. За друге антитромбоцитне лекове (клопидогрел, тикагрелор) постоје ограничени подаци у контексту акутног збрињавања, али код пацијената са контраиндикацијом за аспирин њихова употреба може бити разумна алтернатива (1).

Студија SOCRATES (*Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes*) била је рандомизовано, двоструко слепо испитивање контролисано плацебом које је упоређивало тикагрелор (180mg иницијално, затим 90mg два пута дневно) са аспирином (300mg иницијално, затим 100mg дневно) (287). Терапија је започета у року од 24 сата од почетка симптома код пацијената са благим можданим ударом (оцена NIHSS ≤ 5) или високоризичном ТИА (оцена ABCD₂ ≥ 4), а праћење је трајало 90 дана. Примарни исход био је композитни циљ: појава новог можданог удара, инфаркта миокарда или смрти услед васкуларног узрока. Тикагрелор није био супериорнији у односу на аспирин (ОР 0,89; 95% ИП 0,78–1,01; $p = 0,07$), а ни у погледу безбедности није било значајне разлике између група у учесталости озбиљних крварења (0,5% у обе групе). Секундарне анализе су показале благи тренд у корист тикагрелора код пацијената са познатом атеросклеротском болешћу великих артерија (нарочито каротидна стеноза $\geq 30\%$), али без статистичке значајности. Због сличне ефикасности и безбедности, тикагрелор може бити разумна алтернатива за пацијенте који не могу примити аспирин, али се не препоручује као прва линија антитромбоцитне терапије у акутној фази АИМУ (1).

Двојна антитромбоцитна терапија (ДАПТ) - Комбинована примена два антитромбоцитна лека може бити ефикаснија, али и носити више ризика од компликација. Студија CHANCE (*Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events*) спроведена је у Кини као мултицентрично, рандомизовано, двоструко слепо испитивање контролисано плацебом (288). Укључено је 5.170 пацијената са благим ИМУ (оцена NIHSS ≤ 3) или високоризичним ТИА (ABCD₂ ≥ 4), код којих је терапија започета у року од 24 сата од појаве симптома. Пацијенти су рандомизовани да примају: клопидогрел (300mg иницијално, затим 75mg дневно током 90 дана) у комбинацији са аспирином 75mg дневно током првих 21 дан или плацебо + аспирин (75mg дневно током 90 дана). Резултати су показали да је ДАПТ значајно смањивала ризик од рекурентног МУ у поређењу са

монотерапијом аспирином (8,2% наспрам 11,7%; $p < 0,001$). Није примећено повећање ризика од ИЦХ (0,3% у обе групе). Највећа корист од комбиноване терапије примећена је у првих 10 дана лечења, док се ефекат одржавао током целог 90-дневног праћења. Интернационална студија POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*) укључила је 4.881 пацијента са благим ИМУ ($\text{NIHSS} \leq 3$) или високоризичном ТИА ($\text{ABCD}_2 \geq 4$) (289). Терапија је започета у року од 12 сати од појаве симптома, а трајање лечења било је 90 дана. Пацијенти су рандомизовани у две групе; група ДАПТ је користила клопидогрел (600mg иницијално, затим 75mg дневно) + аспирин (50–325mg дневно), а контролна група плацебо и аспирин (50–325mg дневно). Резултати су показали да је ДАПТ значајно смањила учесталост композитног исхода ИМУ, инфаркта миокарда или смрти услед васкуларног догађаја у року од 90 дана (5,0% у поређењу са 6,5%; $\text{OR } 0,75$; $p = 0,02$), али је био праћен повећаним ризиком од великог крварења (0,9% у поређењу са 0,4%; $\text{OR } 2,32$; $p = 0,02$). Највећа корист од терапије ДАПТ је примећена у првих 30 дана, док је ризик од крварења био највећи после прве недеље лечења. Након 30 дана, додатни бенефит није био изражен, што је потврдило да оптимално трајање ДАПТ терапије треба ограничити на 21–30 дана. Студијом POINT су потврђени налази студије CHANCE, али је и указано да продужавање терапије ДАПТ на 90 дана не доноси додатну корист већ повећава ризик од крварења.

Студија THALES (*Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death*), која је испитивала ефикасност и безбедност комбинације тикагрелора и аспирина у акутној фази АИМУ, обухватила је 11.016 пацијената са благим до умереним ИМУ ($\text{NIHSS} \leq 5$) или високоризичном ТИА ($\text{ABCD}_2 \geq 6$), а терапија је започета у року од 24 сати од појаве симптома (290). Пацијенти су рандомизовани да примају или тикагрелор 180mg почетно, затим 90mg два пута дневно током 30 дана у комбинацији са аспирином (300–325mg првог дана, затим 75–100mg дневно), или плацебо + аспирин у истим дозама. Резултати су показали да је ДАПТ значајно смањила ризик од комбинованог исхода новог ИМУ или смрти у року од 30 дана (5,5% наспрам 6,6%; $\text{OR } 0,83$; $p = 0,02$), уз већи ризик од великог крварења (0,5% наспрам 0,1%; $\text{OR } 3,99$; $p = 0,001$). Корист комбиноване терапије била је најизраженија у првих 48–72 сата након појаве симптома, а ефекат се одржавао у наредних 30 дана. Ова студија је потврдила да рано започета краткотрајна терапија ДАПТ (тикагрелор + аспирин) може бити ефикасна код пацијената са благим до умереним АИМУ, уз неопходан опрез код оних са повећаним ризиком од хеморагијских компликација.

Најновије студије пружају додатне податке о могућем проширењу примене краткотрајне ДАПТ код АИМУ. Студија ATAMIS (*Antiplatelet Therapy in Acute Mild to Moderate Ischemic Stroke*) обухватала је преко 3.000 пацијената са АИМУ благог до умереног степена ($\text{NIHSS } 4\text{--}10$), код којих је терапија започета у року од 48 сати од појаве симптома (291). Резултати су показали да је ДАПТ значајно смањила рану неуролошку детериорацију у поређењу са монотерапијом (4,8% наспрам 6,7%; апсолутна разлика $-1,9\%$; $p = 0,03$), без повећања ризика од ИЦХ. Ипак, највећи ефекат је уочен код пацијената код којих је терапија започета у првих 24 сата (5,7% наспрам 9,2%), док је код оних код којих је ДАПТ започета 24–48 сати након почетка симптома ефекат био минималан. Ипак, пошто примарни исход није био дугорочни функционални исход већ рани утицај на оцену NIHSS, налази се тумаче као сигнал користи, а не као доказ за рутинску примену у свим пацијентима са $\text{NIHSS} > 5$. Студија INSPIRES (*Intensive Statin and Antiplatelet Therapy for Acute High-Risk Intracranial or Extracranial Atherosclerosis*) је обухватила више од 6.000 пацијената са благим ИМУ или високоризичном ТИА, најчешће атеросклеротске етиологије (интракранијална или екстракранијална стеноза) (292). Терапија је започета у року од 72 сата од почетка симптома, чиме је ово испитивање прво које је проширило временски прозор за започињање ДАПТ на период до три дана. Пацијенти су добијали клопидогрел + аспирин или само аспирин, уз интензивну статинску терапију у обе групе. ДАПТ је довела до значајног смањења ризика од новог МУ у року од 90 дана (7,3% наспрам 9,2%; $\text{OR } 0,79$; $p = 0,008$), али и до умереног пораста ризика од крварења (0,9% наспрам 0,4%; $\text{OR } 2,08$; $p = 0,03$). Корист од терапије ДАПТ била је израженија код болесника са документованом атеросклеротском болешћу великих артерија, док код лакших или емболијских ИМУ ефекат није био изражен. Ови резултати потврђују да ДАПТ може имати

корист и када се започне након 24 сата, све до 72 сата од почетка симптома, под условом да је у питању благи МУ атеросклеротске етиологије и да се пажљиво процени ризик од крварења. Ове студије отварају могућност флексибилнијег временског прозора и NIHSS скорa за покретање терапије ДАПТ у одабраној популацији пацијената са АИМУ.

8.2. Антикоагулантна терапија

Примена антикоагулантне терапије у акутној фази АИМУ била је предмет бројних истраживања, али савремени докази јасно показују да рано започињање антикоагулације не побољшава клинички исход и повећава ризик од ИЦХ (1). У овој фази терапијски циљ није „растапање“ акутног тромба, већ стабилизација пацијента и спречавање компликација до коначне процене етиологије и процене ризика од крварења. Рана примена антикоагулантне терапије — укључујући нефракционисани хепарин (НФХ), нискомолекуларни хепарин (НМХ) и оралне антикоагулантне лекове — не препоручује се у циљу спречавања раног неуролошког погоршања или побољшања функционалног исхода (293). Метаанализе које обухватају >20.000 пацијената показале су да антикоагулација уведена у првих 48 сати не смањује морталитет нити рекурентни мождани удар, али значајно повећава ризик од симптоматског ИЦХ (293,294).

Студија која је поредила НМХ и аспирин у АИМУ показала је мању учесталост раног погоршања током првих 10 дана код НМХ (3,9% наспрам 11,8%), али без разлике у функционалном исходу након 6 месеци (mRS 0–2: 64,2% наспрам 62,5%) (295). Овај краткорочни ефекат не оправдава примену системске антикоагулације с обзиром на ризик од крварења.

Код пацијената са тешком стенозом АСИ ипсилатерално од инфаркта или са интралуминалним екстракранијалним тромбом не препоручује се рутинска примена антикоагулантне терапије (1). Иако мања опсервациона истраживања сугеришу да би краткотрајна примена НФХ или НМХ могла бити безбедна у селектованим случајевима, докази нису довољни за формулисање опште препоруке, те су потребна додатна проспективна испитивања (295).

Директни (не-витамин К) орални антикоагуланси, до недавно, нису испитивани у акутној фази АИМУ и предлагано је да их не треба уводити пре завршене дијагностичке обраде и процене ризика од крварења (1). Недавне РКС су додатно разјасниле оптимално време започињања оралне антикоагулантне терапије код пацијената са АИМУ и АФ. У ЕЛАН *ELAN (Early versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-Ischemic Stroke Patients With Atrial Fibrillation)* студији, рана примена ДОАК терапије (унутар 48 сати код блажих форми, односно 6–7. дана код тежих инфарката) била је повезана са нумеричким, али статистички незначајним смањењем ризика од рекурентног можданог удара, системске емболије, великог крварења и васкуларне смртности у поређењу са одложеним приступом (296). Студија *OPTIMAS (Optimal Timing of Anticoagulation After AIS with Atrial Fibrillation)* је показала да је рана примена ДОАК (≤ 4 дана од почетка симптома) неинфериорна у односу на одложено увођење (7–14 дана), без повећања ризика од компликација (297). Сличне резултате показала је и *TIMING (Timing of Oral Anticoagulant Therapy in AIS with Atrial Fibrillation)* студија, у којој рана антикоагулација (≤ 4 дана) није била инфериорна у односу на одложену (5–10 дана), уз тренд ка нижој стопи неповољних исхода (298). Заједнички закључак ових студија јесте да рана примена ДОАК терапије код пажљиво селектованих пацијената са АИМУ и АФ представља безбедну и разумну стратегију, уз индивидуализацију одлуке у зависности од величине инфаркта и ризика од хеморагијске трансформације (227).

Опсервационе студије указују да се антиромботична терапија (антикоагулантна или антиромбоцитна) може безбедно започети или наставити код пажљиво селектованих пацијената са АИМУ и ХТ (227). У проспективној студији код болесника са АФ и благим до умереним можданим ударом (NIHSS < 9) или ТИА, примена ривароксабана унутар 14 дана од почетка симптома није била повезана са појавом симптоматске ХТ (299). Код пацијената са већ присутном ХТ, већина није имала ни клиничку ни радиолошку прогресију, док су ретке промене биле асимптоматске. Слично томе, анализа регистра која је обухватила пацијенте са АИМУ и ХТ показала је да је примена антиромботичне терапије повезана са значајно нижом учесталошћу комбинованих неповољних исхода (неуролошко погоршање, васкуларни догађаји и смрт) у односу на болеснике

без терапије, а без повећања ризика од прогресије ХТ или појаве нових крварења (300). На основу доступних података, одлука о увођењу или наставку антиромботичне терапије код пацијената са ХТ треба да буде индивидуализована, уз пажљиву процену односа користи и ризика, клиничког статуса болесника и карактеристика саме хеморагијске трансформације.

8.3. Терапије без доказане ефикасности у акутном исхемијском možданом удару

Више фармаколошких и нефармаколошких приступа испитивано је у циљу побољшања исхода код АИМУ, али доступни докази јасно показују да ниједна од ових терапија нема доказану клиничку корист (1).

Анализа Кокранове базе података (више од 4.000 пацијената из РКС) показала је да хемодијализација не побољшава исход, морталитет ни инвалидитет (301). Нити један вид експанзије волумена (декстран, албумин, манитол у суптерапијским дозама) није показао корист на церебралну перфузију или функционални опоравак.

Студија ALIAS (*Albumin in Acute Stroke*), фазе I и II, рандомизована и двоструко слепа, испитивала је високодозну инфузију албумина (2g/kg) (302). Испитивање је прекинуто због неефикасности и повећаног ризика од плућног едема, а комбинована анализа >850 пацијената није показала разлику у 90-дневном исходу ни морталитету.

Фармаколошка вазодилатација (пентоксифилин, нимодипин, простациклин) такође није показала корист (1). Напротив, више студија потврдило је одсуство побољшања перфузије, уз ризик од погоршања због феномена „крађе крви”.

Екстерна контрапулсација је процењена као безбедна, али без утицаја на функционални исход након 30 дана, упркос пролазном повећању протока у АСМ (303).

До данас не постоји ниједан неуропротективни третман са доказаним клиничким бенефитом у АИМУ. Више од 200 кандидата (НМДА антагонисти, антиоксиданси, магнезијум, цитиколин, ксенон, НХУ-059 и други) није показало корист у људским студијама, упркос позитивним експерименталним резултатима (304).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
У првих 24–48 сати код пацијената са АИМУ који нису примили ИВТ треба започети терапију ацетилсалицилном киселином.	I	A
Након ИВТ, аспирин и друга антиромбоцитна терапија треба да се одложи до контролног КТ/МР (након 24 сата) који искључује ИЦХ.	II	A
Аспирин 100–300mg дневно је препоручена почетна доза у акутној фази, укључујући и ректалну или НГ примену код пацијената који не могу гутати.	II	A
Аспирин не треба користити као замену за реперфузиону терапију код пацијената који су кандидати за ИВТ/МТ.	III	B
Рано увођење антиромбоцитне терапије (<24 сата) након ИВТ/МТ може се размотрити само у изузетним ситуацијама, уз индивидуалну процену и након искључења ИЦХ.	III	B
Клопидогрел или тикагрелор могу бити разумне алтернативе код пацијената са контраиндикацијом за аспирин.	II	B
Тикагрелор се не препоручује као прва линија антиромбоцитне терапије у АИМУ.	II	B
Краткотрајна ДАПТ (клопидогрел + аспирин) препоручује се код благих АИМУ (NIHSS ≤3) и високоризичних ТИА (АБЦД2 ≥4), започета у првих 24 сата и у трајању 21–30 дана.	I	A

Продужавање ДАПТ на више од 30 дана не препоручује се због повећаног ризика од крварења.	I	Г
ДАПТ са тикагрелором + аспирином може се размотрити код благих или умерених АИМУ (NIHSS ≤ 5) и високоричног ТИА (оцена ABCD ₂ >6), започета у првих 24 сата, уз опрез због повећаног ризика од великог крварења.	II	Б
ДАПТ започета 24–72 сата од настанка АИМУ може бити разумна код селектованих пацијената са атеросклеротском етиологијом, уз пажљиву процену ризика/користи.	II	Б
Рутинска примена антикоагулантне терапије у првих 48 сати након АИМУ се не препоручује јер не побољшава функционални исход нити смањује ризик раног погоршања.	I	Г
Код пажљиво одабраних пацијената са АИМУ и АФ (као што су блажи дефицит, мали инфаркт) рана примена ДОАК може бити разумна у односу на одложени приступ, уз низак ризик од компликација.	II	Б
Код пацијената са ХТ, започињање или наставак антикоагулантне терапије треба индивидуализовати у зависности од клиничког контекста и ризика.	II	Б
Код пацијената са АИМУ и ипсилатералном високостепеном стенозом АСИ или интралуминалним тромбом корист од краткотрајне антикоагулације није доказана и не може се препоручити.	III	Г
Хемодилуција, албумин, фармаколошка вазодилатација, екстерна контрапулсација и остале неуропротективне терапије немају доказану ефикасност у побољшању исхода и не треба их користити рутински.	I	В

9. ОПШТЕ МЕРЕ ЛЕЧЕЊА

9.1. Дисајни пут, респирација и оксигенација

Обезбеђивање адекватног дисајног пута, вентилације и оксигенације основна је и ургентну мера у збрињавању пацијената са АИМУ, јер хипоксемија, хиперкапнија и аспирација могу погоршати церебралну исхемију и повећати волумен инфаркта (1). Ендотрахеална интубација разматра се код пацијената који не могу да заштите дисајни пут (тешка дисфагија, аспирација, неадекватан рефлекс кашља) или код оних са $\text{ГКС} \leq 8$. Интервенцију спроводи анестезиолог или обучени ургентни тим, са циљем одржавања стабилне вентилације и превенције аспирације.

Суплементарни кисеоник примењује се само код хипоксије ($\text{SatO}_2 < 95\%$) и титрира до циља 94–96%. Студије показују да рутинска примена кисеоника код нормооксигенисаних болесника не доноси користи и може бити штетна због оксидативног стреса и вазоконстрикције (305). Код пацијената са ризиком од хиперкапнијског респираторног затајења (нпр. ХОБП) циљ је SpO_2 88–92%. Слободна примена кисеоника ($\text{SpO}_2 > 96\%$) повезана је са лошијим исходима, те се терапија спроводи строго контролисано, уз континуирани надзор сатурације.

Хипербарична оксигенација се не препоручује се у лечењу АИМУ јер нема доказа о клиничкој користи и носи додатне ризике (баротраума, провоцаирање напада) (1).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Процена и збрињавање дисајних путева, вентилације и циркулације је приоритет.	III	A
Размотрити ендотрахеалну интубацију код болесника са $\text{ГКС} \leq 8$ или оних код којих није могуће заштитити дисајни пут.	II	A
Суплементарни кисеоник применити само када је $\text{SatO}_2 < 95\%$.	II	A
Одржавати циљну сатурацију на нивоу од 94% до 96% (или од 88% до 92% код ризика од хиперкапније).	II	A
Хипербарична оксигенација није препоручена код АИМУ, осим код церебралне ваздушне емболије.	II	B

9.2. Артеријски притисак

Прехоспитална фаза. Повишен АП је чест у првој фази након АИМУ, али доступни докази не подржавају његово рутинско снижавање пре болничке евалуације (306). У једном ранијем испитивању могло се закључити да трансдермални нитроглицерин има потенцијалну корист (307), али једно велико прехоспитално рандомизовано испитивање (*Rapid Intervention with Glyceryl trinitrate in Hypertensive stroke Trial-2, RIGHT-2*) није показало побољшање функционалног исхода нити смањење смртности (308). Друге студије такође нису показале клиничку корист упркос благом снижавању АП (304,309). Највећа и методолошки најригорознија студија из ове области, *INTERACT-4 (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebrovascular Events Trial-4)*, показала је крајње различите ефекте (310). Рано снижавање АП се показало корисно код пацијената са ИЦХ, али не и за пацијенте са АИМУ, код којих је било повезано са погоршањем исхода. Сходно томе, смернице препоручују да се преболничка редукција АП не спроводи рутински (1,306).

