



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLINIČKA MEDICINA

**INTRAVENSKA TROMBOLITIČKA TERAPIJA U LEČENJU
AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA:
PREDIKTORI POVOLJNOG NEUROLOŠKOG ISHODA**
DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:
Prof. dr Mirjana Jovičević

Kandidat:
Sonja Rajić

Novi Sad, 2019. godina

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Sonja Rajić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Mirjana Jovičević, redovni profesor
Naslov rada: NR	Intravenska trombolitička terapija u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara: prediktori povoljnog neurološkog ishoda
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2019.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Fizički opis rada: FO	7 poglavlja / 122 stranice / 45 tabela / 15 grafikona / 7 slika / 285 referenci / 6 priloga
Naučna oblast: NO	Medicina

Naučna disciplina: ND	Neurologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	moždana ishemija; moždani udar; trombolitička terapija; tkivni aktivator plazminogena; fibrinolitici; ishod terapije; vreme do terapije; prognoza
UDK	616.831-005.4-085-037
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Akutni ishemijski moždani udar predstavlja jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svetu. Kada dođe do prekida cirkulacije u nekoj od glavnih arterija mozga, moždano tkivo propada velikom brzinom, te je glavni cilj terapije ponovno uspostavljanje krvotoka u ishemijom zahvaćenom tkivu. Intravenska trombolitička terapija uz pomoć tkivnog aktivatora plazminogena je dokazano efikasna i bezbedna, ukoliko se primeni u okviru 4.5 časa od nastanka simptoma i danas predstavlja standardnu terapiju ishemijskog moždanog udara. Postojanje brojnih kontraindikacija za primenu ove terapije je vremenom modifikovano. Pokazano je da mnogi faktori utiču na ishod bolesnika nakon primene intravenske trombolize, a najznačajniji su godine života i težina moždanog udara. Pored njih, čitav niz kliničkih, laboratorijskih i radioloških faktora utiče na krajnji funkcionalni ishod bolesnika. Iako angiografska procena postojanja okluzije arterijskog krvnog suda nije neophoda, utvrđivanje rekanalizacionog statusa u velikoj meri doprinosi evaluaciji efikasnosti ove terapije, kao i uticaju ponovnog uspostavljanja cirkulacije na neurološki ishod. Sagledavanje činilaca koji imaju uticaj na ishod nakon primene trombolitičke terapije, daje nam uvidu u prognozu bolesnika. Za brzu, jednostavnu i objektivnu procenu ishoda, u upotrebi su različiti scoring sistemi, najčešće dostupni u svakodnevnom kliničkom radu.</p> <p>Cilj: Utvrditi prediktore ranog neurološkog poboljšanja nakon 24 sata i povoljnog neurološkog ishoda nakon 3 meseca, kod pacijenata sa AIMU lečenih intravenskom trombolitičkom terapijom. Utvrditi uticaj rekanalizacije prethodno okludiranog</p>

krvnog suda na klinički ishod i testirati DRAGON skor u predikciji ishoda.

Metode: Istraživanje najvećim delom predstavlja retrospektivnu analizu podataka pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom lečenih intravenskom trombolitičkom terapijom u Kliničkom centru Vojvodine, u desetogodišnjem periodu. Ispitanicima je intravenski aplikovana alteplaza u okviru prva 4.5 časa od nastanka simptoma možanog udara, prema važećem protokolu. Iz istorija bolesti pacijenata korišteni su relevantni podaci iz anamneze, kao i podaci koji su se odnosili na neurološki i somatski nalaz, zatim laboratorijski parametri i dostupni nalazi neuroimidžinga. Rano neurološko poboljšanje definisano je kao pad NIHSS skora za 40% nakon 24 sata, u odnosu na inicijalnu vrednost. Povoljan neurološki ishod je definisan kao funkcionalna nezavisnost nakon tri meseca (modifikovani Rankinov skor 0-2). Analiza procene uticaja različitih faktora na rano neurološko poboljšanje, uključila je podatke 397 bolesnika, dok je analiza na povoljan neurološki ishod nakon 3 meseca sprovedena je na 379 bolesnika. Za ocenu uticaja faktora na razvoj povoljnog neurološkog ishoda sprovedena je multivarijantna regresiona analiza metodom binarne logističke regresije.

Rezultati: Rano neurološko poboljšanje postignuto je kod 36.5% bolesnika. Kao nezavisni prediktori ranog neurološkog poboljšanja izdvojili su se mlađa životna dob, blaži moždani udar i niži ASPECT skor na inicijalnom CT pregledu mozga. Povoljan neurološki ishod je postignut u 54.9% slučajeva. Nezavisni prediktori povojnog tromesečnog ishoda bili su: niže vrednosti NIHSS skora nakon 24 časa, niže vrednosti prijemne glikemije, mlađi uzrast i kraće trajanje hospitalizacije. Ukupno 87 bolesnika je imalo dostupne podatke o rekanalizacionom statusu, gde je uspešna rekanalizacija zabeležena kod njih 46 (53%). Dobar prognostički znak u smislu postizanja rekanalizacije predstavljaju niži NIHSS skor nakon 2 časa i niže vrednosti triglicerida. DRAGON skor pokazao je visoko statistički značajnu pozitivnu korelaciju srednjeg do visokog intenziteta sa modifikovanim Rankinovim skorom nakon 3 meseca. Vrednosti DRAGON skora manje

	<p>od 5 predviđaju povoljan ishod (senzitivnost 82%, specifičnost 72%).</p> <p>Zaključak: Utvrđeno je da više od polovine pacijenata sa AIMU, lečenih intravenskom trombolitičkom terapijom, postigne funkcionalnu nezavisnost, tri meseca nakon moždanog udara. Blaži moždani udar, mlađi uzrast i viši ASPECT skor nezavisni su prediktori ranog neurološkog poboljšanja. Veliki broj faktora utiče na tromesečni funkcionalni ishod, a najveći doprinos povoljnom neurološkom ishodu dali su niži NIHSS skor nakon 24 sata, niža prijemna glikemija i mlađi uzrast. Vreme nije imalo prediktivni značaj kod pacijenata koji su lečeni prema protokolu, u okviru 4.5 sata od nastanka simptoma. Uspešna rekanalizacija prethodno okludiranog krvnog suda postignuta je u preko polovine slučajeva i snažno je povezana sa povoljnim funkcionalnim ishodom. DRAGON skor je primenljiv u predikciji ishoda na našoj populaciji. Pacijenti sa nižim vrednostima DRAGON skora imaju veću šansu za povoljan neurološki ishod, u odnosu na one sa višim vrednostima.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	25.10.2018.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

**UNIVERSITY OF MEDICINE
FACULTY OF MEDICINE**

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Sonja Rajić
Mentor: MN	Mirjana Jovičević, MD, PhD, Professor of Neurology
Title: TI	Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: predictors of favorable neurological outcome
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Province of Vojvodina
Publication year: PY	2019.
Publisher: PU	Author`s reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Physical description: PD	7 chapters / 122 pages/ 45 tables / 15 graphs / 7 images / 285 references / 6 attachments
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Neurology

Subject, Key words SKW	Brain Ischemia; Stroke; Thrombolytic Therapy; Tissue Plasminogen Activator; Fibrinolytic Agents; Treatment Outcome; Time-to-Treatment; Prognosis
UC	616.831-005.4-085-037
Holding data: HD	Library of the Faculty of Medicine, University of Novi Sad Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Introduction: Acute ischemic stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. A cutoff of circulation in one of the main brain arteries, abruptly leads to brain tissue destruction, so the main goal of the therapy is restitution of the blood flow in the ischemic zone. Intravenous thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator is proven efficient and safe if applied 4.5 hours from symptom onset, and today it represents standard therapy of ischemic stroke. Numerous contraindications to this treatment have been modified over time. Multiple factors affect the patient outcome after intravenous thrombolysis, age and stroke severity being the most important. In addition, a range of clinical, laboratory and radiological factors influence the ultimate functional outcome of patients. Although angiographic assessment of artery occlusion is not mandatory, determining recanalization status greatly contributes to the evaluation of therapy effectiveness as well as the impact of re-opening of blood vessel to the neurological outcome. Determining factors that impact outcome after thrombolysis can give us insight into the patient prognosis. For fast, simple and objective estimation of outcome, different prognostic score systems are put to use, usually available in everyday clinical practice.</p> <p>Objective: Determining predictors of early neurological improvement after 24 hours and favorable neurological outcome after 3 months, in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolytic therapy. Determining the impact of recanalization of previously occluded blood vessel on clinical outcome and testing DRAGON score in the prediction of outcome.</p> <p>Methods: The study mainly represents retrospective analysis of data from patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolytic therapy</p>