Хоспитализовани пацијенти без реперфузионе терапије. Код пацијената који не примају ИВТ нити МТ церебрална ауторегулација је нарушена, а перфузија пенумбре зависи од системског притиска. Велике рандомизоване студије и њихове метаанализе показале су да снижавање АП у прва 24 сата не побољшава функционални исход нити смањује морталитет, док нагли и агресивни падови могу погоршати исхемију (306,311,312). Стога се код болесника са $\text{АП} \leq 220/120\text{mmHg}$ не препоручује рутинско снижавање притиска. Ако је $\text{АП} > 220/120\text{mmHg}$, саветује се благо, постепено смањење ($\leq 15\%$ у првих 24 сата).

Пацијенти који примају ИВТ. Повишен АП пре и током ИВТ повећава ризик од сИЦХ. Зато се и даље примењују прагови преузетих из студијских протокола (117). Пре ИВТ АП мора бити $<185/110\text{mmHg}$, а током првих 24 сата $<180/105\text{mmHg}$ (1). Студија ENCHANTED (*Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study*) показала је да интензивније обарање АП на $<140\text{mmHg}$ смањује инциденцију ИЦХ, али не побољшава функционални исход и може бити штетно код тешких АИМУ (ОВКС, NIHSS >10) (157). Због тога се интензивно снижавање АП после ИВТ не препоручује.

Пацијенти који се лече механичком тромбектомијом. Регулација АП током и након МТ захтева посебан опрез, јер превисок АП повећава ризик од реперфузионих хеморагија, док пренизак АП погоршава перфузију пенумбре (1). Препоруке засноване на ИВТ протоколима сугеришу да АП треба да буде $<180/105\text{mmHg}$ током и првих 24 сата након МТ, иако ове вредности нису директно потврђене путем РКС у популацији МТ (306). Студија BP-TARGET (*Blood Pressure Target After Endovascular Therapy*) упоредила је интензивну контролу АП ($<130\text{mmHg}$) са конзервативним циљем $130\text{--}185\text{mmHg}$ и није нашла разлику у функционалном исходу или стопи крварења (278). Истовремено, бројне кохортне анализе и подаци из студија указују да интрапроцедурална хипотензија, нарочито пад средњег АП $\geq 10\%$, погоршава исход (55,99). Зато је стабилност АП важнија од постизања агресивно ниских циљева.

Индукована хипертензија. Фармаколошко подизање АП с циљем побољшања перфузије пенумбре остаје контроверзно. Рандомизована студија SETIN-HYPERTENSION (*Safety and Efficacy of Therapeutic Induced Hypertension in Acute Non-cardioembolic Stroke*) показала је краткотрајно неуролошко побољшање, али без дугорочне користи, уз већу учесталост асимптоматских крварења (313). Студија MAPAS (*Middle Aged and Older Patients Acute Stroke Study*) није установила користи различитих циљних нивоа АП, док су више вредности биле повезане са већим бројем компликација (314). Зато је индукована хипертензија ограничена искључиво на јасно дефинисане хемодинамске ситуације уз строго праћење.

Наставак антихипертензивне терапије у акутној фази. Кључне студије из ове области нису показале разлику између наставка и прекида антихипертензива у првих 24–48 сати (315,316). Одлуку треба донети индивидуално према хемодинамском статусу и ризику од хипоперфузије (1). Код дисфагије, антихипертензиве треба привремено обуставити до обезбеђивања безбедног гутања или пласирања назогастричне сонде.

Управљање АП у АИМУ захтева баланс између очувања перфузије пенумбре и превенције крварења (306). Докази не подржавају рутинско прехоспитално снижавање АП, нити агресивно обарање у болничким условима. Код пацијената који примају реперфузионе терапије границе су јасно дефинисане, док се код осталих болесника препоручује индивидуализован приступ уз избегавање наглих осцилација притиска.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
У прехоспиталној фази, код сумње на мождани удар не препоручује се рутинско снижавање артеријског притиска.	III	Б
Код АИМУ без реперфузионе терапије и АП $\leq 220/120\text{mmHg}$ не препоручује се рутинско снижавање АП током првих 24 сата.	II	Б
Код АИМУ без реперфузионе терапије и АП $>220/120\text{mmHg}$ може се размотрити постепено снижење АП ($\leq 15\%$) у прва 24 сата.	III	Б
Пре ИВТ артеријски притисак мора бити $<185/110\text{mmHg}$.	II	А
Током ИВТ и првих 24 сата након ИВТ потребно је одржавати АП $<180/105\text{mmHg}$; не препоручује се интензивно снижавање.	II	А
Током и у првих 24 сата након МТ (без обзира на успех реперфузије), одржавати АП $<180/105\text{mmHg}$.	II	Б

Након успешне реперфузије (мТИЦИ $\geq 26/3$) не препоручује се снижавање систолног АП на $<140\text{mmHg}$ током прва 72 сата.	II	Г
Током МТ процедуре избегавати пад систолног АП од $\geq 10\%$ у односу на базални.	III	А
Индукована хипертензија се не препоручује рутински; она се може размотрити само код јасног хемодинамског погоршања уз строго праћење.	III	В
Наставак претходне антихипертензивне терапије није рутински препоручен; одлука треба да буде индивидуализована.	III	Б

9.3. Телесна температура

Повишена ТТ ($>38^{\circ}\text{C}$) у акутној фази ИМУ јасно је повезана са лошијим функционалним исходом, већим инфарктним волуменом и повећаном смртношћу (317). Хипертермија повећава метаболичке потребе неурона и појачава инфламаторни одговор, чиме додатно угрожава пенумбру. Стога све релевантне смернице наглашавају обавезно праћење ТТ, идентификацију узрока (најчешће пнеумонија, уроинфекција, инфекције рана, постинтубационе компликације) и право-времену антипиретску терапију. Парацетамол остаје стандардни први избор, уз циљну нормализацију температуре.

Супротно томе, индукована хипотермија, иако теоријски неуропротективна, није показала клиничку корист у доступним рандомизованим студијама (318,319). Варијабилни протоколи хлађења, недовољна методолошка снага и значајно повећање инфекција, нарочито пнеумонија, ограничавају њену примену. Због одсуства доказног бенефита и потенцијалне штетности, хипотермија се не препоручује у рутинском лечењу АИМУ и остаје у домену клиничких испитивања.

Актуелна пракса стога се заснива на превенцији и лечењу хипертермије, без покушаја активног снижавања ТТ испод физиолошког распона (1,317). Хипотермија се може разматрати искључиво у оквиру клиничких студија.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Треба идентификовати и лечити узроке хипертермије и рутински трагати за инфекцијама и другим реверзибилним узроцима повишене температуре.	III	А
Треба применити антипиретик (парацетамол) када телесна температура пређе 38°C ради нормализације температуре.	II	А
Индукована хипотермија се не препоручује рутински код АИМУ због недостатка доказане користи и повећаног ризика од инфекција.	II	Г

9.4. Гликемија

Хипергликемија се јавља код чак половине пацијената у акутној фази ИМУ, без обзира на присуство претходног дијабетеса, и представља снажан, доследан предиктор већег инфарктног волумена, лошијег функционалног опоравка и повећаног морталитета (320). Повишена гликемија може да умањи ефекат ИВТ и МТ, а слични обрасци неповољних исхода опажају се и у другим стањима критичне болести, што је подстакло испитивање различитих стратегија контроле шећера у акутној фази.

Мета анализа доступних рандомизованих испитивања (321,322), са укупно 560 пацијената, у којима је упоређивана интензивна интравенска контрола гликемије (строги циљеви, обично $4.4\text{--}6.0\text{mmol/l}$) са стандардном контролом, није показала побољшање функционалног исхода (RR 1.09) нити смањење морталитета (320). Такође, ниједна подгрупа – укључујући пацијенте са дијабетесом, без дијабетеса или са веома високом почетном гликемијом – није имала користи од ин-

тензивне регулације. Напротив, интензивни протоколи су били праћени значајно већим ризиком од појаве хипогликемије, а поједине студије указују и на већи раст исхемијске лезије код болесника лечених агресивном интравенском применом инсулина.

Опсервационе студије доследно показују да перзистентна хипергликемија носи лошу прогнозу, али рандомизовани подаци јасно указују да агресивно обарање гликемије не побољшава исход, а повећава ризик од озбиљних нежељених ефеката (323). Стога се акутно збрињавање усмерава на контролу гликемије према принципима опште интензивне неге: интравенска инсулинотерапија као преферирани режим у акутној фази, без циља строге нормогликемије, уз одржавање гликемије у опсегу 7.8–10mmol/l и спречавање хипогликемије као најважнијег безбедносног циља (320).

Сходно томе, код пацијената са АИМУ не препоручује се интензивна интравенска инсулинотерапија са циљем строге контроле гликемије, јер не побољшава нити функционалне исходе нити преживљавање, а повећава ризик од хипогликемије и других компликација (1).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
У акутној фази потребно је одржавати гликемију у циљном опсегу 7,8-10,0mmol/l уз избегавање хипогликемије.	III	A
Не препоручује се интензивна интравенска примена инсулина са циљем строге нормогликемије.	II	B

9.5. Гутање

Дисфагија је веома честа компликација акутног МУ (37–78%) и значајно повећава ризик аспирације и аспирационе пнеумоније, што је повезано са већим морталитетом, дужим боравком у болници и лошијим функционалним исходом (324). Посебно су угрожени пацијенти са тежим неуролошким дефицитом, поремећајем свести, афазијом, претходним можданим ударом или деменцијом. Зато је рана идентификација поремећаја гутања један од кључних елемената акутног збрињавања.

Скрининг акта гутања је обавезна мера. Смернице препоручују да сви пацијенти са МУ прођу скрининг гутања пре првог уноса хране *per os*, течности или оралних лекова (1). Иако РКС нису показале директно смањење морталитета (325), клинички сигнал користи је јасан: пацијенти који не прођу скрининг имају вишеструко већи ризик од аспирационе пнеумоније и лошији функционални исход (326). У студији Ђундија (*Joundi*) и сарадника, ризик од пнеумоније био је 13,1% наспрам 1,9% код пацијената који су прошли скрининг (327).

Процену треба да ради логопед, а у одсуству овог специјалисте медицинска сестра или лекар са специјализованом обуком (1). Скрининг не обухвата само детекцију проблема гутања већ и процену безбедног начина узимања хране, положаја пацијента и плана рехабилитације. Код пацијената са сумњом на аспирацију или сложене поремећаје гутања препоручује се фиберскопска ендоскопска процена гутања или видеофлуороскопија. Ниједна метода није доказано супериорна, те избор зависи од доступности и клиничког контекста (328). Циљ инструменталног прегледа је разумевање физиологије поремећаја и прецизно одређивање стратегија рехабилитације.

Стандардизовани протоколи оралне хигијене (четкање, антисептици као хлорхексидин) могу смањити учесталост пнеумоније (326). У више студија спровођење оралне хигијене било је праћено смањењем ризика хоспиталне пнеумоније, што додатно потврђује њену важност у свакодневном нези. Аустралијска студија QASC (*Quality in Acute Stroke Care*) показала је да протоколизована нега, уз приступ FeSS (*Fever – мерење ТТ, Sugar – одређивање гликемије, Swallow – процена акта гутања*), значајно смањује пнеумонију и ризик од смрти или тешке зависности (ОШ ~0,60). Ефекат је постигнут пре свега раним скринингом гутања, прилагођавањем исхране и правовременим укључивањем логопеда. Ови резултати јасно указују да је дисфагија интегрални део акутног неуролошког збрињавања, а не изоловани симптом.

Процена гутања мора се поновити током хоспитализације, јер се способност гутања мења како се неуролошки дефицит побољшава или погоршава, нарочито у прва 72 сата (1). Исхрана

мора бити модификована по потреби (текстура хране, густина течности), уз адекватно позиционирање пацијента.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Сви пацијенти са АИМУ морају проћи скрининг гутања пре првог оралног уноса хране, течности или лекова.	II	A
Скрининг гутања треба да спроводи логопед или друго особље обучено за процену гутања.	II	B
Код пацијената са сумњом на аспирацију или сложен поремећај гутања препоручује се инструментална процена.	II	B
Стандардизовани протоколи оралне хигијене се препоручују као додатна мера за смањење ризика аспирационе пнеумоније.	II	B
Модификација исхране (прилагођена текстура хране, густина течности) и адекватно позиционирање пацијента обавезни су код свих пацијената са потврђеном дисфагијом.	III	B
Процену гутања треба поновити током хоспитализације, и то нарочито у прва 72 сата, због могућих промена неуролошког статуса.	III	B

10. ТРЕТМАН КОМПЛИКАЦИЈА АКУТНОГ ИСХЕМИЈСКОГ МОЖДАНОГ УДАРА

10.1. Мождани едем

Мождани едем је једна од најтежих компликација АИМУ и често доводи до фаталне хернијације, нарочито код опсежних инфаркта у територији АСМ или великих инфарката малог мозга (329). Мање изражен оток могуће је лечити медикаментозно, али код малигног едема хируршка декомпресија остаје једина ефикасна терапијска опција (330). Смртност пацијената лечених само конзервативно може достићи 80%. Рандомизоване контролисане студије показале су да хируршка декомпресија значајно смањује морталитет код пацијената са малигним инфарктом АСМ (331,332).

Пацијенти са великим хемисферичним и церебеларним инфарктима имају висок ризик од развоја едема и хернијације, што захтева рано препознавање, правовремени мониторинг и брз трансфер у установе са неурохируршком службом (1). Будући да се нагло погоршање може јавити до седам дана од почетка ИМУ, препоручује се континуирано клиничко праћење и неуромониторинг, најчешће у јединици интензивне неге.

Праћење интракранијалног притиска (ИКП) није се показало поузданим за прогнозу исхода (333). Екстерни вентрикуларни дрен је златни стандард за мерење ИКП, док се паренхималне сонде користе као алтернатива. Међутим, студије указују на несклад између мереног ИКП и клиничке слике, укључујући појаву хернијације при нормалним вредностима ИКП (329). Постоперативно повишење ИКП након декомпресије је често, али његов прогностички значај остаје нејасан.

Седација и барбитурати могу смањити ИКП, али без доказане користи по функционални исход (329). У једној немачкој проспективној студији са 60 пацијената, примена високих доза барбитурата довела је до снижења ИКП, али уз смањење церебралног перфузионог притиска и високу смртност, док су компликације биле честе (334). Седација се због тога не препоручује рутински и разматра се само као краткотрајна терапија спасавања.

Осмотска терапија (манитол или хипертони раствор натријум-хлорида) и хипервентилација користе се као привремене мере (1,329). У рандомизованом унакрсном испитивању (30 епизода повишеног ИКП код 9 пацијената), обе методе довеле су до краткотрајног снижења ИКП, али без трајне клиничке користи (335). Оштећење крвно-мождане баријере код великих инфарката може довести до накупљања осмотских честица у ткиву, чиме се ефекат терапије поништава или погоршава едем. Дужа хипервентилација може погоршати церебралну исхемију и препоручује се само као краткотрајна мера (циљни парцијални притисак угљен-диоксида од 30–35 mmHg) (336).

Кортикостероиди нису показали ефикасност у лечењу едема мозга након АИМУ (1). Кокранова метаанализа осам рандомизованих студија, са укупно 466 пацијената, није потврдила смањење морталитета или побољшање исхода (337). Слични резултати забележени су и код трауматске повреде мозга, где су кортикостероиди били повезани са повећаном смртношћу (338).

Блага хипотермија (33–35°C) није показала корист у студијама (339). У метаанализи радне групе ESO обухваћено је 140 пацијената и није забележено смањење морталитета или побољшање функционалног исхода (329).

Евиденција о хируршкој декомпресији потиче из више рандомизованих студија. Три кључне европске студије (*Decompressive Craniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarcts*, DECIMAL; *Deutsche Studie zur Dekompressiven Hemikraniectomy bei Malignem Media-Infarkt*, DESTINY; *Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery Infarction with Life-Threatening Edema*, HAMLET) обухватале су пацијенте ≤60 година са инфарктом ≥2/3 територије АСМ (331,332,340). Метаанализа ових студија показала је да рана декомпресија (<48 часова) значајно смањује морталитет и побољшава исход (341). У каснијим испитивањима укључен је и старији популациони сегмент. Студија DESTINY II (особе >60 година) потврдила је смањење морталитета, али без јасног побољшања функционалног исхода (342).

Код церебеларних инфарката који заузимају простор не постоје рандомизоване студије које би упоредили хируршку и конзервативну терапију (1,329). Клиничко искуство и опсервационе серије указују да комбинација субокципиталне краниектомије и дренаже цереброспиналне течности смањује морталитет (18–27% у односу на око 43% конзервативног приступа). У опструктивном хидроцефалусу прва линија је вентрикулостомија, а уколико она не доводи до побољшања следи субокципитална декомпресија.

Разговор са породицом о могућим исходима и терапијским опцијама треба обавити што раније, и то нарочито ако се разматра инвазивно лечење (1).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Треба што раније разговарати са пацијентом (када је то могуће) и породицом о могућим исходима, прогнози и терапијским опцијама, и то нарочито ако се разматрају инвазивне интервенције.	III	A
Пацијенте са ризиком од малигног едема мозга треба што раније премештати у установу са неурохируршком службом.	III	B
Потребна је хоспитализација у ОИЛ ради непрекидног клиничког и виталног праћења (укључујући и механичку вентилацију).	III	B
Не препоручује се рутинско праћење интракранијалног притиска.	III	B
Не препоручује се рутинска примена осмотске терапије (манитол или хипертони раствор натријум-хлорида).	III	B
Осмотска терапија се може применити код клиничког погоршања услед едема мозга.	III	B
Краткорочна осмотска терапија (једна или више доза) се може користити као спасилачка мера код повишеног интракранијалног притиска или знакова хернијације; предност има болусна у односу на континуирану примену.	III	B
Избор између манитола и хипертоног раствора зависи од локалне праксе и искуства тима.	III	B
Краткотрајан период умерене хипервентилације може се користити као привремена мера до дефинитивне терапије.	III	B
Хипотермија, барбитурати и кортикостероиди не препоручују се због изостанка користи и повећаног ризика од нежељених ефеката.	II	C
Код пацијената ≤60 година са прогресивним погоршањем неуролошког статуса услед малигног едема након инфаркта АСМ, унутар 48 сати се препоручује рана декомпресивна краниектомија са дуралном експанзијом.	I	A
Код пацијената старости >60 година, селективно се може размотрити декомпресивна краниектомија, уз процену функционалног исхода и коморбидитета.	II	B
Код инфаркта малог мозга са опструктивним хидроцефалусом препоручује се хитна вентрикулостомија.	III	A
Ако вентрикулостомија не доведе до побољшања, препоручује се субокципитална декомпресивна краниектомија са дуралном експанзијом.	III	A

10.2. Превенција тромбозе дубоких вена и плућне тромбоемболије

Венски тромбоемболизам (ВТЕ), који обухвата тромбозу дубоких вена (ТДВ) и плућну тромбоемболију (ПТЕ), честа је и потенцијално фатална компликација АИМУ (343). Ризик је највећи у

првим данима након догађаја, нарочито код пацијената са тешким и имобилизујућим неуролошким дефицитом, дехидрацијом, инфекцијом, малигнитетом, срчаном инсуфицијенцијом, гојазношћу или претходном историјом тромбозе. Клинички манифестне ТДВ јављају се код око 5% хоспитализованих болесника, док скринингом (дуплекс ултразвук, фибриногенско скенирање, МР) може бити откривено и до 20–70% асимптоматских тромбоза. Клинички дијагностикована ПТЕ региструје се код 1–2% пацијената, док аутопсијске и скрининг серије указују на знатно већу учесталост.