in Clinical Centre of Vojvodina, in a ten-year period. All patients were given intravenous alteplase within the 4.5 hours from the symptom onset, in accordance with the protocol. Relevant data from medical history of patients were obtained, including anamnesis, neurological and somatic status, laboratory tests and available neuroimaging findings. Early neurological improvement was defined as improvement by 40% from baseline NIHSS score, after 24 hours. Favorable neurological outcome was defined as functional independence after 3 months (modified Rankin score 0-2). Analysis of the impact of different factors on early neurological improvement included data from 397 patients, whereas analysis on favorable neurological outcome after 3 months included data from 379 patients. To evaluate the influence of factors on the development of favorable neurological outcome, multivariate regression analysis was performed using the binary logistic regression model.

Results: Early neurological improvement was achieved in 36.5% of patients. Independent predictors of early neurological improvement were younger age, milder stroke and lower ASPECT score on baseline CT. Favorable neurological outcome was achieved in 54.9% of the cases. Independent predictors of favorable three-month outcome were: lower NIHSS score after 24 hours, lower admission glycemia, younger age and shorter duration of hospitalization. A total of 87 patients underwent recanalization status assessment with successful recanalization being recorded in 46 patients (53%). Good prognostic signs in terms of recanalization were lower NIHSS score after 2 hours and lower levels of triglycerides. DRAGON score showed highly statistically significant positive correlation of medium to high intensity with a modified Rankin score after 3 months. DRAGON score of less than 5 predicts favorable outcome (sensitivity 82%, specificity 72%).

Conclusion: We found that more than a half of patients with acute ischemic stroke, treated with intravenous thrombolysis, reach functional independence 3 months after stroke. Milder stroke, younger age and higher ASPECT score are independent predictors of early neurological improvement. Numerous factors affect three-month functional outcome, with lower NIHSS score after 24 hours, lower admission glycemia and younger age

	contributing the most to favorable neurological outcome. Time did not have predictive value in patients treated according to protocol, within 4.5 hours from symptom onset. Successful recanalization of previously occluded blood vessel has been achieved in over half of cases and is strongly associated with favorable functional outcome. The DRAGON score is applicable in predicting outcome in our population. Patients with lower DRAGON scores are more likely to have favorable neurological outcome than those with higher values.
Accepted on Senate on: AS	25.10.2018.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

Zahvalnica

Mojoj mentorki, prof. dr Mirjani Jovičević, sa kojom uspešno sarađujem od početka svojih volonterskih dana, dugujem zahvalnost na iskrenoj podršci i uloženom vremenu u naš zajednički rad.

Veliku pomoć sam imala od doc. dr Željka Živanovića, još od prvog momenta kada se rodila ideja o ovoj temi. Hvala na prijateljskim savetima i ohrabrivaju.

Hvala prim. dr Slobodanu Gvozdenuviću koji me je uveo u intrigantni svet urgentne neurologije.

Doc. dr Dajani Lendak se zahvaljujem na statističkoj obradi podataka i lepoj saradnji, a dr Dmitru Vlahoviću i asist. dr Aleksandru Spasiću na tehničkoj podršci. Hvala svim kolegama i prijateljima, koji su mi korisnim savetima i informacijama olakšali izvođenje ovog zadatka.

Članovima komisije se zahvaljujem na sugestijama i uspešnoj saradnji.

*Majci, **Liji** dugujem ogromnu zahvalnost na podršci koju mi je pružala tokom celokupnog školovanja, na njenoj veri i iskrenom radovanju svim mojim uspesima. Jednaku zahvalnost osećam i prema ocu, koji više nije sa nama, a danas bi bio ponosan.*

*Suprugu **Žarku** HVALA na bezrezervnoj podršci, razumevanju i ljubavi koje mi svakodnevno pruža. Motiv i snagu za sve što činim dobijam od svojih ćerki, **Teodore** i **Katarine**.*

SADRŽAJ

1	UVOD.....	1
1.1	Definicija i epidemiologija moždanog udara.....	1
1.2	Faktori rizika za ishemijski moždani udar.....	3
1.3	Patofiziologija akutnog ishemijskog moždanog udara.....	5
1.4	Klinička prezentacija, težina i klasifikacije akutnog ishemijskog moždanog udara.....	7
1.5	Dijagnostički postupak.....	9
1.6	Lečenje u akutnoj fazi.....	10
1.6.1	Intravenska trombolitička terapija.....	10
1.6.1.1	Mehanizam fibrinolize.....	10
1.6.1.2	Razvoj i karakteristike trombolitičkih agenasa.....	12
1.6.1.3	Bezbednost i efikasnost rekombinovanog tkivnog aktivatora plazminogena.....	14
1.6.1.4	Inkluzioni i ekskluzioni kriterijumi.....	16
1.6.1.5	Komplikacije intravenske trombolitičke terapije.....	19
1.6.1.5.1	Simptomatska i asimptomatska intrakranijalna hemoragija.....	19
1.6.1.5.2	Orolingvalni angioedem.....	21
1.6.2	Endovaskularne procedure.....	22
1.6.2.1	Intra-arterijska trombolitička terapija.....	22
1.6.2.2	Mehanička trombektomija.....	23
1.7	Ishod nakon akutnog ishemijskog moždanog udara.....	25
1.7.1	Merenje funkcionalnog ishoda.....	27
1.7.2	Prediktori ishoda.....	28
1.7.2.1	Demografski i klinički prediktori ishoda.....	28
1.7.2.2	Neuroimidžing prediktori ishoda.....	30
1.7.3	Značaj rekanalizacije prethodno okludiranog krvnog suda.....	32
1.7.4	Uloga scoring sistema u predikciji ishoda.....	35
2	CILJEVI I HIPOTEZE.....	38
3	MATERIJAL I METODE.....	39
3.1	Mesto istraživanja, tip studije i konstrukcija uzorka.....	39
3.2	Definisanje ishoda.....	41

3.3	Statističke metode	41
4	REZULTATI	44
4.1	Karakteristike ispitanika.....	44
4.2	Predikcija ranog neurološkog poboljšanja.....	49
4.3	Predikcija povoljnog neurološkog ishoda.....	54
4.4	Uticaj rekanalizacije prethodno okludiranog krvnog suda na ishod.....	66
4.5	Uloga DRAGON skora u predikciji ishoda	74
5	DISKUSIJA	76
6	ZAKLJUČCI	92
7	LITERATURA	93

1 UVOD

Moždani udar predstavlja jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svetu (1,2). Čest je uzrok vaskularnog kognitivnog oštećenja, a nakon Alchajmerove bolesti, drugi je po učestalosti uzrok demencije (3). Najčešći je uzrok epilepsije kod starih osoba, a čest je uzrok i depresije (2,4). Iako se moždani udar tradicionalno smatra oboljenjem osoba starije živote dobi, globalni epidemiološki podaci ukazuju da se stopa ovog oboljenja povećava i kod mlađih i osoba srednje životne dobi, verovatno zahvaljujući većoj učestalosti metaboličkih faktora rizika u ovoj starosnoj kategoriji, poput šećerne bolesti i gojaznosti (5).

U poslednjih dvadeset godina ostvaren je ogroman napredak u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara. Razvijene su i stavljene u kliničku upotrebu reperfuzione strategije, poput sistemske trombolize i endovaskularnih procedura, koje smanjuju mortalitet i poboljšavaju ishod kod pacijenta sa ishemijskim moždanim udarom sa posledičnim uticajem i na socioekonomske aspekte ove bolesti.