Механичке мере. Метаанализа, заснована на великој студији CLOTS (*Clots in Legs or Stockings after Stroke*) (n=2518), показала је да градуиране компресивне чарапе не смањују морталитет, учесталост симптоматских или асимптоматских ТДВ и ПТЕ, нити побољшавају функционални исход, али су повезане са повећаним ризиком од лезија коже (343,344). Насупрот томе, студија CLOTS 3, спроведена у 94 центра у Уједињеном Краљевству, на 2867 пацијената, показала је да интермитентна пнеуматска компресија (ИПК), примењена код непокретних болесника у првих 72 сата, смањује учесталост ТДВ у првих шест недеља (9,6% у поређењу са 14,0%; ОР 0,65; 95% ЦИ 0,51–0,84) и побољшава преживљавање током шест месеци (345). Функционални опоравак није био различит између група. Најчешћа компликација биле су лезије коже, чешће у ИПК групи. Контраиндикације за ИПК укључују активни дерматитис, отворене ране, тешку периферну артеријску болест, изражену венску стазу, стање након венских графтова или постојање клиничких знакова ТДВ.

Фармаколошке мере. Највећа доступна метаанализа фармаколошке превенције ВТЕ код пацијената са АИМУ обухватила је једно врло велико рандомизовано испитивање (n=14 578) (286), као и више студија са нефракционисаним хепарином, НМХ и хепариноидима (346–348). Профилактичка антикоагулација није смањила морталитет нити побољшала функционални исход, али је довела до смањења учесталости симптоматске ПТЕ (ОШ 0,69; 95% ИП 0,49–0,98) и ТДВ (ОШ 0,21; 95% ИП 0,15–0,29). Истовремено, примењено је значајно повећање ризика од СИЦХ (ОШ 1,68; 95% ИП 1,11–2,55) и симптоматског екстракранијалног крварења (ОШ 1,65; 95% ИП 1,00–2,75). Тренутно не постоји валидиран алат за поуздану идентификацију пацијената код којих би корист од фармаколошке профилаксе надмашила повећани ризик од крварења (343).

У метаанализи која је упоредила нефракционисани хепарин са НМХ или хепариноидима (n=1762, једна велика РКС и шест мањих испитивања), није нађена разлика у морталитету и функционалном исходу. Нискомолекуларни хепарин је био повезан са мањом учесталошћу ТДВ (ОШ 0,55; 95% ИП 0,44–0,70) и трендом ка мањој учесталости плућне тромбоемболије и СИЦХ, али и значајно већим ризиком од већих екстракранијалних крварења (ОШ 3,79; 95% ИП 1,30–11,03) (349). Предности НМХ укључују једнократну дневну примену и мањи ангажман особља, док су главни недостаци већи ризик од крварења и ограничена употребљивост код старијих и код пацијената са оштећеном бубрежном функцијом. Закључно, фармаколошка профилакса се може размотрити код одабраних болесника уз пажљиву процену ризика од хеморагијских компликација (1,343). Избор између НФХ и НМХ треба индивидуализовати водећи рачуна о бубрежној функцији, ризику од крварења и практичним аспектима примене.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Градуисане компресивне чарапе се не препоручују се код пацијената са АИМУ јер не смањују ризик од ВТЕ а повећавају ризик од кожних компликација.	III	Г
Код непокретних пацијената са АИМУ препоручује се примена ИПК ради превенције ВТЕ.	II	А
ИПК се не примењује код пацијената са отвореним ранама, активним дерматитисом, тешком периферном артеријском болешћу, постојећом ТДВ, тешким едемом или венском стазом.	III	Г
Корист профилактичке поткожне примене НФХ или НМХ код АИМУ није јасно потврђена; потребно је индивидуално процењивати однос користи и ризика.	II	Б

Код непокретних пацијената са АИМУ може се размотрити профилактичка антикоагулација НФХ, НМХ или хепариноидом ради смањења ризика од ВТЕ, уз пажљиву процену ризика од интрацеребралног и екстракранијалног крварења.	II	B
Када је профилактичка антикоагулација индикована, може се размотрити примена НМХ или хепариноида уместо НФХ, имајући у виду ефикаснију редукцију ТДВ и погодност примене једном дневно, али и већи ризик од екстракранијалног крварења и ограничења код оштећене бубрежне функције.	II	B

10.3. Епилепсија након možданог удара

Епилептични напади су релативно честа компликација након АИМУ и могу се јавити као рани (акутно симптоматски) или касни (непровоцирани) напади (350). Рани напади јављају се у првих седам дана и одражавају акутну неуронску дисфункцију и метаболички стрес. Касни напади, који се јављају након седам дана, означавају развој епилепсије након МУ услед трајних структурних и синаптичких промена у мозгу. Ризик од епилепсије након МУ износи око 5–10%, а највиши је код пацијената са кортикалним инфарктима, великим лезијама, хеморагичном трансформацијом и раним нападима. Напади су чешћи код млађих болесника и оних са тежим неуролошким дефицитом. Профилактичка примена антиепилептичких лекова се не препоручује јер нема доказа да се њоме смањује ризик од епилептичких напада или побољшава функционални исход (1,350). Код пацијената са поновљеним нападима лечење треба спроводити у складу са општим принципима збрињавања епилептичких напада у акутним неуролошким стањима. Терапија се започиње након другог напада или у случају високог ризика рецидива (велики кортикални инфаркт, рани напад, епилептиформна активност на електроенцефалограму). Избор антиепилептичког лека треба да буде индивидуализован, узимајући у обзир старост пацијента, функционално стање бубрега и јетре, интеракције са другим лековима (антикоагулансима, антиагрегансима) и потенцијалне когнитивне или седативне ефекте.

Препорука	Ниво доказа	Степен препоруке
Профилактичка примена антиепилептичких лекова након АИМУ се не препоручује.	III	B
Код одраслих пацијената са непровоцираним епилептичким нападима након АИМУ, увођење антиепилептичке терапије може се препоручити на основу индивидуалне процене фактора ризика од рецидива напада у циљу смањења вероватноће поновног јављања	II	B
Избор антиепилептичког лека треба индивидуализовати у складу са старошћу, коморбидитетима, функцијом бубрега и јетре и потенцијалним интеракцијама са антиромбоцитима и антикоагулансима.	III	A

10.4. Депресија након možданог удара

Депресија је честа али често недовољно препозната компликација након АИМУ (351). Скрининг треба спроводити рутински током хоспитализације и контролних прегледа, уз активно учешће мултидисциплинарног тима. Правовремено препознавање и лечење депресије побољшавају функционални опоравак, придржавање терапије и квалитет живота пацијената.

Метаанализа 24 студије (n = 2907) показала је да је више потврђених алата корисно за откривање депресије након МУ, укључујући и оне примењене у акутној фази (око две недеље након почетка симптома) (351). Ови инструменти су показали добру тачност у поређењу са дијагностичким критеријумима Америчког психијатријског удружења (352). Скрининг треба понављати

у различитим фазама опоравка, нарочито код пацијената са израженим неуролошким дефицитом или смањеном функционалном независношћу (1). Ипак, потребна су додатна истраживања ради одређивања оптималног времена и учесталости скрининга, као и најбољег окружења за спровођење психолошке процене.

Клиничка испитивања антидепресивних лекова код пацијената са депресијом након МУ указују на повољан ефекат у погледу ремисије и одговора на лечење, али је већина студија ограничена малим бројем испитаника и хетерогеним критеријумима дијагнозе и исхода (353). Поред фармаколошког приступа, неколико студија је показало корист од психосоцијалних и психотерапијских интервенција, нарочито када се спроводе у комбинацији са медикаментозним лечењем. У једној РКС, пацијенти који су прошли рани скрининг (1–2 месеца након МУ) и затим добијали комбиновано саветовање и антидепресивну терапију, имали су значајно ниже оцене депресије након 12 недеља у поређењу са групом која је примала стандардну негу (354). Пацијенти са дијагностикованом депресијом након МУ треба да добију антидепресивну терапију, осим ако постоје јасне контраиндикације, а терапију треба комбиновати са психосоцијалном подршком и редовним клиничким праћењем у циљу процене ефикасности и безбедности (1).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Препоручује се рутински скрининг на депресију током хоспитализације и контролних прегледа код свих пацијената након АИМУ.	II	A
Скрининг на депресију треба понављати у различитим фазама опоравка, нарочито код пацијената са израженим неуролошким дефицитом или смањеном функционалном независношћу.	III	A
Код пацијената са дијагностикованом депресијом након МУ препоручује се примена антидепресивне терапије, осим ако не постоје контраиндикације.	II	A
Психосоцијалне и психотерапијске интервенције треба комбиновати са фармаколошким лечењем када је то могуће.	II	B

10.5. Исхрана и нутритивна подршка пацијената након можданог удара

Дисфагија је изузетно честа компликација АИМУ и јавља се код више од половине пацијената у првим данима након догађаја (324,326,327). Недијагностикована дисфагија повезана је са значајним ризиком од аспирационе пнеумоније, дехидрације, малнутриције и продуженог боравка у болници, при чему нутритивни статус има директан утицај на морталитет, функционални опоравак и квалитет живота пацијената. Стога сви пацијенти са АИМУ морају бити тестирани на дисфагију пре прве оралне исхране, гутања течности или примене оралне терапије, у складу са препорукама европских и америчких удружења за мождани удар.

Ефикасност раног нутритивног збрињавања потврђена је у великом програму рандомизованих испитивања FOOD (*Feed or Ordinary Diet Trials I–III*), спроведеном у 131 болници у 18 земаља, који је показао да рано започињање ентералне исхране у првих седам дана доводи до апсолутног смањења ризика од смрти за 5,8% и смањења комбинованог исхода смрти или тешког инвалидитета за 1,2% (355). Употреба нутритивних суплемената била је повезана с благим смањењем смртности (0,7%), али без јасног утицаја на функционални опоравак; ипак, примена нутритивних додатака сматра се разумним приступом код неухрањених или у ризику од малнутриције.

Што се тиче начина ентералног храњења, резултати студија FOOD указују да назогастрична исхрана и перкутана ендоскопска гастростома (ПЕГ) имају сличне исходе у погледу морталитета и зависности, иако ПЕГ омогућава поузданију испоруку нутритивне подршке и мању учесталост гастроинтестиналних компликација (355). Међутим, рана ПЕГ исхрана може бити повезана са већим ризиком лошег исхода код теже неуролошки оштећених пацијената. Сходно томе, почетни избор је назогастрична сонда у првих седам дана, док се ПЕГ препоручује код пацијената код ко-

јих се очекује трајна дисфагија дужа од две до три недеље (1). Ове налазе потврђује и Кокранов систематски преглед (33 рандомизоване студије, $n = 6779$), који додатно наглашава да ентeралну исхрану треба започети рано код пацијената који не могу безбедно да узимају храну орално, док одлука о ПЕГ-у треба да буде индивидуализована, у зависности од клиничког статуса и предвиђеног трајања дисфагије (356).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Сви пацијенти са АИМУ морају бити тестирани на дисфагију пре прве оралне исхране, оралне терапије или гутања течности.	I	A
Ентeралну исхрану треба започети у року од седам дана од пријема код пацијената који нису у стању да безбедно узимају храну орално.	II	A
У раној фази се препоручује храњење путем назогастричне сонде.	II	B
ПЕГ се може извести код очекиване дисфагије дуже од две до три недеље или када назогастрична исхрана није адекватна.	III	B
Нутритивни суплементи могу бити разматрани код пацијената који су неухрањени или у ризику од малнутриције.	II	B

10.6. Превенција инфекција

Инфекције су честа компликација у акутној фази МУ и значајно доприносе лошијем функционалном опоравку и повећаном морталитету (1,357). Најчешће су пнеумонија и инфекције уринарног тракта, које чине више од 80% свих инфекција након АИМУ. Пнеумонија се најчешће јавља у првих три до седам дана и најчешће је повезана са дисфагијом, аспирацијом и сниженим нивоом свести, док су уринарне инфекције углавном последица примене сталних уринарних катетера.

Две велике рандомизоване студије нису показале корист профилактичке примене антибиотика на функционални исход или морталитет након МУ. У студији PASS (*Preventive Antibiotics in Stroke Study*), иако је профилактички цефтриаксон смањио укупну инциденцу инфекција (претежно уринарних), није забележено побољшање функционалног опоравка након три месеца (ОШ 0,95; 95% ИП 0,82–1,09) (357). Студија STROKE-INF (*Antibiotics to Prevent Infection After Stroke*) такође није показала смањење стопе пнеумоније нити бољи функционални исход током 90 дана (358). И метаанализе које су обухватиле ове студије потврдиле су да профилактички антибиотици могу смањити укупну учесталост инфекција, али да не утичу на смртност нити на опоравак (359), те се према томе рутинска профилактичка примена антибиотика не препоручује (1).

Инфекције уринарног тракта најчешће су повезане са продуженом употребом сталних уринарних катетера (1). Због тога је њихова примена оправдана само када постоји јасна медицинска индикација, уз препоруку да се катетер држи најкраће могуће. Сходно томе, рутинско постављање уринарних катетера се не препоручује.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Рутинска профилактичка примена антибиотика се не препоручује код пацијената са АИМУ јер не смањује смртност нити побољшава функционални исход.	I	B
Профилактичка примена антибиотика не препоручује се ради превенције ни пнеумоније нити уринарне инфекције код непокретних пацијената.	II	B
Стални уринарни катетери не треба рутински да се постављају због повећаног ризика од инфекција уринарног тракта.	III	G

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Катетеризација је оправдана само код пацијената са јасном медицинском индикацијом и треба је ограничити на најкраће могуће трајање.	III	B

10.7. Превенција декубиталних рана

Декубиталне ране честа су и озбиљна компликација код непокретних пацијената након АИМУ, нарочито у првим недељама хоспитализације (4). Оне настају услед продуженог притиска, трења, прекомерне влаге и неадекватне неге, што може довести до инфекција, бола, продуженог лечења и повећаног морталитета. Стога је процена ризика обавезна одмах по пријему и током целог периода хоспитализације и рехабилитације, уз коришћење валидираних инструмената као што је скала Брејден (Braden) (1).

Кључне мере превенције обухватају редовну промену положаја тела, идеално на свака два сата, или још чешће код најризичнијих пацијената, како би се смањили притисак и трење коже (1). Подједнако је важно коришћење адекватних површина за потпору, укључујући антидекубиталне душеке и јастуке, као и негу коже уз одржавање оптималне сувоће, хигијене и заштите од иританса. Посебну пажњу треба посветити пацијентима са поремећајем свести, сензорним дефицитима, инконтиненцијом или тешком хемипарезом, јер спадају у групу са највећим ризиком за настанак декубитуса (360). Одржавање доброг нутритивног и хидратационог статуса додатна је мера која може смањити ризик од оштећења коже и убрзати процес зарастања.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Процена ризика од декубитуса треба да се спроводи одмах по пријему и редовно током хоспитализације, уз коришћење потврђених инструмената (као што је скала Брејден).	II	A
Препоручује се редовна промена положаја тела (на свака два сата или чешће код високоризичних пацијената) ради смањења притиска и трења (оштећења) коже.	II	A
Препоручује се употреба адекватних површина за потпору као што су антидекубитални душеци, јастуци и други супортивни материјали..	II	A
Одржавање хигијене коже, сувоће и заштите од влаге основна је мера превенције декубитуса.	II	A

11. СЕКУНДАРНА ПРЕВЕНЦИЈА ТОКОМ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ

11.1. Основни дијагностички протокол у циљу утврђивања етиологије исхемијског možданог удара

Неуроимицинг. Неконтрастни КТ мозга основа је иницијалне дијагностике код пацијената са акутним исхемијским možданим ударом, јер поуздано открива акутно интракранијално крварење и тиме омогућава избегавање антитромботске терапије код пацијената са хеморагијом (1,103,137). Код већине болесника дијагноза може бити постављена комбинацијом клиничке слике и налаза НКТ-а, који је најчешће негативан у раној фази или показује дискретне исхемијске промене.

Магнетна резонанца мозга, нарочито секвенца DWI, осетљивија је за детекцију акутних исхемијских лезија али се не сматра обавезном у рутинској дијагностици, јер нема доказа да њена примена побољшава функционални исход (106,107). Препоручује се код одабраних пацијената, нарочито у случају сумње на лакунарне или инфратенторијалне инфаркте, неусклађености клиничке слике и налаза НКТ, или када би налаз могао променити терапијску одлуку, попут разматрања затварања отвореног форамен овале.

За већину болесника, поновљени КТ преглед је адекватан за праћење тока болести и планирање секундарне превенције (1).

Васкуларна дијагностика. Неинвазивно снимање екстракранијалних каротидних артерија (ултразвук, КТ или МР ангиографија) препоручује се код свих пацијената са неинвалидишућим možданим ударом (mRS 0–2) у каротидној територији и треба га спровести у првих 24 часа од пријема (102,109,110,361). Правовремена евалуација омогућава идентификацију болесника који могу бити кандидати за каротидну реваскуларизацију (ендартеректомију или стентирање) (362). Када је захват индикуван, интервенција се најчешће спроводи у периоду од 48 сати до седам дана након догађаја под условом да не постоје контраиндикације за рану процедуру (363).

Код одабраних пацијената — посебно оних са сумњом на интракранијалну стенозу, могућ криптогени механизам исхемије или нејасну етиологију — снимање интракранијалних крвних судова (КТА или МРА) може обезбедити додатне информације кључне за одређивање терапијске стратегије и избор секундарне превенције (1).