1.1 Definicija i epidemiologija moždanog udara

Prema aktuelnom nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse, akutni moždani udar se definiše kao fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije, koji nastaje naglo kao posledica poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi ne može da zadovolji metaboličke potrebe moždanog tkiva za kiseonikom i glukozom (6). Akutni moždani udar se može podeliti u dve velike grupe: akutni ishemijski moždani udar (AIMU) koji nastaje kao posledica okluzije krvnog suda i javlja se u oko 80% slučajeva i akutni hemoragijski moždani udar, koji podrazumeva intracerebralnu hemoragiju (eng. *intracerebral hemorrhage* – *ICH*) i subarahnoidalnu hemoragiju (eng. *subarachnoid hemorrhage* – *SAH*) i javlja se u oko 20% slučajeva (6,7). Definicija moždanog udara je tokom vremena pretrpela mnoge izmene. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je 1970. g. definisala moždani udar kao brz razvoj fokalne (ili globalne) moždane disfunkcije, koja traje duže od 24 sata, a bez drugog vidljivog uzroka, osim vaskularnog, što je obuhvatalo ishemijski moždani udar, intracerebralnu hemoragiju, subarahnoidalnu hemoragiju i trombozu venskih sinusa mozga (8,9). Ova definicija se sada smatra zastarelom, s obzirom na napredak koji je postignut u razumevanju prirode moždanog udara, kao i razvoj savremenih neurovizuelizacionih metoda. Konsenzus

eksperata Američkog udruženja za srce i moždani udar (*eng. American Heart Association/American Stroke Association – AHA/ASA*) predložio je 2013. godine definiciju AIMU, prema kome on predstavlja epizodu neurološke disfunkcije uzrokovane fokalnim infarktom mozga, kičmene moždine ili retine. Infarkt centralnog nervnog sistema podrazumeva patohistološki ili imidžingom potvrđenu ishemiju u odgovarajućoj vaskularizacionoj teritoriji ili postojanje kliničke simptomatologije ishemijske lezije mozga, kičmene moždine ili retine, u odsustvu druge etiologije (9). Klasična definicija tranzitornog ishemijskog ataka (TIA) je u osnovi klinička i podrazumeva naglo nastali neurološki deficit koji se u potpunosti povlači u roku od 24 sata, a odnosi se na deo mozga ili retine, vaskularizovan određenom arterijom (10–13). S obzirom da se kod ovih pacijenta u čak 50% slučajeva ishemija može evidentirati na difuzionom magnetnom imidžing (*eng. Diffusion Weighted Imaging – DWI*) (11), ova definicija je vremenom odbačena, a AHA/ASA je 2013. g. predložila definiciju po kojoj TIA podrazumeva tranzitorne neurološke simptome (koji traju kraće od 24 sata) u odsustvu infarkta (potvrđeno patološki ili imidžingom) (9). Sa patofiziološkog aspekta, AIMU i TIA predstavljaju različite krajeve istog spektra ishemijskog kontinuuma, ali je pristup lečenju vrlo sličan, naročito u kontekstu akutnog zbrinjavanja i lečenja.

Velika epidemiološka studija koju je 1990. godine pokrenula Svetska Banka i SZO, osmišljena je sa ciljem da prati trendove u faktorima rizika i oboljevanju od različitih bolesti na svetskom nivou, a obuhvata podatke iz ukupno 188 zemalja, koji se kontinuirano ažuriraju (14). U poslednjih 20 godina desio se pomak u globalnom opterećenju bolestima, od zaraznih ka nezaraznim bolestima, pri čemu je procenjeno da čak 1 od 4 osobe umire od ishemijske bolesti srca ili moždanog udara (15). Moždani udar je 2013. godine bio drugi vodeći uzrok smrti u svetu (11,8% svih smrtnih ishoda), odmah nakon ishemijske bolesti srca (14,8%). Podaci govore da značajno raste apsolutni broj osoba koje su preživele moždani udar, ostale trajno onesposobljene ili su umrle od moždanog udara. 2013. godine je u svetu bilo oko 25.7 miliona osoba koje su doživele moždani udar (71% AIMU), a procenjeni broj izgubljenih godina života u odnosu na onesposobljenost (*eng. Disability Adjusted Life Year – DALY*) iznosio je 113 miliona (58% AIMU). Od ishemijskog moždanog udara češće oboljevaju muškarci, ali žene imaju veću verovatnoću za smrtni ishod nakon moždanog udara (5). Ipak, žene su u većem životnom riziku da dožive moždani udar. Prema podacima Framingamske

studije, 1 od 5 žena je u riziku da tokom života dobije moždani udar, a 1 od 6 muškaraca, u starosnoj kategoriji od 55 do 75 godina (16,17).