Кардиолошка дијагностика. Кардиолошка евалуација представља саставни део иницијалне обраде пацијената са АИМУ (47). Обавезно је урадити 12-канални ЕКГ, који се затим допуњује непрекидним праћењем срчаног ритма у трајању од најмање 24 часа, а оптимално 72 часа (364). Такав приступ омогућава правовремено откривање АФ и других аритмија са потенцијалним емболијским значајем. Код болесника са емболијским možданим ударом неутврђеног исходишта разумно је спровести продужено праћење ритма, како током хоспитализације тако и накнадно амбулантно, како би се повећала детекција пароксизмалних аритмија (365,366).

Ехокардиографија (трансторакална и/или трансезофагеална) примењује се селективно код пацијената код којих клиничка слика или налаз сугеришу кардиоемболијски механизам, укључујући сумњу на интракардијални тромб, ендокардитис, валвуларну болест или присуство перзистентног форамена овале (ПФО) (367). Рутинска примена ехокардиографије код свих пацијената се не препоручује, јер не доприноси значајнијем побољшању дијагностичке тачности или исхода. Посебно код млађих болесника са криптогеним МУ и потврђеним ПФО-ом, перкутано затварање ПФО-а може смањити ризик од поновног možданог удара у поређењу са самом антитромбоцитном терапијом и представља опцију у оквиру индивидуализованог приступа секундарној превенцији (368).

Лабораторијска дијагностика - Лабораторијска дијагностика представља обавезни део иницијалне евалуације пацијената са АИМУ (4). Стандардни панел обухвата гликемију, ХбА1ц, липидни профил, електролите, реналну функцију и тропонин, чиме се омогућава процена метаболичког статуса, коморбидитета и потенцијалних преципитанса možданог удара. Овај сет анализа препоручује се код свих пацијената са АИМУ (1).

Рутинско тестирање на наследне тромбофилије, антифосфолипидни синдром и хиперхомоцистеинемију не препоручује се, јер ове анализе ретко мењају етиолошку класификацију исхемијског možданог удара и не доприносе доношењу одлука о секундарној превенцији (1).

Код свих пацијената са АИМУ препоручује се скрининг на дијабетес мелитус, најчешће мерењем гликолизованог хемоглобина или, када је потребно, тестом толеранције глукозе, јер откривање претходно недијагностикованог дијабетеса значајно утиче на даљи терапијски план (1). Рутинско тестирање на опструктивну апнеју у сну није индиковано. Међутим, код пацијената са јасним симптомима или високим ризиком разумно је спровести полисомнографију и размотрити примену неинвазивне вентилације (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) као део секундарне превенције.

Дијагностичка област	Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
НКТ / МР	Неконтрастни КТ је иницијална и довољна метода дијагностике код већине пацијената са АИМУ.	II	A
	МР је разуман избор код одабраних пацијената када може утицати на одлуку о лечењу (нпр. лакунарни или инфратенторијални инфаркт, нејасна клиничко-радиолошка корелација).	II	B
Васкуларна дијагностика	Неинвазивно снимање каротидних артерија (УЗ, КТА, МРА) унутар 24 сата препоручује се код пацијената са каротидним можданим ударом (mRS 0–2).	II	A
	Снимање интракранијалних крвних судова (КТА/МРА, транскранијални Доплер) разумно је код одабраних пацијената ради одређивања механизма исхемије и планирања секундарне превенције.	III	B
Кардиолошка дијагностика	Непрекидно праћење путем ЕКГ ≥ 24 сата (оптимално 72 сата) препоручује се код свих пацијената са АИМУ ради откривања АФ и других аритмија.	II	A
	Ехокардиографија (ТТЕ/ТЕЕ) је разумна код пацијената са сумњом на кардиоемболијски узрок (тромб, ендокардитис, валвуларна болест, ПФО).	II	B
Лабораторијска дијагностика	Стандардни лабораторијски панел (гликемија, ХбА1ц, липиди, електролити, ренална функција, тропонин) препоручује се код свих пацијената са АИМУ.	II	B
	Не препоручује се рутинско тестирање на наследне тромбофилије, антифосфолипидни синдром и хиперхомоцистеинемију.	III	B
	Скрининг на дијабетес препоручује се код свих пацијената са АИМУ.	II	A
	Испитивање на опструктивну апнеју у сну треба размотрити код пацијената са симптомима или високим ризиком.	III	B

11.2. Оптимизација секундарне превенције možданог удара у акутној фази

Секундарна превенција мора започети током хоспитализације и бити индивидуализована према етиологији АИМУ, степену неуролошког дефицита и присутним коморбидитетима (4). Циљ је смањење ризика од раних и касних рекурентних догађаја, који су најчешћи у првих 48 сати, а тај ризик остаје повишен и током наредних месеци и година. Оптимална стратегија обухвата комбинацију анти тромботичке терапије, контроле ФР и, код одабраних пацијената, примену ре-васкуларизационих процедура.

Анти тромбоцитна терапија. Код пацијената са некардио емболијским механизмом АИМУ препоручује се примена анти тромбоцитних лекова — најчешће аспирин, клопидогрела или ДАПТ у раној фази (1,285,286,288,289). Избор лека зависи од ризика од крварења, претходне терапије, подношљивости и типа исхемијског догађаја. Краткорочна ДАПТ (најчешће 21–30 дана) разумна је код пацијената са мањим, неинвалидизујућим možданим ударом или високоризичним ТИА, након чега се терапија наставља једним анти тромбоцитним леком (288,289).

Анти коагулантна терапија. Увођење оралне анти коагулације код пацијената са кардио емболијским АИМУ, најчешће услед АФ, кључни је елемент секундарне превенције код ове групе пацијената и захтева пажљиво балансирање између ризика од раног рекурентног емболизма и ризика ХТ (294). Највећи ризик од поновног кардио емболијског догађаја јавља се током првих дана након почетка симптома, док се вероватноћа ХТ повећава код великих инфаркта, тешког неуролошког дефицита, присуства едема и раног започињања анти коагулантне терапије (369).

Тајминг увођења оралне анти коагулације у клиничкој пракси заснива се на консензусним препорукама ЕSO и Европског кардиолошког удружења. Из ових података проистекао је широко примењивани клинички оквир познат као принцип „4–7–14“, који представља једноставну, али рационалну смерницу засновану на тежини и волумену исхемијске лезије: код благих и малих инфаркта, орална анти коагулација започиње око четвртог дана, код умереног инфаркта око седмог дана, а код великог, тешког инфаркта најчешће око 14. дана (370,371). Овај оквир није резултат једне рандомизоване студије већ је заснован на интеграцији клиничког искуства, радиолошких налаза и постојеће литературе која указује на повећан ризик ХТ у првим данима након развоја опсежних инфаркта. У пракси, одлука се доноси индивидуализовано, узимајући у обзир величину инфаркта на КТ/МР, присуство ХТ, неуролошку стабилност, коморбидитете и процену укупног тромботичко-крвавог ризика.

У савременој клиничкој пракси, ДОАК представљају терапију првог избора код већине пацијената са невалвуларном АФ, с обзиром на њихов повољнији безбедносни профил у односу на витамин К антагонисте, бржи почетак дејства и значајно нижи ризик од ИЦХ (370,371). Најчешће коришћени лекови у овој групи су апиксабан, ривароксабан, дабигатран и едоксабан. Варфарин остаје резервисан за болеснике са механичким валвулама, тешком митралном стенозом или ситуацијама у којима је ДОАК контраиндикован или недоступан.

Анти коагулацију не треба уводити у првих 24–48 сати након акутног догађаја, осим код пацијената са ТИА или минималним инфарктом без видљивих промена на снимку (370,371). Такође, код већине пацијената са АФ анти коагулантна терапија не треба бити одлагана дуже од 14 дана, јер је ризик од раног рекурентног МУ у првих неколико недеља клинички значајан. Овај приступ омогућава оптимално балансирање ефикасности и безбедности и представља стандард савременог вођења пацијената са кардио емболијским механизмом МУ.

Ипак, недавно објављени резултати рандомизоване студије ELAN показали су да раније започињање ДОАК, према унапред дефинисаним временским оквирима (нпр. у року од 48 сати код благих, 3–4 дана код умерених и 6–7 дана код тежих инфаркта), није било повезано са повећаним ризиком од ИЦХ у поређењу са каснијим започињањем, док је забележен тренд ка смањењу комбинованих исхемијских исхода (296). Ови резултати указују на то да је код пажљиво одабраних пацијената и раније увођење ДОАК вероватно безбедно.

Каротидна ре васкуларизација. Код пацијената са симптоматском каротидном стенозом и неинвалидизујућим АИМУ (mRS 0–2) препоручује се правовремена каротидна ендартеректомија (КАЕ) или стентирање, најчешће у периоду 48 сати до седам дана од почетног догађаја, у одсу-

ству контраиндикација за рану интервенцију (363). Рано извођење захвата значајно смањује ризик од рекурентног исхемијског možданог удара. Ипак, резултати показују да извођење КЕА унутар првих 48 сати од почетка симптома носи повећан ризик од периперативног možданог удара и смртог исхода у поређењу са интервенцијом у периоду од три до 14 дана (372). Ови налази су конзистентни са подацима из великих националних регистара (373,374).

Липидни статус и хиполипемичка терапија. Контрола липида је кључна компонента секундарне превенције. Свим пацијентима са атеросклеротском болешћу, укључујући АИМУ, препоручује се увођење или наставак статина високог интензитета, са циљем смањења ЛДЛ-холестерола за најмање 50% (375). Код пацијената који не постижу циљне вредности ЛДЛ-холестерола ($<1,8\text{mmol/l}$ или $\geq 50\%$ редукције) упркос оптималној терапији статинима, оправдано је додати езетимиб, а код пацијената веома високог ризика могуће је размотрити и инхибитора ПЦСК9. Код болесника старијих од 75 година терапијски приступ треба индивидуализовати уз процену користи, толеранције и интеракција.

Контрола артеријског притиска. Код неуролошки стабилних пацијената са АИМУ и вредностима артеријског притиска $>140/90\text{mmHg}$ препоручује се започињање или наставак антихипертензивне терапије током хоспитализације (1,375). Оптимална контрола крвног притиска један је од најважнијих фактора у превенцији нових МУ и смањењу укупног кардиоваскуларног ризика.

Модификација животног стила. Модификација животних навика основа је дугорочне секундарне превенције (5). Код свих пушача са МУ треба инсистирати на потпуном престанку пушења, уз психолошку подршку и, према потреби, фармаколошку помоћ (никотинска супституција, варениклин). Поред тога, препоручују се примена медитеранског или сличног модела исхране, редовна физичка активност уз процену функционалног статуса, редукција телесне масе код особа са прекомерном тежином и корекција метаболичких поремећаја (дијабетес, дислипидемија).

Ове мере, спроведене заједно са оптималном медикаментном терапијом, чине темељ успешне секундарне превенције и смањују ризик од настанка дугорочних компликација и морталитета.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Антитромбоцитна терапија код некардиоемболијског АИМУ		
Препоручује се примена антитромбоцитних лекова (аспирин или клопидогрел) као монотерапија или краткотрајна дуална терапија.	I	A
Краткорочна ДАПТ (21-30 дана) разумна је код мањег, неинвалидишућег МУ или високоризичне ТИА	I	A
Антикоагулантна терапија код АФ		
Препоручује се увођење оралне антикоагулације између 4. и 14. дана, према принципу „4-7-14” (благи/умерени/тешки инфаркт).	II	B
ДОАК су терапија првог избора код невалвуларне АФ због повољног безбедносног профила у односу на варфарин.	I	A
Код пажљиво селектованих пацијената са АФ могуће је и раније увођење терапије применом ДОАК (унутар 48 сати код благих, три до четири дана код умерених, а шест до седам дана код већих инфаркта) без повећања ризика од ИЦХ.	II	B
Варфарин се препоручује само код механичких валвула, тешке митралне стенозе, антифосфолипидног синдрома или контраиндикације за ДОАК.	II	A
Каротидна реваскуларизација		
Код симптоматске каротидне стенозе и неинвалидишућег МУ (mRS 0–2) разумно је извести КЕА/стентирање у року од 48 сати до седам дана.	II	B

Не препоручује се извођење КЕА у првих 48 сати након АИМУ услед значајне каротидне стенозе.	II	B
Контрола липида		
Препоручују се статини високог интензитета код свих пацијената са атеросклеротском болешћу (циљ је редукција ЛДЛ $\geq 50\%$).	I	A
Код ЛДЛ $\geq 1,8\text{mmol/l}$ упркос оптималној статинској терапији препоручује се додавање езетимиба; код врло високог ризика размотрити инхибитор ПЦСК9.	II	B
Контрола артеријског притиска		
Код неуролошки стабилних пацијената са АП $>140/90\text{mmHg}$ препоручује се започињање или наставак антихипертензивне терапије током хоспитализације.	II	B
Модификација животних навика		
Свим пушачима треба препоручити потпуни престанак пушења уз психолошку и/или фармаколошку подршку.	II	A
Препоручује се свеобухватна модификација животног стила: здрава исхрана (медитерански образац), физичка активност прилагођена функционалном статусу и контрола телесне масе и метаболичких фактора ризика.	II	A

12. РЕХАБИЛИТАЦИЈА НАКОН МОЖДАНОГ УДАРА

12.1. Рана рехабилитација након можданог удара

Рана рехабилитација кључна је компонента интегрисаног лечења пацијената са АИМУ и има за циљ да унапреди функционални опоравак, смањи ризик од компликација и омогући брже враћање самосталности (376). Терапијски приступ мора бити индивидуализован, уз пажљиво одређивање интензитета и тајминга интервенција, како би се постигао оптималан баланс између користи и потенцијалних ризика.

Најобимнији и методолошки најзначајнији рад у овој области, студија AVERT (*A Very Early Rehabilitation Trial*), обухватила је више од 2000 пацијената и упоредила стратегију врло ране и високодозне мобилизације (у првих 24 сата од почетка симптома) са стандардном рехабилитацијом (377). Резултати су показали да пацијенти који су били подвргнути веома раној и интензивној мобилизацији имају мање повољан функционални исход у поређењу са стандардним приступом (46% наспрам 50%), иако је морталитет био сличан између група. Већи број нежељених догађаја, који се пре свега доводи у везу са компромитованом церебралном перфузијом у зони пенумбре, указује да претерано интензивна активација у првим сатима може бити штетна код вулнерабилних пацијената.

На основу ових налаза, савремене смернице ESO и AHA/ASA препоручују да се рана рехабилитација спроводи у организованим, интерпрофесионалним ЈМУ, где мултидисциплинарни тим може да обезбеди безбедну, координисану и стручну негу (376,378). Уместо веома ране и агресивне мобилизације, препоручује се постепено увођење физичке активности након стабилизације виталних параметара и неуролошког статуса, уз интензитет прилагођен очекиваној користи и толеранцији пацијента.

Код пацијената који имају резидуалне неуролошке дефиците, процену функционалног статуса, укључујући моторичке, когнитивне и комуникацијске способности, као и процену активности свакодневног живота и инструменталних активности, треба обавезно да спроводи клиничар са експертизом у рехабилитационој медицини (376,378). Ове информације представљају основу за планирање даљег, индивидуално прилагођеног рехабилитационог програма и морају бити саставни део документације при отпustu из акутне неге. Овакав структурирани приступ раној рехабилитацији обезбеђује оптималне услове за функционални опоравак, смањује ризик од компликација као што су пнеумонија, ТДВ и декубитуси и омогућава континуитет неге у складу са дугорочним циљевима рехабилитације пацијената након АИМУ.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Рана рехабилитација треба да се спроводи у организованој, мултидисциплинарној ЈМУ.	I	A
Веома рана (<24 сата) и интензивна мобилизација се не препоручују због могућег погоршања функционалног исхода.	II	D
Рехабилитација треба да буде постепена, уз интензитет прилагођен очекиваној користи, стабилности и толеранцији пацијента.	II	A
Неопходна је формална процена функционалног статуса (моторика, когниција, активности дневног живота, комуникација) пре отпуста из акутне неге.	III	A

12.2. Спастицитет након можданог удара

Спастицитет је честа и клинички значајна компликацију након АИМУ и јавља се код приближно 20–40% пацијената, најчешће током првих недеља до неколико месеци након догађаја (379). Дефинише се као брзинско-зависно повећање мишићног тонуса праћено појачаним рефлексима

на истезање, што је последица оштећења кортикоспиналних и супраспиналних путева и губитка инхибиторних механизма. Најчешће захвата флексоре руке и екстензоре ноге, али може бити фокална, мултифокална или генерализована. Рани развој спастичности повезан је са већим степеном моторног дефицита, болом, функционалним ограничењем и повећаним ризиком за развој контрактура, што додатно отежава процес неурорехабилитације.

Због тога процена спастичитета треба да буде рутински део неуролошког и рехабилитационог прегледа код пацијената након АИМУ, нарочито у првих месец дана до шест месеци када је вероватноћа његовог развоја и највећа (380). За објективизацију и праћење клиничког тока најчешће се користи модификована Ешвортова (Ashworth) скала, која омогућава квантификацију мишићног тонуса и евалуацију одговора на терапијске интервенције.

Лечење спастичитета заснива се на индивидуализованом, мултимодалном приступу (381). Основу чине рехабилитационе мере, укључујући физиотерапију, правилно позиционирање екстремитета и примену одговарајућих ортоза, чиме се смањује ризик од контрактура и олакшава функционални опоравак. Код израженије спастичности користе се додатне терапијске опције. Код фокалне спастичности терапију првог избора представља ботулинум токсин типа А, чија је ефикасност потврђена у више рандомизованих студија и метаанализа (382,383). Код генерализоване спастичности могу се применити орални антиспастици као што су баклофен, тизанидин или дантролен, уз опрез због могућих нежељених ефеката попут седације, ортостатске хипотензије и мишићне слабости (381). Код тешких, генерализованих облика рефракторних на фармакотерапију и физикалне мере, може се размотрити интратекална примена баклофена, која омогућава циљану модулацију мишићног тонуса уз нижу системску изложеност.

Спровођење терапије мора бити у оквиру мултидисциплинарног тима који обично укључује неуролога, физијатра и физиотерапеута, а интервенције треба планирати у складу са јасно дефинисаним циљевима као што су побољшање функције, редукција бола, олакшавање неге и превенција секундарних компликација (381). Рана детекција и адекватно лечење спастичитета кључни су за очување функционалне независности и дугорочног квалитета живота пацијената након МУ.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Рутинска процена спастичности током првих месец дана до шест месеци након АИМУ препоручује се ради ране детекције и превенције компликација.	II	A
Основне мере лечења укључују физиотерапију, правилно позиционирање и ортозе ради спречавања контрактура.	II	A
Ботулинум токсин типа А представља терапију првог избора за фокалну спастичност.	I	A
Орални антиспастици (баклофен, тизанидин, дантролен) могу се користити код генерализоване спастичности уз пажљиво праћење нежељених ефеката.	III	B
Интратекални баклофен може се размотрити код тешке, рефракторне генерализоване спастичности.	II	B

12.3. Палијативна нега након тешког možданог удара

Палијативна нега је кључна компонента савременог збрињавања пацијената са тешким АИМУ, посебно оних са високим ризиком од смртог исхода или тешког, трајног инвалидитета (360). У овим околностима неопходан је приступ који превазилази класично акутно лечење и усмерава се на квалитет живота, контролу симптома, удобност, достојанство и поштовање вредности и жеља пацијента и породице. Због тога је важно рано укључивање мултидисциплинарног тима, у којем учествују неуролог, стручњак за палијативну медицину, медицинске сестре, психолог и социјални

радник, како би се обезбедио свеобухватан преглед потреба пацијента и адекватна комуникација са породицом.