Uočene su geografske razlike opterećenja moždanim udarom, pa je u zemljama sa visokim prihodima uočen pad incidencije, mortaliteta i izgubljenih DALY-a, što se objašnjava dobrim preventivnim strategijama, dostupnošću zdravstvene zaštite, urgentnog zbrinjavanja i lečenja u Jedinicama za moždani udar (JMU) (18).

Prema podacima iz 2015. g. incidencija moždanog udara u Srbiji iznosi 172.1/100.000 stanovnika godišnje (prilagođeno prema polu i godinama života), dok prevalencija iznosi 792.7/100.000 stanovnika (19). U Srbiji, moždani udar je vodeći uzrok smrti kod žena (20.8% svih smrtnih ishoda) i drugi vodeći uzrok smrti kod muškaraca (15.5%) (20). Deskriptivna epidemiološka studija, koja je pratila trend mortaliteta od cerebrovaskularnih bolesti u Srbiji u periodu od 1997. do 2016. godine zabeležila je pad stope mortaliteta od moždanog udara u poslednjih deset godina, ali ona je i dalje visoka u odnosu na zemlje u regionu (2012. g. stopa mortaliteta prilagođena prema godinama života u Srbiji iznosila je 121.8, u Mađarskoj 81.2, a u Hrvatskoj 96.8/100.000) (21). Na području Beograda, stopa mortaliteta od AIMU iznosi 50.1/100.000 za muškarce i 39.9/100.000 za žene (22).

1.2 Faktori rizika za ishemijski moždani udar

A. Faktori na koje se ne može uticati

- a. **Starost** – rizik za moždani udar se povećava sa starošću; incidencija AIMU se udvostručuje za svaku deceniju nakon 55. godine života (23)
- b. **Pol** – muškarci imaju veću šansu da obole od AIMU; u najstarijoj populaciji češće oboljevaju žene (24)
- c. **Rasa** – Afroamerikanci imaju dvostruko veću šansu za AIMU u odnosu na belu populaciju (25,26)
- d. **Pozitivna porodična anamneza** – dokazana je genetska sklonost ka moždanom udaru; ukoliko majka ili otac dožive moždani udar pre 65. godine života, šansa da njihovi potomci isto obole je 3 puta veća (27,28)

B. Faktori na koje se može uticati

- a. **Arterijska hipertenzija** – čak 77% osoba koje dožive prvi moždani udar ima povišen krvni pritisak; sa vrednostima pritiska $\geq 160/95$ mmHg učestvostručuje se rizik za moždani udar; sistolni pritisak je direktno povezan sa ovim rizikom (28)
- b. **Dislipidemija** – većina studija nije našla povezanost povišenih vrednosti holesterola sa ishemijskim moždanim udarom, dok je američka studija o zdravstvenom stanju žena, pronašla da je povišenje svih frakcija holesterola značajno udruženo sa rizikom od ishemijskog moždanog udara (29); pokazano je su statini efikasni u primarnoj i sekundarnoj prevenciji AIMU (28,30,31)
- c. **Dijabetes melitus i glikozna intolerancija** – dijabetes melitus je snažan faktor rizika za AIMU, kao i druge makrovaskularne komplikacije; pacijenti koji su predijabetičnoj fazi, imaju metabolički sindrom i rezistenciju na insulin, takođe su u velikom riziku od AIMU; za sada nema dokaza da adekvatna glikoregulacija smanjuje rizik od moždanog udara (28,32)
- d. **Pušenje cigareta** – pušenje je značajan faktor rizika za sve tipove moždanog udara i infarkt miokarda (28); pušači imaju dva puta veću šansu za AIMU u odnosu na nepušače (25,33); nakon prestanka pušenja, rizik od moždanog udara se smanjuje, a nakon 5 izjednačava se sa rizikom kod nepušača (34); pasivno izlaganje duvanskom dimu povećava rizik za moždani udar 30% (33)
- e. **Atrijalna fibrilacija** - atrijalna fibrilacija 5 puta povećava verovatnoću za nastanak AIMU (28); ona je prisutna kod 25-30% pacijenata sa AIMU (35), a u starosnoj kategoriji 80-89 godina prisutna je u preko 36% slučajeva (36); prevalencija atrijalne fibrilacije raste sa godinama života, njeno prisustvo je češće udruženo sa ponovljenim moždanim udarom i lošijim ishodom 30 i godinu dana nakon moždanog udara (35,37)
- f. **Drugi srčani poremećaji** – u druge značajne kardiološke faktore rizika spadaju akutni infarkt miokarda, prisustvo tromba u levoj komori, dilatativna kardiomiopatija, veštačke valvule, infektivni endokarditis, prolaps mitralne valvule i drugi (6,38)