Процена прогнозе код тешког МУ треба да се заснива на објективним параметрима, укључујући клинички скор, величину исхемијске (или хеморагијске) лезије, коморбидитете и претходни функционални статус, али једнако важно и на преференцијама самог пацијента, уколико су познате (360). У ситуацијама када пацијент није у могућности да комуницира, здравствени тим има одговорност да кроз отворен, емпатичан и правовремен разговор са породицом разјасни циљеве лечења и помогне у доношењу одлука о обиму терапијских интервенција. Оваква комуникација омогућава да се јасно дефинише да ли је циљ наставак интензивног лечења, прелазак на рехабилитациони приступ или фокусирање на палијативну подршку.

Када се процени да је опоравак ограничен или да инвазивне интервенције не доносе реалну клиничку добит, палијативна нега треба да буде интегрисана у план збрињавања (360). То укључује адекватну контролу бола, диспнеје, анксиозности и депресије, али и пружање психолошке, социјалне и духовне подршке пацијенту и његовим најближима. Тиме се доприноси не само смањењу патње, већ и очувању достојанства пацијента и оснаживању породице у процесу прихватања могућег исхода.

У савременим смерницама истиче се да палијативна нега код тешког МУ није приступ резервисан искључиво за терминалне фазе болести, већ представља интегрални део целокупне неге, посебно онда када је важно јасно идентификовати и укључити вредности и жеље пацијента у план лечења, као и обезбедити свеобухватне ресурсе за подршку пацијенту и породици (1).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Код пацијената са тешким МУ препоручује се што раније укључивање мултидисциплинарног тима (неуролог, специјалиста палијативне неге, психолог, социјални радник).	III	Б
Пожељно је идентификовати и интегрисати преференце пацијента и породице у доношење одлука о терапијском приступу и опсегу интервенција.	III	Б
Палијативна нега треба да обухвати контролу бола, диспнеје, анксиозности и депресије и обезбеђивање психосоцијалне и духовне подршке.	III	Б
Палијативна нега треба да буде саставни део збрињавања када инвазивне интервенције не доносе јасну клиничку корист, уз нагласак на квалитету живота.	III	Б

13. СПЕЦИФИЧНОСТИ ТРЕТМАНА АКУТНОГ ИСХЕМИЈСКОГ МОЖДАНОГ УДАРА КОД ДЕЦЕ

13.1. Прехоспитално збрињавање акутног исхемијског možданог удара код деце

Акутни исхемијски možдани удар код деце значајан је узрок дугорочног неуролошког дефицита, са високим ризиком трајне онеспособљености и морталитета. У педијатријској популацији представља ретко, али клинички значајно стање, са процењеном инциденцијом од приближно 1,2 до 13 случајева на 100.000 деце годишње у развијеним земљама (384–386). Упркос својој реткости, АИМУ је важан узрок морбидитета и морталитета у дечијем узрасту.

Прехоспитално препознавање МУ код деце представља посебан изазов. Стандардни скрининг алати развијени за одраслу популацију (нпр. FAST, CPSS) показују ограничену тачност у педијатријској популацији и не разликују поуздано možдани удар од клиничких имитатора (387,388). Модификоване педијатријске скале, као што су PedNIHSS (389) и PedRACE (390), показују добру до одличну међупосматрачку поузданост, али њихова сензитивност, специфичност и предиктивна вредност у прехоспиталним условима још увек нису довољно валидиране, те њихова рутинска примена остаје неизвесна (227).

Један од кључних разлога кашњења у дијагнози МУ код деце јесте низак степен клиничке сумње (227). Због тога је од посебног значаја да се možдани удар увек разматра у диференцијалној дијагнози код деце са наглим настанком фокалног неуролошког дефицита, укључујући и први епилептички напад. Рано препознавање и активација одговарајућих дијагностичких и терапијских протокола кључни су за побољшање исхода.

Организовани системи збрињавања, укључујући примену протокола *Stroke Alert*, мултидисциплинарни приступ и доступност експерата за možдани удар (укључујући и консултације путем телемедицине) доказано побољшавају временске параметре и омогућавају правовремену примену реперфузионих терапија (391). Развој регионалних протокола и интеграција педијатријског МУ у постојеће мреже за збрињавање АИМУ представљају важан корак ка унапређењу квалитета неге (392). Иако постоје иницијативе за развој стандарда и сертификације центара за педијатријски АИМУ, они још увек нису широко примењени (227). Даљи развој и потврђивање корисности педијатријских скрининг алата, као и унапређење организационих модела збрињавања, кључни су приоритети у овој области.

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Сви пацијенти, укључујући децу, са акутним неуролошким дефицитом треба да буду збринуте у оквиру организованог протокола за хитну процену и лечење.	II	A
Код деце са наглим настанком фокалног неуролошког дефицита, укључујући први епилептички напад, треба увек посумњати на možдани удар ради правовремене дијагнозе.	III	A
Примена стандардних скрининг скала за možдани удар развијених за одрасле не препоручује се рутински у педијатријској популацији због њихове ограничене дијагностичке тачности.	III	B
Педијатријске скале (као што су PedNIHSS и PedRACE) могу се користити у клиничкој процени, али њихова примена у прехоспиталним условима захтева даљу валидацију.	II	B

13.2. Хитна дијагностика možданог удара код деце

Неуроимицинг је кључни корак у дијагностици АИМУ код деце са циљем искључивања интракранијалног крварења, потврде дијагнозе и идентификације кандидата за реперфузионе тера-

пије (227). У педијатријској популацији, МР мозга са ангиографијом цервикалних и интракранијалних крвних судова сматра се преферираном дијагностичком методом, јер омогућава поузданију диференцијацију између АИМУ и његових имитатора, уз избегавање јонизујућег зрачења (393). Овај приступ је нарочито значајан код деце, где је изложеност зрачењу важан безбедносни аспект. Међутим, примена МР не сме довести до значајног одлагања дијагностике и терапије.

У ситуацијама када МР није одмах доступна или је контраиндикована, НКТ мозга са КТА представља прихватљиву и рационалну алтернативу за брзу идентификацију ЛВО и процену кандидата за реперфузиону терапију (394). У тим случајевима неопходно је применити протоколе за редукцију дозе зрачења прилагођене педијатријској популацији (395).

Васкуларни имицинг (КТА или МРА) треба спровести без одлагања код деце код којих се разматра ендоваскуларно лечење, а извођење дијагностике не сме бити условљено лабораторијским анализама, укључујући функцију бубрега (396). Напредни имицинг приступи, укључујући неслагање DWI-FLAIR и перфузионе технике (КТП/МРП), могу се разматрати у селекцији пацијената у продуженом временском прозору, али њихова примена у педијатријској популацији још увек није довољно стандардизована.

Примена скале ASPECTS и њених модификација код деце није рутински валидирана и захтева даља истраживања пре шире клиничке употребе (397). Такође, употреба НКТ као једине методе за доношење одлуке о тромболизи у продуженом временском прозору тренутно се не може препоручити.

Сви дијагностички и терапијски протоколи развијени за одрасле пацијенте треба да буду прилагођени педијатријској популацији у оквиру локалних институционалних алгоритама, уз уважавање специфичности дечијег узраста (227).

Препорука	Ниво доказа	Степен препорука
Код деце са сумњом на АИМУ, хитно извођење МР са ангиографијом цервикалних и интракранијалних артерија је разумно ради идентификације ОВКС и диференцијације АИМУ од хеморагијског МУ и имитатора.	III	B
Код деце са сумњом на АИМУ, НКТ са КТА цервикалних и интракранијалних артерија је разумна алтернатива уколико МР/МРА није доступна без одлагања (≤ 25 минута).	III	B

13.3. Реперфузиона терапија акутног исхемијског možданог удара код деце

Рано супортивно збрињавање АИМУ код деце заснива се углавном на екстраполацији података из одрасле популације и општих педијатријских принципа, с обзиром на ограничен број специфичних студија у педијатрији (227). Оптималне циљне вредности артеријског притиска код деце са АИМУ нису јасно дефинисане и захтевају даља истраживања.

Примена ИВТ код деце са АИМУ заснива се на ограниченим подацима и углавном представља екстраполацију искустава из одрасле популације (227). Код педијатријских пацијената узраста од 28 дана до 18 година, са потврђеним АИМУ, који се презентују унутар 4,5 сата од почетка симптома и имају онеспособљавајући неуролошки дефицит, примена алтеплазе може се размотрити, при чему доступни подаци указују на прихватљив безбедносни профил, док ефикасност остаје недовољно јасно дефинисана.

Рандомизована студија TIPS (*Thrombolysis In Pediatric Stroke*), која је имала за циљ процену ефикасности ИВТ код деце, прекинута је због слабог укључивања пацијената, али је ретроспективна анализа укључених 26 болесника потврдила безбедност примене алтеплазе у стандардној дози (0,9mg/kg) унутар првих 4,5 сата од настанка симптома код деце са оценом PedNIHSS ≥ 4 (398,399).

Подаци о примени тенектеплазе код деце су веома ограничени. Досадашња искуства, заснована на малом броју пацијената, указују на потенцијално повољан безбедносни профил без

регистрованих сИЦХ, али недостају поуздани подаци о ефикасности, оптималном дозирању и селекцији пацијената (400). Стога је примена тенектеплазе у педијатријској популацији експериментална и захтева додатна проспективна истраживања.

Специфичности дозирања тромболитичке терапије код деце нису у потпуности дефинисане (227). Када је могуће, препоручује се примена телесне масе за израчунавање дозе, али започињање терапије не сме бити одложено због потребе за прецизним мерењем тежине, с обзиром на значај временског фактора у исходу лечења.

Иако РКС у педијатријској популацији не постоје, доступни подаци из опсервационих студија, регистара и метаанализа указују да МТ може бити безбедна и ефикасна терапијска опција код пажљиво селектованих педијатријских пацијената са ОВКС (227). Најзначајнији подаци потичу из мултицентричног регистра *Save ChildS*, који је показао да МТ код деце доводи до бољих функционалних исхода у поређењу са конзервативним лечењем, нарочито код пацијената старијих од 6 година, са тежим неуролошким дефицитом ($\text{PedNIHSS} \geq 6$) и када се интервенција спроведе у раном временском прозору (< 6 сати) (401). Разлика у ефекту између старијих и млађих пацијената вероватно је повезана са анатомским карактеристикама крвних судова, јер су код деце млађе од шест година интракранијални судови мањег калибра, што захтева веће техничко искуство оператера (402).

У продуженом временском прозору (6–24 сата), доступни подаци указују да МТ може бити корисна код деце са очуваним вијабилним можданим ткивом, посебно у присуству клиничко-радиолошког несклада, иако критеријуми селекције нису стандардизовани као код одраслих (403). Перфузиони имиџинг је изводљив, али прагови за дефинисање језгра и пенумбре код деце нису јасно дефинисани (404).

Код деце млађе од 6 година, докази су ограничени и заснивају се на опсервационим студијама, али указују да МТ може бити разумна опција у пажљиво одабраним случајевима, уз извођење процедуре у центрима са искуством у педијатријској неуроинтервенцији (398,401,403,405). Код новорођенчади, доступни су само појединачни прикази случајева, без систематских података о ефикасности и безбедности (227).

С обзиром на ограничен ниво доказа, одлука о примени МТ код деце мора бити индивидуализована, уз мултидисциплинарни приступ и извођење у центрима са одговарајућим искуством.

Препоруке	Ниво доказа	Степен препорука
Код деце узраста од 28 дана до 18 година са потврђеним АИМУ која на прегледу показују симптоме унутар 4,5 сата од почетка симптома и имају онеспособљавајући неуролошки дефицит може се размотрити примена интравенске тромболизе алтеплазом.	III	B
Примена алтеплазе у стандардној дози (0,9mg/kg) може се сматрати безбедном код пажљиво одабраних педијатријских пацијената.	III	B
Код педијатријских пацијената ≥ 6 година са акутним неуролошким дефицитом и АИМУ услед ОВКС који на прегледу показују симптоме унутар шест сати од почетка симптома МТ може бити ефикасна у побољшању функционалног исхода, ако је изводе искусни неуроинтервентни радиолози.	III	B
Код педијатријских пацијената ≥ 6 година са АИМУ услед ОВКС у временском прозору од шест до 24 сата, уз присуство потенцијално вијабилног можданог ткива, МТ може бити ефикасна у побољшању функционалног исхода.	III	B
Код педијатријских пацијената узраста од 28 дана до шест година са АИМУ услед ОВКС може се размотрити МТ у пажљиво одабраним случајевима, при чему процедуру треба да изводи оператер са искуством у педијатријској неуроинтервенцији.	III	B

14. ЛИТЕРАТУРА

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418.
2. Xie W, Li A, Zhang Y, Tan S, Luo J. Global burden of stroke attributable to dietary risk factors in the GBD 2021 study. *Front Nutr*. 2024;11:1494574.
3. Stark BA, DeCleene NK, Desai EC, Hsu JM, Johnson CO, Lara-Castor L, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases and risk factors in 204 countries and territories, 1990–2023. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(22):2167–243.
4. Caplan LR, editor. *Caplan's stroke: a clinical approach*. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2016.
5. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467.
6. Hay SI, Ong KL, Santomauro DF, A B, Aalipour MA, Aalruz H, et al. Global burden of 375 diseases and injuries, risk-attributable burden of 88 risk factors, and healthy life expectancy in 204 countries and territories, including 660 subnational locations, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet*. 2025;406(10513):1873–922.
7. Zhang R, Wang Y, Fang J, Yu M, Wang Y, Liu G. Worldwide 1-month case fatality of ischaemic stroke and the temporal trend. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(4):353–360.
8. Gauthier V, Cottel D, Amouyel P, Dallongeville J, Meirhaeghe A. Large disparities in 28-day case fatality by stroke subtype: data from a French stroke registry between 2008 and 2017. *Eur J Neurol*. 2021;28(7):2208–17.
9. Li X, Kong X, Yang C, Cheng Z, Lv J, Guo H, et al. Global, regional, and national burden of ischemic stroke, 1990–2021: an analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2021. *eClinical Medicine*. 2024;75:102758.
10. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2429–37.
11. Owolabi MO, Thrift AG, Mahal A, Ishida M, Martins S, Johnson WD, et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. *Lancet Public Health*. 2022;7(1):e74–e85.
12. Lucas-Noll J, Clua-Espuny JL, Lleixà-Fortuño M, Gavalda-Espelta E, Queralt-Tomas L, Panisello-Tafalla A, et al. The costs associated with stroke care continuum: a systematic review. *Health Econ Rev*. 2023;13(1):32.
13. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J. Economic burden of stroke across Europe: a population-based cost analysis. *Eur Stroke J*. 2020;5(1):17–25.
14. Feigin VL, Owolabi MO, Abd-Allah F, Akinyemi RO, Bhattacharjee NV, et al. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization–Lancet Neurology Commission. *Lancet Neurol*. 2023;22(12):1160–206.
15. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. *Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2024*. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”; 2025.
16. Republički zavod za statistiku Republike Srbije. *Istraživanje zdravlja stanovništva Srbije 2019. godine*. Beograd: OMNIA BGD; 2021.

17. Institute for Health Metrics and Evaluation. Serbia profile. Доступно на адреси <https://www.healthdata.org/research-analysis/health-by-location/profiles/serbia>.
18. Farooq MU, Chaudhry AH, Amin K, Majid A. The WHO STEPwise approach to stroke surveillance. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18(10):665.
19. Zakon o zdravstvenoj dokumentaciji i evidencijama u oblasti zdravstva. Доступно на адреси <https://www.paragraf.rs/propisi/zakon-o-zdravstvenoj-dokumentaciji-i-evidencijama-u-oblasti-zdravstva.html>.
20. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Stručno-metodološko uputstvo za sačinjavanje individualnog izveštaja: prijava lica obolelog od cerebrovaskularne bolesti. Доступно на адреси <https://izjzv.org.rs/?lng=lat&cir=0&link=4-22>.
21. Sabih A, Tadi P, Kumar A. Stroke prevention. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Доступно на адреси <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470234/>.
22. Feigin VL, Abate MD, Abate YH, Abd ElHafeez S, Abd-Allah F, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*. 2024;23(10):973–1003.
23. Sun J, Qiao Y, Zhao M, Magnussen CG, Xi B. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases in youths and young adults aged 15–39 years in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Med*. 2023;21(1):222.
24. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYY, Carcel C, Lichtman JH, Miller EC. The impact of sex and gender on stroke. *Circ Res*. 2022;130(4):512–28.
25. Hou S, Zhang Y, Xia Y, Liu Y, Deng X, Wang W, et al. Global, regional, and national epidemiology of ischemic stroke from 1990 to 2021. *Eur J Neurol*. 2024;31(12):e16481.
26. Diener HC, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1804–18.
27. Bushnell C, Kernan WN, Sharrief AZ, Chaturvedi S, Cole JW, Cornwell WK, et al. 2024 guideline for the primary prevention of stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2024;55(12):e344–e424.
28. Gong X, Chen L, Song B, Han X, Xu W, Wu B, et al. Associations of lipid profiles with the risk of ischemic and hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:893248.
29. Kloska A, Malinowska M, Gabig-Cimińska M, Jakóbkiewicz-Banecka J. Lipids and lipid mediators associated with the risk and pathology of ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3618.
30. Liu Y, Jin X, Fu K, Li J, Xue W, Tian L, et al. Non-traditional lipid profiles and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33(4):698–714.
31. Sun Z, Zhang M, Zuo Y, Li W, Li S, Zhang Y, et al. The persistent challenge of ischemic stroke burden from high fasting plasma glucose: a global perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1490428.
32. Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, Sacco S. Diabetes and stroke: what are the connections? *J Stroke*. 2023;25(1):26–38.
33. Maida CD, Daidone M, Pacinella G, Norrito RL, Pinto A, Tuttolomondo A. Diabetes and ischemic stroke: an old and new relationship—an overview of the close interaction between these diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2397.
34. Sacco S, Foschi M, Ornello R, De Santis F, Pofi R, Romoli M. Prevention and treatment of ischaemic and haemorrhagic stroke in people with diabetes mellitus: a focus on glucose control and comorbidities. *Diabetologia*. 2024;67(7):1192–205.
35. Zhang L, Li X, Wolfe CDA, O’Connell MDL, Wang Y. Diabetes as an independent risk factor for stroke recurrence in ischemic stroke patients: an updated meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2021;55(6):427–35.

36. Guo X, Zhang Z, Yin X, Xu Q, Li F, Zhu F. Global burden of ischemic stroke attributable to high body mass index in 204 countries and territories, 1990–2021. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):584.
37. Strazzullo P, D’Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke.* 2010;41(5):e418–e426.
38. Wang X, Liu X, O’Donnell MJ, McQueen M, Sniderman A, Pare G, et al. Tobacco use and risk of acute stroke in 32 countries in the INTERSTROKE study: a case–control study. *eClinicalMedicine.* 2024;70:102515.
39. Zhan F, Chen Y, Qiu H, Chen Y, Lin S, Zhan L, et al. Global burden and projections of stroke and its subtypes attributable to high alcohol use during 1990–2021: insights from the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Neurol.* 2025;16:1653790.
40. Smyth A, O’Donnell M, Rangarajan S, Hankey GJ, Oveisgharan S, Canavan M, et al. Alcohol intake as a risk factor for acute stroke: the INTERSTROKE study. *Neurology.* 2023;100(2):e243–e251.
41. Liu J, Liu Y, Ma W, Liu J, Tong Y, Wang C, et al. Age-period-cohort analysis of ischemic stroke deaths attributable to physical inactivity in different income regions. *Sci Rep.* 2024;14(1):6547.
42. De Santis F, Romoli M, Foschi M, Sciancalepore FD, D’Anna L, Barba L, et al. Risk of stroke with different levels of leisure-time physical activity: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024;95(6):504–14.
43. Chen X, Zheng J, Wang J, Wang H, Shi H, Jiang H, et al. Global burden and cross-country inequalities in stroke and subtypes attributable to diet from 1990 to 2019. *BMC Public Health.* 2024;24(1):1813.
44. Chiavaroli L, Viguiliouk E, Nishi S, Blanco Mejia S, Rahelić D, Kahleová H, et al. DASH dietary pattern and cardiometabolic outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients.* 2019;11(2):338.
45. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, Thangaratnam S, Thomas GN, Nirantharakumar K, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ.* 2020;371:m3502.
46. Reddin C, Murphy R, Hankey GJ, Judge C, Xavier D, Rosengren A, et al. Association of psychosocial stress with risk of acute stroke. *JAMA Netw Open.* 2022;5(12):e2244836.
47. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147(8):e93–e621.
48. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993;24(1):35–41.
49. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke.* 1994;25(11):2220–6.
50. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet.* 2007;369(9558):293–8.
51. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke.* 2005;36(10):2110–5.
52. Barber PA. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(11):1528–33.

53. Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, Hill MD, Dzialowski I, Mueller P, et al. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke*. 2008;39(9):2485–90.
54. Ehrlich ME, Turner HL, Currie LJ, Wintermark M, Worrall BB, Southerland AM. Safety of computed tomographic angiography in the evaluation of patients with acute stroke: a single-center experience. *Stroke*. 2016;47(8):2045–50.
55. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11–21.
56. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–18.
57. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604–7.
58. Kleindorfer DO, Miller R, Moomaw CJ, Alwell K, Broderick JP, Khoury J, et al. Designing a message for public education regarding stroke: does FAST capture enough stroke? *Stroke*. 2007;38(10):2864–8.
59. Feigin VL, Krishnamurthi R, Medvedev O, Merkin A, Nair B, Kravchenko M, et al. Usability and feasibility of PreventS-MD web app for stroke prevention. *Int J Stroke*. 2024;19(1):94–104.
60. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ford GA, Fonseca AC, Luijckx GJ, Korv J, et al. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):425–33.
61. Bray JE, Martin J, Cooper G, Barger B, Bernard S, Bladin C. Paramedic identification of stroke: community validation of the Melbourne Ambulance Stroke Screen. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(1):28–33.
62. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med*. 1999;33(4):373–8.
63. 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(2):520–6.
64. Rowat AM, Dennis MS, Wardlaw JM. Hypoxaemia in acute stroke is frequent and worsens outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(3):166–72.
65. Saini M, Saqqur M, Kamruzzaman A, Lees KR, Shuaib A. Effect of hyperthermia on prognosis after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(9):3051–9.
66. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD005346.
67. Berglund A, Svensson L, Sjöstrand C, von Arbin M, von Euler M, Wahlgren N, et al. Higher prehospital priority level of stroke improves thrombolysis frequency and time to stroke unit: the Hyper Acute STroke Alarm (HASTA) study. *Stroke*. 2012;43(10):2666–70.
68. Lima FO, Silva GS, Furie KL, Frankel MR, Lev MH, Camargo ÉCS, et al. Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination: a simple and accurate prehospital scale to detect large vessel occlusion strokes. *Stroke*. 2016;47(8):1997–2002.
69. Zhelev Z, Walker G, Henschke N, Fridhandler J, Yip S. Prehospital stroke scales as screening tools for early identification of stroke and transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(4):CD011427.
70. Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millán M, Gomis M, et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the Rapid Arterial Occlusion Evaluation scale. *Stroke*. 2014;45(1):87–91.

71. Llanes JN, Kidwell CS, Starkman S, Leary MC, Eckstein M, Saver JL. The Los Angeles Motor Scale (LAMS): a new measure to characterize stroke severity in the field. *Prehosp Emerg Care*. 2004;8(1):46–50.
72. Abdullah AR, Smith EE, Biddinger PD, Kalenderian D, Schwamm LH. Advance hospital notification by EMS in acute stroke is associated with shorter door-to-computed tomography time and increased likelihood of administration of tissue plasminogen activator. *Prehosp Emerg Care*. 2008;12(4):426–31.
73. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al. Action plan for stroke in Europe 2018–2030. *Eur Stroke J*. 2018;3(4):309–336.
74. Waje-Andreassen U, Nabavi DG, Engelter ST, Dippel DW, Jenkinson D, Skoda O, et al. European Stroke Organisation certification of stroke units and stroke centres. *Eur Stroke J*. 2018;3(3):220–6.
75. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, Gattringer T, Kobayashi A, Gallofré M, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: a survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J*. 2019;4(1):13–28.
76. Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, Langhorne P, Leys D, Lyrer P, et al. European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke*. 2013;44(3):828–40.
77. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD000197.
78. Adeoye O, Nyström KV, Yavagal DR, Luciano J, Nogueira RG, Zorowitz RD, et al. Recommendations for the establishment of stroke systems of care: a 2019 update: a policy statement from the American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(7):e187–e210.
79. Kepplinger J, Barlinn K, Deckert S, Scheibe M, Bodechtel U, Schmitt J. Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016;87(13):1344–51.
80. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ*. 1997;314(7088):1151–9.
81. Langhorne P, Ramachandra S, Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(4):CD000197.
82. Barlinn J, Gerber J, Barlinn K, Pallesen LP, Siepmann T, Zerna C, et al. Acute endovascular treatment delivery to ischemic stroke patients transferred within a telestroke network: a retrospective observational study. *Int J Stroke*. 2017;12(5):502–9.
83. Waldman A, Tadi P, Khan SMZ, Rawal AR. Stroke center certification. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Jan 11]. Доступно на адреси <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535392/>.
84. Raychev R, Sun JL, Schwamm L, Smith EE, Fonarow GC, Messé SR, et al. Performance of thrombectomy-capable, comprehensive, and primary stroke centers in reperfusion therapies for acute ischemic stroke: report from the Get With The Guidelines–Stroke registry. *Circulation*. 2023;148(25):2019–28.
85. Dusenbury W, Mathiesen C, Whaley M, Adeoye O, Leslie-Mazwi T, Williams S, et al. Ideal foundational requirements for stroke program development and growth: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2023;54(4):e148–e165.
86. Hubert GJ, Santo G, Vanhooren G, Zvan B, Tur Campos S, Alasheev A, et al. Recommendations on telestroke in Europe. *Eur Stroke J*. 2019;4(2):101–9.
87. Ryan DJ, Mueller-Barna P, von Martial R, Corea F, Zvan B, Zivanovic Z, et al. Telestroke activity across Europe: the results of a European Stroke Organization survey. *Front Stroke*. 2024;2:1282209.
88. Demaerschalk BM, Berg J, Chong BW, Gross H, Nystrom K, Adeoye O, et al. American Telemedicine Association: telestroke guidelines. *Telemed J E Health*. 2017;23(5):376–89.

89. Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL. Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol.* 2006;5(9):742–8.
90. Audebert HJ, Schultes K, Tietz V, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL, et al. Long-term effects of specialized stroke care with telemedicine support in community hospitals on behalf of the Telemedical Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS). *Stroke.* 2009;40(3):902–8.
91. Shobha N, Bal S, Boyko M, Kroshus E, Menon BK, Bhatia R, et al. Measurement of length of hyperdense MCA sign in acute ischemic stroke predicts disappearance after IV tPA. *J Neuroimaging.* 2014;24(1):7–10.
92. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke.* 2011;42(6):1775–7.
93. Saarinen JT, Sillanpää N, Rusanen H, Hakomäki J, Huhtala H, Läheteelä A, et al. The mid-M1 segment of the middle cerebral artery is a cutoff clot location for good outcome in intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol.* 2012;19(8):1121–7.
94. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke.* 2006;37(4):973–8.
95. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA.* 2001;286(22):2830–8.
96. Hill MD, Buchan AM, Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ.* 2005;172(10):1307–12.
97. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(1):11–20.
98. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1009–18.
99. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019–30.
100. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285–95.
101. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2296–306.
102. Bagley LJ, Loevner LA. Should perfusion CT and CTA be performed in all patients with suspected stroke? Counterpoint—no, judicious use is warranted, and such studies should not be done simply to exclude. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;217(2):293–4.
103. Allmendinger AM, Tang ER, Lui YW, Spektor V. Imaging of stroke: part 1, perfusion CT—overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(1):52–62.
104. Khandelwal N. CT perfusion in acute stroke. *Indian J Radiol Imaging.* 2008;18(4):281–6.
105. Campbell BCV, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke.* 2011;42(12):3435–40.
106. Atalu A, Abbasi V, Sadeghieh-Ahari S, Mohammadi F. Comparison of FLAIR and DWI MRI images in acute cerebral ischemic strokes. *Malang Neurol J.* 2025;11(1):28–31.
107. Sorby-Adams A, Guo J, de Havenon A, Payabvash S, Sze G, Pinter NK, et al. Diffusion-weighted imaging fluid-attenuated inversion recovery mismatch on portable, low-field magnetic resonance imaging among acute stroke patients. *Ann Neurol.* 2024;96(2):321–31.

108. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611–22.
109. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(5):1012–21.
110. Hirai T, Korogi Y, Ono K, Nagano M, Maruoka K, Uemura S, et al. Prospective evaluation of suspected stenooclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(1):93–101.
111. Bivard A, Churilov L, Parsons M. Artificial intelligence for decision support in acute stroke—current roles and potential. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(10):575–85.
112. Ali F, Hamid U, Zaidat O, Bhatti D, Kalia JS. Role of artificial intelligence in telestroke: an overview. *Front Neurol*. 2020;11:559322.
113. Vagal A, Wintermark M, Nael K, Bivard A, Parsons M, Grossman AW, et al. Automated CT perfusion imaging for acute ischemic stroke: pearls and pitfalls for real-world use. *Neurology*. 2019;93(20):888–98.
114. Hakim A, Christensen S, Winzeck S, Lansberg MG, Parsons MW, Lucas C, et al. Predicting infarct core from computed tomography perfusion in acute ischemia with machine learning: lessons from the ISLES challenge. *Stroke*. 2021;52(7):2328–37.
115. Soun JE, Chow DS, Nagamine M, Takhtawala RS, Filippi CG, Yu W, et al. Artificial intelligence and acute stroke imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(1):2–11.
116. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis G, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):I–LXII.
117. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581–7.
118. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2011.
119. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. *Stroke*. 2002;33(2):493–6.
120. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352(9136):1245–51.
121. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363(9411):768–774.
122. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–29.
123. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD000213.
124. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929–35.
125. Mair G, von Kummer R, Adami A, White PM, Adams ME, Yan B, et al. Arterial obstruction on computed tomographic or magnetic resonance angiography and response to intravenous thrombolytics in ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(2):353–60.

126. Barow E, Boutitie F, Cheng B, Cho TH, Ebinger M, Endres M, et al. Functional outcome of intravenous thrombolysis in patients with lacunar infarcts in the WAKE-UP trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(6):641–9.
127. Zivanovic Z, Gvozdenovic S, Jovanovic DR, Lucic-Prokin A, Sekaric J, Lukic S, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke due to occlusion of internal carotid artery: a Serbian experience with thrombolysis in ischemic stroke (SETIS). *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;120:124–8.
128. Zivanovic Z, Gubi M, Vlahovic D, Milicevic M, Jovicevic M, Lucic A, et al. Patients with acute lacunar infarction have benefit from intravenous thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(2):435–40.
129. Hacke W, Lyden P, Emberson J, Baigent C, Blackwell L, Albers G, et al. Effects of alteplase for acute stroke according to criteria defining the European Union and United States marketing authorizations: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke.* 2018;13(2):175–89.
130. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 hours after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):299–309.
131. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke.* 2019;14(5):483–90.
132. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1795–803.
133. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, et al. Extending thrombolysis to 4.5–9 hours and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2019;394(10193):139–47.
134. Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, Moomaw CJ, Kissela BM, Alwell K, et al. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology.* 2011;76(19):1662–7.
135. Koga M, Toyoda K, Kimura K, Yamamoto H, Sasaki M, Hamasaki T, et al. Thrombolysis for acute wake-up and unclear-onset strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS trial). *Int J Stroke.* 2014;9(8):1117–24.
136. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2020;396(10262):1574–84.
137. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. 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. *Stroke.* 2016;47(2):581–641.
138. IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 hours of acute ischaemic stroke (IST-3): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9834):2352–63.
139. Infective endocarditis. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 75–91.
140. Asaithambi G, Adil MM, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis: results from the Nationwide Inpatient Sample. *Stroke.* 2013;44(10):2917–9.
141. Bhuvu P, Kuo SH, Hemphill JC 3rd, Lopez GA. Intracranial hemorrhage following thrombolytic use for stroke caused by infective endocarditis. *Neurocrit Care.* 2010;12(1):79–82.
142. Bluhmki E, Danays T, Biegert G, Hacke W, Lees KR. Alteplase for acute ischemic stroke in patients aged >80 years: pooled analyses of individual patient data. *Stroke.* 2020;51(8):2322–31.
143. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke.* 2016;47(9):2373–9.

144. Wang X, Robinson TG, Lee TH, Li Q, Arima H, Bath PM, et al. Low-dose vs standard-dose alteplase for patients with acute ischemic stroke: secondary analysis of the ENCHANTED randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(11):1328–36.
145. 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(5):485–96.
146. Carr SJ, Wang X, Olavarria VV, Lavados PM, Rodriguez JA, Kim JS, et al. Influence of renal impairment on outcome for thrombolysis-treated acute ischemic stroke: ENCHANTED post hoc analysis. *Stroke.* 2017;48(9):2605–9.
147. Cappellari M, Carletti M, Micheletti N, Tomelleri G, Ajena D, Moretto G, et al. Intravenous alteplase for acute ischemic stroke in patients with current malignant neoplasm. *J Neurol Sci.* 2013;325(1–2):100–2.
148. Nolte CH, Ebinger M, Scheitz JF, Kunz A, Erdur H, Geisler F, et al. Effects of prehospital thrombolysis in stroke patients with prestroke dependency. *Stroke.* 2018;49(3):646–51.
149. Khatri P, Conaway MR, Johnston KC, ASAP Investigators. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(2):560–2.
150. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN, Starr M, Mejilla J, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(2):156–66.
151. Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Cox M, Olson DM, Hernandez AF, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from Get With The Guidelines–Stroke. *Stroke.* 2011;42(11):3110–5.
152. Levine SR, Khatri P, Broderick JP, Grotta JC, Kasner SE, Kim D, et al. Review, historical context, and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: part 1: rapidly improving stroke symptoms. *Stroke.* 2013;44(9):2500–5.
153. Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN, Cohen G, Blackwell L, Murray GD, et al. Alteplase for acute ischemic stroke: outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial. *Stroke.* 2015;46(3):746–56.
154. Yong M, Kaste M. Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS-II trial. *Stroke.* 2008;39(2):366–72.
155. Malhotra K, Ahmed N, Filippatou A, Katsanos AH, Goyal N, Tsioufis K, et al. Association of elevated blood pressure levels with outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke.* 2019;21(1):78–90.
156. Tsivgoulis G, Frey JL, Flaster M, Sharma VK, Lao AY, Hoover SL, et al. Pre-tissue plasminogen activator blood pressure levels and risk of symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(11):3631–4.
157. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10174):877–88.
158. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology.* 2002;59(5):669–74.
159. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, Bluhmki E, Lyden P, Meretoja A, et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? *Stroke.* 2013;44(3):727–33.
160. Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. *Stroke.* 2008;39(10):2749–55.
161. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Zand R, Sharma VK, Köhrmann M, Giannopoulos S, et al. Antiplatelet pretreatment and outcomes in intravenous thrombolysis for stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264(6):1227–35.

162. Pan X, Zhu Y, Zheng D, Liu Y, Yu F, Yang J. Prior antiplatelet agent use and outcomes after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2015;10(3):317–23.
163. Gensicke H, Al Sultan AS, Strbian D, Hametner C, Zinkstok SM, Moulin S, et al. Intravenous thrombolysis and platelet count. *Neurology*. 2018;90(8):e690–7.
164. Mazya MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RCS, Wahlgren N, et al. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol*. 2013;74(2):266–74.
165. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*. 2012;307(24):2600–8.
166. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, et al. 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(6):1524–31.
167. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, Laskowitz DT, Schwamm LH, Bhatt DL, et al. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation*. 2017;135(11):1024–35.
168. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Goyal N, Sadighi A, Mowla A, Wang M, et al. Safety of intravenous thrombolysis among patients taking direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2020;51(2):533–41.
169. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Abraham A, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany—updated series of 120 cases. *Int J Stroke*. 2020;15(6):609–18.
170. Voelkel N, Hubert ND, Backhaus R, Haberl RL, Hubert GJ. Thrombolysis in postoperative stroke. *Stroke*. 2017;48(11):3034–9.
171. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, et al. 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(6):675–83.
172. Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, Scheitz JF, Erdur H, et al. Microbleeds, cerebral hemorrhage, and functional outcome after stroke thrombolysis: individual patient data meta-analysis. *Stroke*. 2017;48(8):2084–90.
173. Schlemm L, Endres M, Werring DJ, Nolte CH. Benefit of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with high cerebral microbleed burden. *Stroke*. 2020;51(1):232–9.
174. Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, Shams S, Von Kummer R, Pantoni L, et al. Leukoaraiosis, cerebral hemorrhage, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2016;47(9):2364–72.
175. Ryu WS, Woo SH, Schellingerhout D, Jang MU, Park KJ, Hong KS, et al. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes. *Brain*. 2017;140(1):158–70.
176. Chen Y, Yan S, Xu M, Zhong G, Liebeskind DS, Lou M. More extensive white matter hyperintensity is linked with higher risk of remote intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):380–8.
177. Goyal N, Tsivgoulis G, Zand R, Sharma VK, Barlinn K, Male S, et al. Systemic thrombolysis in acute ischemic stroke patients with unruptured intracranial aneurysms. *Neurology*. 2015;85(17):1452–8.
178. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, Lyrer PA, Ringleb PA, Artto V, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(4):1080–4.
179. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Goyal N, Uchino K, Chang J, et al. Safety of intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-year study and comprehensive meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(5):1281–7.

180. Debette S, Mazighi M, Bijlenga P, Pezzini A, Koga M, Bersano A, et al. ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection. *Eur Stroke J*. 2021;6(3):39–88.
181. Engelter ST, Dallongeville J, Kloss M, Metso TM, Leys D, Brandt T, et al. Thrombolysis in cervical artery dissection: data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1199–206.
182. Zinkstok SM, Vergouwen MDI, Engelter ST, Lyrer PA, Bonati LH, Arnold M, et al. Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. *Stroke*. 2011;42(9):2515–20.
183. Engelter ST, Rutgers MP, Hatz F, Georgiadis D, Fluri F, Sekoranza L, et al. Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke*. 2009;40(12):3772–6.
184. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Sharma VK, Goyal N, Krogias C, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: an international multicenter study and comprehensive meta-analysis of reported case series. *J Neurol*. 2015;262(9):2135–43.
185. Bernardo F, Nannoni S, Strambo D, Bartolini B, Michel P, Sirimarco G. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke due to intracranial artery dissection: a single-center case series and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(4):679–84.
186. Maciel R, Palma R, Sousa P, Ferreira F, Nzwalo H. Acute stroke with concomitant acute myocardial infarction: will you thrombolysed? *J Stroke*. 2015;17(1):84.
187. Marto JP, Kauppila LA, Jorge C, Calado S, Viana-Baptista M, Pinho-e-Melo T, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke after recent myocardial infarction: case series and systematic review. *Stroke*. 2019;50(10):2813–8.
188. Kremer C, Gdovinova Z, Bejot Y, Heldner MR, Zuurbier S, Walter S, et al. European Stroke Organisation guidelines on stroke in women: management of menopause, pregnancy and postpartum. *Eur Stroke J*. 2022;7(2).
189. Wein TH, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, Demchuk AM, Grotta JC. Safety of tissue plasminogen activator for acute stroke in menstruating women. *Stroke*. 2002;33(10):2506–8.
190. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Cox M, Schulte PJ, Smith EE, et al. Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):723.e1–723.e11.
191. Alamowitch S, Turc G, Palaiodimou L, Bivard A, Cameron A, De Marchis GM, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2023;8(1):8–54.
192. Haley EC, Thompson JLP, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010;41(4):707–11.
193. Li S, Pan Y, Wang Z, Liang Z, Chen H, Wang D, et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischaemic stroke (TRACE): a multicentre, randomised, open-label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study. *Stroke Vasc Neurol*. 2022;7(1):47–53.
194. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1099–107.
195. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):368–76.
196. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018;378(17):1573–82.
197. Bivard A, Zhao H, Churilov L, Campbell BCV, Coote S, Yassi N, et al. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(6):520–7.

198. Menon BK, Buck BH, Singh N, Deschaintre Y, Almekhlafi MA, Coutts SB, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10347):161–9.
199. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(10):781–8.
200. Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH, Idicula T, Hagberg G, Nordby LM, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(6):511–9.
201. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large vessel occlusion ischemic stroke: the EXTEND-IA TNK part 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(13):1257.
202. Warach SJ, Dula AN, Milling TJ, Miller S, Allen L, Zuck ND, et al. Prospective observational cohort study of tenecteplase versus alteplase in routine clinical practice. *Stroke*. 2022;53(12):3583–93.
203. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Christogiannis C, Faouzi B, Mavridis D, Dixit AK, et al. Intravenous thrombolysis with tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2022;92(3):349–57.
204. Psychogios K, Palaio dimou L, Katsanos AH, Magoufis G, Safouris A, Kargiotis O, et al. Real-world comparative safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286420986727.
205. Wang L, Dai YJ, Cui Y, Zhang H, Jiang CH, Duan YJ, et al. Intravenous tenecteplase for acute ischemic stroke within 4.5–24 hours of onset (ROSE-TNK): a phase 2, randomized, multicenter study. *J Stroke*. 2023;25(3):371–7.
206. Albers GW, Juma M, Purdon B, Zaidi SF, Streib C, Shuaib A, et al. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2024;390(8):701–11.
207. Xiong Y, Campbell BCV, Schwamm LH, Meng X, Jin A, Parsons MW, et al. Tenecteplase for ischemic stroke at 4.5 to 24 hours without thrombectomy. *N Engl J Med*. 2024;391(3):203–12.
208. Cheng X, Hong L, Lin L, Churilov L, Ling Y, Yang N, et al. Tenecteplase thrombolysis for stroke up to 24 hours after onset with perfusion imaging selection: the CHABLIS-T II randomized clinical trial. *Stroke*. 2025;56(2):344–54.
209. Wang Z, Li J, Wang X, Yuan B, Li J, Ma Q. Tenecteplase for acute ischemic stroke at 4.5 to 24 hours: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2026;57(1):50–62.
210. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. 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(9558):275–82.
211. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 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(10):3020–35.
212. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019;4(1):6–12.

213. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke*. 2016;11(1):134–47.
214. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893–903.
215. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39(4):1205–12.
216. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(11):1138–47.
217. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomized trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723–31.
218. Saver JL, Goyal M, Van Der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, Dippel DW, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1279.
219. Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW, Menon BK, Yassi N, Sharma G, et al. Penumbral imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2019;18(1):46–55.
220. Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, Demchuk AM, Martins SO, Mocco J, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2022;399(10321):249–58.
221. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Beppu M, Toyoda K, et al. Endovascular therapy for acute stroke with a large ischemic region. *N Engl J Med*. 2022;386(14):1303–13.
222. Huo X, Ma G, Tong X, Zhang X, Pan Y, Nguyen TN, et al. Trial of endovascular therapy for acute ischemic stroke with large infarct. *N Engl J Med*. 2023;388(14):1272–83.
223. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, Ortega-Gutierrez S, Kasner SE, Hussain MS, et al. Trial of endovascular thrombectomy for large ischemic strokes. *N Engl J Med*. 2023;388(14):1259–71.
224. Bendszus M, Fiehler J, Subtil F, Bonekamp S, Aamodt AH, Fuentes B, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke with established large infarct: multicentre, open-label, randomized trial. *Lancet*. 2023;402(10414):1753–63.
225. Santos MARD, Moro P, Souza ALB de, Nirta L, Mendes TP, Xavier L de L, et al. Endovascular thrombectomy for large-core stroke: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2025;83(5):1–12.
226. McCarthy C, Durieux V, Crockett M, Power S, O'Hare A, Boyle K, et al. Mechanical thrombectomy for patients with large core ischemic strokes—an international cost-effectiveness analysis. *Stroke Vasc Interv Neurol*. 2025;5(6):e001700.
227. Prabhakaran S, Gonzalez NR, Zachrisson KS, Adeoye O, Alexandrov AW, Ansari SA, et al. 2026 guideline for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2026;STR.0000000000000513.
228. Costalat V, Jovin TG, Albucher JF, Cognard C, Henon H, Nouri N, et al. Trial of thrombectomy for stroke with a large infarct of unrestricted size. *N Engl J Med*. 2024;390(18):1677–89.
229. Menon BK, Hill MD, Davalos A, Roos YBWEM, Campbell BCV, Dippel DWJ, et al. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(11):1065–9.
230. Psychogios M, Brehm A, Ribo M, Rizzo F, Strbian D, Rätty S, et al. Endovascular treatment for stroke due to occlusion of medium or distal vessels. *N Engl J Med*. 2025;392(14):1374–84.

231. Goyal M, Ospel JM, Ganesh A, Dowlathshahi D, Volders D, Möhlenbruch MA, et al. Endovascular treatment of stroke due to medium-vessel occlusion. *N Engl J Med*. 2025;392(14):1385–95.
232. Saver JL, Chapot R, Agid R, Hassan AE, Jadhav AP, Liebeskind DS, et al. Thrombectomy for distal, medium vessel occlusions: a consensus statement on present knowledge and promising directions. *Stroke*. 2020;51(9):2872–84.
233. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol*. 2009;8(8):724–30.
234. Strbian D, Tsvigoulis G, Ospel J, Rätty S, Cimflova P, Georgiopoulos G, et al. European Stroke Organisation and European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy guideline on acute management of basilar artery occlusion. *Eur Stroke J*. 2024;9(4):835–84.
235. Langezaal LCM, Van Der Hoeven EJ, Mont’Alverne FJA, De Carvalho JJF, Lima FO, Dippel DWJ, et al. Endovascular therapy for stroke due to basilar artery occlusion. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1910–20.
236. Liu X, Dai Q, Ye R, Zi W, Liu Y, Wang H, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):115–22.
237. Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, Sun J, Han H, Yuan G, et al. Trial of endovascular treatment of acute basilar artery occlusion. *N Engl J Med*. 2022;387(15):1361–72.
238. Tao C, Qureshi AI, Yin Y, Li J, Li R, Xu P, et al. Endovascular treatment versus best medical management in acute basilar artery occlusion strokes: results from the ATTENTION multicenter registry. *Circulation*. 2022;146(1):6–17.
239. Writing Group for the BASILAR Group, Zi W, Qiu Z, Wu D, Li F, Liu H, et al. Assessment of endovascular treatment for acute basilar artery occlusion via a nationwide prospective registry. *JAMA Neurol*. 2020;77(5):561–73.
240. Jovin TG, Li C, Wu L, Wu C, Chen J, Jiang C, et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar artery occlusion. *N Engl J Med*. 2022;387(15):1373–84.
241. Gruber K, Misselwitz B, Steinmetz H, Pfeilschifter W, Bohmann FO. Evaluation of endovascular treatment for acute basilar occlusion in a state-wide prospective stroke registry. *Front Neurol*. 2021;12:678505.
242. Abdalkader M, Finitis S, Li C, Hu W, Liu X, Ji X, et al. Endovascular versus medical management of acute basilar artery occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke*. 2023;25(1):81–91.
243. Yoshimoto T, Tanaka K, Yamagami H, Uchida K, Inoue M, Koge J, et al. Treatment outcomes by initial neurological deficits in acute stroke patients with basilar artery occlusion: the RESCUE Japan Registry 2. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(11):105256.
244. Ritvonon J, Sairanen T, Silvennoinen H, Virtanen P, Salonen O, Lindsberg PJ, et al. Comatose with basilar artery occlusion: still odds of favorable outcome with recanalization therapy. *Front Neurol*. 2021;12:665317.
245. Tei H, Uchiyama S, Usui T, Ohara K. Posterior circulation ASPECTS on diffusion-weighted MRI can be a powerful marker for predicting functional outcome. *J Neurol*. 2010;257(5):767–73.
246. Schaefer PW, Yoo AJ, Bell D, Barak ER, Romero JM, Nogueira RG, et al. CT angiography-source image hypoattenuation predicts clinical outcome in posterior circulation strokes treated with intra-arterial therapy. *Stroke*. 2008;39(11):3107–9.
247. Liu L, Wang M, Deng Y, Luo G, Sun X, Song L, et al. Novel diffusion-weighted imaging score showed good prognostic value for acute basilar artery occlusion following endovascular treatment: the pons-midbrain and thalamus score. *Stroke*. 2021;52(12):3989–97.
248. Cereda CW, Bianco G, Mlynash M, Yuen N, Qureshi AY, Hinduja A, et al. Perfusion imaging predicts favorable outcomes after basilar artery thrombectomy. *Ann Neurol*. 2022;91(1):23–32.

249. Song K, Li F, Shi M, Yue F, Li C, Qi S, et al. Basilar artery on computed tomography angiography score and clinical outcomes in acute basilar artery occlusion. *J Neurol*. 2022;269(7):3810–20.
250. Knapen RRMM, Bernsen MLE, Langezaal LCM, Olthuis SGH, Michel P, Hofmeijer J, et al. Aspiration versus stent retriever thrombectomy in basilar artery occlusion: results from the BASICS trial. *Stroke Vasc Interv Neurol*. 2023;3(4):e000768.
251. Gory B, Mazighi M, Blanc R, Labreuche J, Piotin M, Turjman F, et al. Mechanical thrombectomy in basilar artery occlusion: influence of reperfusion on clinical outcome and impact of the first-line strategy (ADAPT vs stent retriever). *J Neurosurg*. 2018;129(6):1482–91.
252. Abdelrady M, Ognard J, Cagnazzo F, Derraz I, Lefevre PH, Riquelme C, et al. Frontline thrombectomy strategy and outcome in acute basilar artery occlusion. *J Neurointerv Surg*. 2023;15(1):27–33.
253. Zhao W, Che R, Shang S, Wu C, Li C, Wu L, et al. Low-dose tirofiban improves functional outcome in acute ischemic stroke patients treated with endovascular thrombectomy. *Stroke*. 2017;48(12):3289–94.
254. Chen Q, Meng R, Wu D, Hu J, Tao Z, Xie D, et al. Association of intravenous tirofiban with functional outcomes in acute ischemic stroke patients with acute basilar artery occlusion receiving endovascular thrombectomy. *Cerebrovasc Dis*. 2023;52(4):451–9.
255. Ma G, Sun X, Cheng H, Burgin WS, Luo W, Jia W, et al. Combined approach of eptifibatide and thrombectomy in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion: a matched-control analysis. *Stroke*. 2022;53(5):1580–8.
256. Waqas M, Kuo CC, Dossani RH, Monteiro A, Baig AA, Alkhalidi M, et al. Mechanical thrombectomy versus intravenous thrombolysis for distal large-vessel occlusion: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurosurg Focus*. 2021;51(1):E5.
257. Zhu F, Hossu G, Soudant M, Richard S, Achit H, Beguinet M, et al. Effect of emergent carotid stenting during endovascular therapy for acute anterior circulation stroke patients with tandem occlusion: a multicenter randomized clinical trial (TITAN) protocol. *Int J Stroke*. 2021;16(3):342–8.
258. Mueller-Kronast NH, Zaidat OO, Froehler MT, Jahan R, Aziz-Sultan MA, Klucznik RP, et al. Systematic evaluation of patients treated with neurothrombectomy devices for acute ischemic stroke: primary results of the STRATIS registry. *Stroke*. 2017;48(10):2760–8.
259. Cavalcante F, Treurniet K, Kaesmacher J, Kappelhof M, Rohner R, Yang P, et al. Intravenous thrombolysis before endovascular treatment versus endovascular treatment alone for patients with large vessel occlusion and carotid tandem lesions: individual participant data meta-analysis of six randomized trials. *Lancet Neurol*. 2025;24(4):305–15.
260. Romoli M, Molina CA, Zapata-Arriaza E, Jaikumar V, Jesser J, Heldner MR, et al. Emergent carotid stenting for acute anterior circulation ischemic stroke with tandem lesions: the multicenter CERES-TANDEM study. *Neurology*. 2026;106(2):e214528.
261. Ezcurra-Díaz G, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Doncel-Moriano Cubero A, Flores-Pina B, Figueras-Aguirre GL, et al. Emergent carotid artery stenting in patients with acute ischemic stroke with tandem lesions: one-year follow-up results from the SECURIS study. *Neurology*. 2025;105(7):e214067.
262. Galecio-Castillo M, Farooqui M, Guerrero WR, Ribo M, Hassan AE, Jumaa MA, et al. Endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke with tandem lesions presenting with low Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(22):e035977.
263. Mocco J, Zaidat OO, Von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, et al. Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. *Stroke*. 2016;47(9):2331–8.
264. Li ZS, Zhou TF, Li Q, Guan M, Liu H, Zhu LF, et al. Endovascular management of intracranial atherosclerosis-related large vessel occlusion with a direct aspiration first-pass thrombectomy compared with Solumbra technique. *Front Neurol*. 2021;12:643633.

265. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, et al. 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(5):443.
266. Turk AS, Siddiqui AH, Mocco J. A comparison of direct aspiration versus stent retriever as a first approach (COMPASS): protocol. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(10):953–7.
267. Delgado Almandoz JE, Kayan Y, Young ML, Fease JL, Scholz JM, Milner AM, et al. Comparison of clinical outcomes in patients with acute ischemic strokes treated with mechanical thrombectomy using either Solumbra or ADAPT techniques. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(11):1123–8.
268. Gory B, Lapergue B, Blanc R, Labreuche J, Ben Machaa M, Duhamel A, et al. Contact aspiration versus stent retriever in patients with acute ischemic stroke with M2 occlusion in the ASTER randomized trial. *Stroke*. 2018;49(2):461–4.
269. Gao F, Tong X, Jia B, Wei M, Pan Y, Yang M, et al. Bailout intracranial angioplasty or stenting following thrombectomy for acute large vessel occlusion in China (ANGEL-REBOOT): a multi-centre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2024;23(8):797–806.
270. Al Kasab S, Almallouhi E, Jumaa M, Inoa V, Capasso F, Nahhas M, et al. Outcomes of adjunct emergent stenting versus mechanical thrombectomy alone: the RESCUE-ICAS registry. *Stroke*. 2025;56(2):390–400.
271. Ifergan H, Dargazanli C, Ben Hassen W, Hak JF, Gory B, Ognard J, et al. Rescue intracranial permanent stenting for refractory occlusion following thrombectomy: a propensity matched analysis. *J Neurointerv Surg*. 2024;16(2):115–23.
272. Renú A, Millán M, San Román L, Blasco J, Martí-Fàbregas J, Terceño M, et al. Effect of intra-arterial alteplase vs placebo following successful thrombectomy on functional outcomes in patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(9):826.
273. Liu C, Guo C, Li F, Yu N, Huang J, Peng Z, et al. Intra-arterial urokinase after endovascular reperfusion for acute ischemic stroke: the POST-UK randomized clinical trial. *JAMA*. 2025;333(7):589.
274. Hu W, Tao C, Wang L, Chen Z, Li D, Chen W, et al. Intra-arterial tenecteplase after successful endovascular recanalisation in patients with acute posterior circulation arterial occlusion (ATTENTION-IA): multicentre randomized controlled trial. *BMJ*. 2025:e080489.
275. Huang J, Yang J, Liu C, Li L, Yang D, Guo C, et al. Intra-arterial tenecteplase following endovascular reperfusion for large vessel occlusion acute ischemic stroke: the POST-TNK randomized clinical trial. *JAMA*. 2025;333(7):579.
276. RESCUE BT Trial Investigators, Shuai J, Gong Z, Huang L, Liu J, Tang K, et al. Effect of intravenous tirofiban vs placebo before endovascular thrombectomy on functional outcomes in large vessel occlusion stroke: the RESCUE BT randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(6):543.
277. Al-Salihi MM, Ayyad A, Al-Jebur MS, Al-Salihi Y, Saha R, Morsi RZ, et al. Safety and efficacy of tirofiban in the management of stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg*. 2023;232:107867.
278. Mazighi M, Richard S, Lapergue B, Sibon I, Gory B, Berge J, et al. Safety and efficacy of intensive blood pressure lowering after successful endovascular therapy in acute ischaemic stroke (BP-TARGET): a multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(4):265–74.
279. Jadhav AP, Molyneaux BJ, Hill MD, Jovin TG. Care of the post-thrombectomy patient. *Stroke*. 2018;49(11):2801–7.
280. Leslie-Mazwi TM. Neurocritical care for patients with ischemic stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2024;30(3):611–40.
281. Pilgram-Pastor SM, Piechowiak EI, Dobrocky T, Kaesmacher J, Den Hollander J, Gralla J, et al. Stroke thrombectomy complication management. *J Neurointerv Surg*. 2021;13(10):912–7.

282. Brinjikji W, Demchuk AM, Murad MH, Rabinstein AA, McDonald RJ, McDonald JS, et al. Neurons over nephrons: systematic review and meta-analysis of contrast-induced nephropathy in patients with acute stroke. *Stroke*. 2017;48(7):1862–8.
283. 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(10):996–1002.
284. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9066):1641–9.
285. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.
286. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9065):1569–81.
287. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;375(1):35–43.
288. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11–9.
289. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3):215–25.
290. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020;383(3):207–17.
291. Chen HS, Cui Y, Wang XH, Ma YT, Han J, Duan YJ, et al. Clopidogrel plus aspirin vs aspirin alone in patients with acute mild to moderate stroke: the ATAMIS randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2024;81(5):450.
292. Liu Y, Zhao J, Gao Y, Chen W, Johnston SC, Bath PM, et al. Clopidogrel and aspirin initiated between 24 to 72 hours for mild ischemic stroke: a subgroup analysis of the INSPIRES randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(9):e2431938.
293. Whiteley WN, Adams HP, Bath PM, Berge E, Sandset PM, Dennis M, et al. 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(6):539–45.
294. Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
295. Wang Q, Chen C, Chen XY, Han JH, Soo Y, Leung TW, et al. Low-molecular-weight heparin and early neurologic deterioration in acute stroke caused by large artery occlusive disease. *Arch Neurol*. 2012;69(11):1454.
296. Fischer U, Koga M, Strbian D, Branca M, Abend S, Trelle S, et al. Early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2023;388(26):2411–21.
297. Werring DJ, Dehbi HM, Ahmed N, Arram L, Best JG, Balogun M, et al. Optimal timing of anticoagulation after acute ischaemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): a multicentre, blinded-endpoint, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2024;404(10464):1731–41.
298. Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, Wester P, Bertilsson M, Norrving B, et al. Early versus delayed non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (TIMING): a registry-based randomized controlled noninferiority study. *Circulation*. 2022;146(14):1056–66.
299. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L, Hussain D, Kalashyan H, Buck B, et al. Early rivaroxaban use after cardioembolic stroke may not result in hemorrhagic transformation: a prospective magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2016;47(7):1917–9.
300. Kim JT, Heo SH, Park MS, Chang J, Choi KH, Cho KH. Use of antithrombotics after hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2014;9(2):e89798.

301. Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8).
302. Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, Martin RH, Moy CS, Barsan WG, et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(11):1049–58.
303. Guluma KZ, Liebeskind DS, Raman R, Rapp KS, Ernstrom KB, Alexandrov AV, et al. Feasibility and safety of using external counterpulsation to augment cerebral blood flow in acute ischemic stroke—the Counterpulsation to Upgrade Forward Flow in Stroke (CUFFS) trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(11):2596–604.
304. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, Stratton SJ, Pratt FD, Hamilton S, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(6):528–36.
305. Roffe C, Nevatte T, Sim J, Bishop J, Ives N, Ferdinand P, et al. 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(12):1125.
306. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U, Gasecki D, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):XLVIII–LXXXIX.
307. Ankolekar S, Fuller M, Cross I, Renton C, Cox P, Sprigg N, et al. Feasibility of an ambulance-based stroke trial, and safety of glyceryl trinitrate in ultra-acute stroke: the Rapid Intervention With Glyceryl Trinitrate in Hypertensive Stroke Trial (RIGHT). *Stroke*. 2013;44(11):3120–8.
308. Bath PM, Scutt P, Anderson CS, Appleton JP, Berge E, Cala L, et al. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10175):1009–20.
309. Shaw L, Price C, McLure S, Howel D, McColl E, Younger P, et al. Paramedic initiated lisinopril for acute stroke treatment (PIL-FAST): results from the pilot randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2014;31(12):994–9.
310. Li G, Lin Y, Yang J, Anderson CS, Chen C, Liu F, et al. Intensive ambulance-delivered blood-pressure reduction in hyperacute stroke. *N Engl J Med*. 2024;390(20):1862–72.
311. He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen CS, et al. 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(5):479.
312. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Kõrv J, Lüders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011;377(9767):741–50.
313. Bang OY, Chung JW, Kim SK, Kim SJ, Lee MJ, Hwang J, et al. Therapeutic-induced hypertension in patients with noncardioembolic acute stroke. *Neurology*. 2019;93(21).
314. Nasi LA, Martins SCO, Gus M, Weiss G, De Almeida AG, Brondani R, et al. Early manipulation of arterial blood pressure in acute ischemic stroke (MAPAS): results of a randomized controlled trial. *Neurocrit Care*. 2019;30(2):372–9.
315. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, et al. 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(8):767–75.
316. 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(9968):617–28.
317. Ntaios G, Dziedzic T, Michel P, Papavasileiou V, Petersson J, Staykov D, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015;10(6):941–9.

318. Geurts M, Petersson J, Brizzi M, Olsson-Hau S, Luijckx GJ, Algra A, et al. COOLIST (Cooling for Ischemic Stroke Trial): a multicenter, open, randomized, phase II clinical trial. *Stroke*. 2017;48(1):219–21.
319. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, Rapp K, Ernstrom K, Rzesiewicz T, et al. Results of the ICTuS 2 trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke*. 2016;47(12):2888–95.
320. Fuentes B, Ntaios G, Putaala J, Thomas B, Turc G, Díez-Tejedor E, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on glycaemia management in acute stroke. *Eur Stroke J*. 2018;3(1):5–21.
321. Green DM, O’Phelan KH, Bassin SL, Chang CWJ, Stern TS, Asai SM. Intensive versus conventional insulin therapy in critically ill neurologic patients. *Neurocrit Care*. 2010;13(3):299–306.
322. McCormick M, Hadley D, McLean JR, Macfarlane JA, Condon B, Muir KW. Randomized controlled trial of insulin for acute poststroke hyperglycemia. *Ann Neurol*. 2010;67(5):570–8.
323. Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J, Vivancos J, et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLIAS study. *Stroke*. 2009;40(2):562–8.
324. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, et al. 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. *Stroke*. 2018;49(3).
325. Miles A. Cough reflex testing in dysphagia following stroke: a randomized controlled trial. *J Clin Med Res*. 2013.
326. Middleton S, McElduff P, Ward J, Grimshaw JM, Dale S, D’Este C, et al. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomized controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9804):1699–706.
327. Joundi RA, Martino R, Saposnik G, Giannakeas V, Fang J, Kapral MK. Predictors and outcomes of dysphagia screening after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(4):900–6.
328. Brady MC, Furlanetto D, Hunter R, Lewis SC, Milne V. Staff-led interventions for improving oral hygiene in patients following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
329. Van der Worp HB, Hofmeijer J, Jüttler E, Lal A, Michel P, Santalucia P, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on the management of space-occupying brain infarction. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):XC–CX.
330. Hacke W. “Malignant” middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996;53(4):309–15.
331. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, et al. Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (DESTINY): a randomized controlled trial. *Stroke*. 2007;38(9):2518–25.
332. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, Van Gijn J, Van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (HAMLET): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):326–33.
333. Schwab S, Aschoff A, Spranger M, Albert F, Hacke W. The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology*. 1996;47(2):393–8.
334. Schwab S, Spranger M, Schwarz S, Hacke W. Barbiturate coma in severe hemispheric stroke: useful or obsolete? *Neurology*. 1997;48(6):1608–13.
335. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke*. 1998;29(8):1550–5.
336. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg*. 1991;75(5):731–9.
337. Sandercock PA, Soane T. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(9):CD000064.

338. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD000196.
339. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 1998;29(12):2461–6.
340. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL trial). *Stroke*. 2007;38(9):2506–17.
341. Reinink H, Jüttler E, Hacke W, Hofmeijer J, Vicaut E, Vahedi K, et al. Surgical decompression for space-occupying hemispheric infarction: a systematic review and individual patient meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2021;78(2):208-16.
342. Jüttler E, Bösel J, Amiri H, Schiller P, Limprecht R, Hacke W, et al. DESTINY II: decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery II. *Int J Stroke*. 2011;6(1):79–86.
343. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P, European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2016;1(1):6–19.
344. CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9679):1958–65.
345. CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9891):516–24.
346. Turpie AGG, Hirsh J, Jay R, Andrew M, Hull R, Levine M, et al. Double-blind randomised trial of ORG 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet*. 1987;329(8532):523–6.
347. McCarthy ST, Robertson D, Turner JJ, Hawkey CJ, Macey DJ. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet*. 1977;310(8042):800–1.
348. Bath PMW, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2000;31(7):1770–8.
349. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL study): an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007;369(9570):1347–55.
350. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, Kälviäinen R, Rocamora R, Christensen H, et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J*. 2017;2(2):103–15.
351. 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(2):198–206.
352. Kang HJ, Stewart R, Kim JM, Jang JE, Kim SY, Bae KY, et al. Comparative validity of depression assessment scales for screening poststroke depression. *J Affect Disord*. 2013;147(1–3):186–91.
353. Towfighi A, Ovbiagele B, El Husseini N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, et al. Poststroke depression: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2).
354. Williams LS, Kroenke K, Bakas T, Plue LD, Brizendine E, Tu W, et al. Care management of post-stroke depression: a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2007;38(3):998–1003.
355. Dennis M, Lewis S, Cranswick G, Forbes J. FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. *Health Technol Assess*. 2006;10(2).

356. 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).
357. Westendorp WF, Vermeij JD, Zock E, Hooijenga IJ, Kruij ND, Bosboom HJLW, et al. The preventive antibiotics in stroke study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1519–26.
358. Kalra L, Irshad S, Hodsoll J, Simpson M, Gulliford M, Smithard D, et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1835–44.
359. Vermeij JD, Westendorp WF, Dippel DW, Van De Beek D, Nederkoorn PJ. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD008530.
360. Holloway RG, Arnold RM, Creutzfeldt CJ, Lewis EF, Lutz BJ, McCann RM, et al. Palliative and end-of-life care in stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(6):1887–916.
361. Barlinn K, Zivanovic Z, Zhao L, Kesani M, Balucani C, Tsivgoulis G, et al. Intracranial vessel localization with power motion Doppler (PMD-TCD) compared with CT angiography in patients with acute ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2013;8(6):398–402.
362. De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, Howard VJ, Jovin T, Mazya MV, et al. Summary of evidence on early carotid intervention for recently symptomatic stenosis based on meta-analysis of current risks. *Stroke*. 2015;46(12):3423–36.
363. Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, De Borst GJ, Bulbulia R, Halliday A, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):I–XLVII.
364. Kallmünzer B, Breuer L, Kahl N, Bobinger T, Raaz-Schrauder D, Huttner HB, et al. Serious cardiac arrhythmias after stroke: incidence, time course, and predictors—a systematic, prospective analysis. *Stroke*. 2012;43(11):2892–7.
365. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478–86.
366. Rubiera M, Aires A, Antonenko K, Lémeret S, Nolte CH, Putaala J, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on screening for subclinical atrial fibrillation after stroke or transient ischaemic attack of undetermined origin. *Eur Stroke J*. 2022;7(3).
367. Holmes M, Rathbone J, Littlewood C, Rawdin A, Stevenson M, Stevens J, et al. Routine echocardiography in the management of stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014;18(16).
368. Caso V, Turc G, Abdul-Rahim AH, Castro P, Hussain S, Lal A, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on the diagnosis and management of patent foramen ovale after stroke. *Eur Stroke J*. 2024;9(4):800–34.
369. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, et al. 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(8):2175–82.
370. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314–414.
371. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Kõrv J, Lal A, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*. 2019;4(3):198–223.

372. Coelho A, Peixoto J, Mansilha A, Naylor AR, De Borst GJ, et al. Editor's Choice – Timing of carotid intervention in symptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(1):3–23.
373. Loftus IM, Paraskevas KI, Johal A, Waton S, Heikkila K, Naylor AR, et al. Editor's Choice – Delays to surgery and procedural risks following carotid endarterectomy in the UK National Vascular Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(4):438–43.
374. Strömberg S, Gelin J, Österberg T, Bergström GML, Karlström L, Österberg K, et al. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke.* 2012;43(5):1331–5.
375. Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, De Marchis GM, Dichgans M, Hagberg G, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J.* 2022;7(3):I-II.
376. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016;47(6): e98-e169.
377. AVERT Trial Collaboration. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9988):46–55.
378. Kwakkel G, Stinear C, Essers B, Munoz-Novoa M, Branscheidt M, Cabanas-Valdés R, et al. Motor rehabilitation after stroke: European Stroke Organisation (ESO) consensus-based definition and guiding framework. *Eur Stroke J.* 2023;8(4):880–94.
379. Sommerfeld DK, Eek EUB, Svensson AK, Holmqvist LW, Von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke.* 2004;35(1):134–9.
380. Hotter B, Padberg I, Liebenau A, Knispel P, Heel S, Steube D, et al. Identifying unmet needs in long-term stroke care using in-depth assessment and the Post-Stroke Checklist – The Managing Aftercare for Stroke (MAS-I) study. *Eur Stroke J.* 2018;3(3):237–45.
381. Francisco GE, McGuire JR. Poststroke spasticity management. *Stroke.* 2012;43(11):3132–6.
382. Rosales RL, Efendy F, Teleg ES, Delos Santos MM, Rosales MC, Ostrea M, et al. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: a meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2016;371:6–14.
383. Biering-Sørensen B, Stevenson V, Bensmail D, Grabljevec K, Moreno M, Pucks-Faes E, et al. European expert consensus on improving patient selection for the management of disabling spasticity with intrathecal baclofen and/or botulinum toxin type A. *J Rehabil Med.* 2022;54:jrm00241.
384. Agrawal N, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates. *Stroke.* 2009;40(11):3415–21.
385. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology.* 2003;61(2):189–94.
386. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, McShane T, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):35–43.
387. Mackay MT, Churilov L, Donnan GA, Babl FE, Monagle P. Performance of bedside stroke recognition tools in discriminating childhood stroke from mimics. *Neurology.* 2016;86(23):2154–61.
388. Neville K, Lo W. Sensitivity and specificity of an adult stroke screening tool in childhood ischemic stroke. *Pediatr Neurol.* 2016;58:53–6.
389. Ichord RN, Bastian R, Abraham L, Askalan R, Benedict S, Bernard TJ, et al. Interrater reliability of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS) in a multicenter study. *Stroke.* 2011;42(3):613–7.
390. Turón-Viñas E, Boronat S, Gich I, González Álvarez V, García-Puig M, Camós Carreras M, et al. Design and interrater reliability of the pediatric version of the RACE scale: PedRACE. *Stroke.* 2024;55(9):2240–6.

391. Catenaccio E, Riggs BJ, Sun LR, Urrutia VC, Johnson B, Torriente AG, et al. Performance of a pediatric stroke alert team within a comprehensive stroke center. *J Child Neurol.* 2020;35(9):571–7.
392. Tabone L, Mediamolle N, Bellesme C, Lesage F, Grevent D, Ozanne A, et al. Regional pediatric acute stroke protocol: initial experience during 3 years and 13 recanalization treatments in children. *Stroke.* 2017;48(8):2278–81.
393. Daverio M, Bressan S, Gregori D, Babl FE, Mackay MT. Patient and process factors associated with type of first neuroimaging and delayed diagnosis in childhood arterial ischemic stroke. *Acad Emerg Med.* 2016;23(9):1040–7.
394. Martin C, von Elm E, Boltshauser E. Delayed diagnosis of acute ischemic stroke in children – a registry-based study in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13281.
395. Strauss KJ. Developing patient-specific dose protocols for a CT scanner and exam using diagnostic reference levels. *Pediatr Radiol.* 2014;44(Suppl 3):479–88.
396. Sporns PB, Fullerton HJ, Lee S, Kim H, Lo WD, Mackay MT, et al. Childhood stroke. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):12.
397. Beslow LA, Vossough A, Ichord RN, Slavova N, Yau MLY, Gajera J, et al. Association of pediatric ASPECTS and NIH Stroke Scale, hemorrhagic transformation, and 12-month outcome in children with acute ischemic stroke. *Neurology.* 2021;97(12):e1202-e1209.
398. Bigi S, Dulcey A, Gralla J, Bernasconi C, Melliger A, Datta AN, et al. Feasibility, safety, and outcome of recanalization treatment in childhood stroke. *Ann Neurol.* 2018;83(6):1125–32.
399. Amlie-Lefond C, Shaw DWW, Cooper A, Wainwright MS, Kirton A, Felling RJ, et al. Risk of intracranial hemorrhage following intravenous tPA for acute stroke is low in children. *Stroke.* 2020;51(2):542–8.
400. Sun LR, Lee S, Lee-Eng J, Barry M, Galardi MM, Harrar D, et al. Tenecteplase for the treatment of pediatric arterial ischemic stroke: a safety surveillance report. *Neurology.* 2025;104(3):e210310.
401. Sporns PB, Bhatia K, Abruzzo T, Pabst L, Fraser S, Chung MG, et al. Endovascular thrombectomy for childhood stroke (Save ChildS Pro): an international, multicentre, prospective registry study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2024;8(12):882–90.
402. He L, Ladner TR, Pruthi S, Day MA, Desai AA, Jordan LC, et al. Rule of 5: angiographic diameters of cervicocerebral arteries in children and compatibility with adult neurointerventional devices. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(10):1067–71.
403. Bhatia KD, Chowdhury S, Andrews I, Goetti R, Webster R, Troedson C, et al. Association between thrombectomy and functional outcomes in pediatric patients with acute ischemic stroke from large vessel occlusion. *JAMA Neurol.* 2023;80(9):910.
404. Lee S, Mlynash M, Christensen S, Jiang B, Wintermark M, Sträter R, et al. Hyperacute perfusion imaging before pediatric thrombectomy: analysis of the Save ChildS study. *Neurology.* 2023;100(11):e1148-e1158.
405. Sporns PB, Sträter R, Minnerup J, Wiendl H, Hanning U, Chapot R, et al. Feasibility, safety, and outcome of endovascular recanalization in childhood stroke: the Save ChildS study. *JAMA Neurol.* 2020;77(1):25.