- g. **Gojaznost i opstruktivna apnea u spavanju** (*eng. obstructive sleep apnea*) – gojazne osobe često imaju pridružene faktore rizika, te putem raznih mehanizama imaju povišen rizik od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti; američke studije su ipak dokazale da gojaznost, nezavisno od drugih faktora povećava rizik za ishemijski moždani udar; centralni tip gojaznosti verovatno ima veći uticaj u odnosu na bodi mas indeks (*eng. Body Mass Index – BMI*) (28). Opstruktivna apnea u spavanju nosi dva puta veći rizik za ishemijski moždani udar, nezavisno od drugih faktora rizika (39)
- h. **Ostali faktori rizika** – u druge, manje dokumentovane faktore rizika spadaju i zloupotreba alkohola, fizička neaktivnost, neadekvatna ishrana (siromašna voćem, povrćem, ribom i žitaricama od celog zrna), hiperhomocisteinemija, migrena, povišen nivo fibrinogena i C reaktivnog proteina u serumu, kao i psihički stres (28).

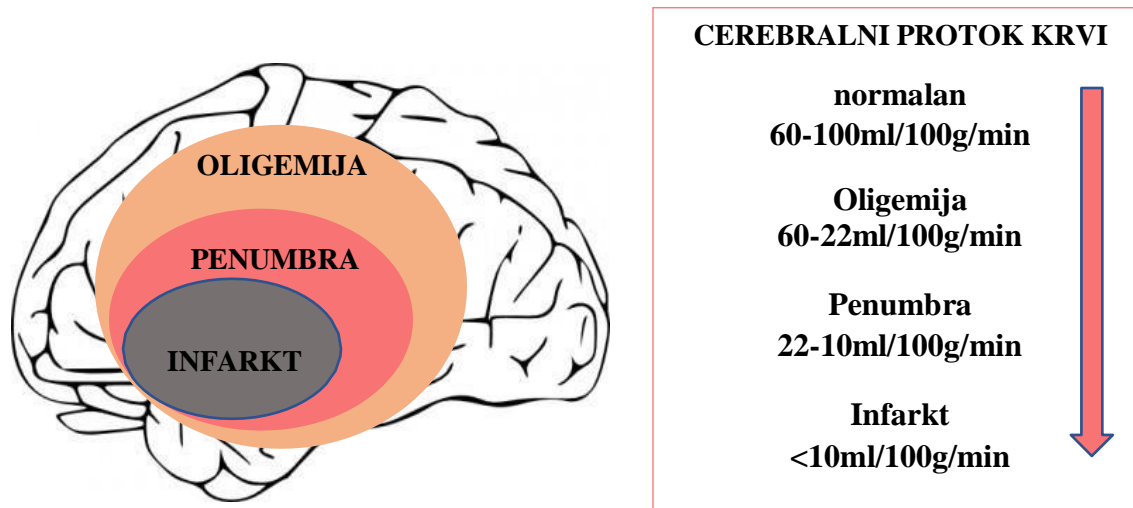
1.3 Patofiziologija akutnog ishemijskog moždanog udara

Kada dođe do prekida cirkulacije u nekoj od glavnih arterija mozga, moždano tkivo u zahvaćenoj regiji ne dobija dovoljnu količinu kiseonika i glukoze. Anoksija tkiva već nakon 5 minuta dovodi do metaboličke kaskade, koja rezultira infarktom mozga. Ipak, obrazac hipoperfuzije nije homogen, već postepen. Osamdesetih godina prošloga veka, studije na primatima definisale su različite zone fokalne ishemije kroz kvantitativni pad regionalnog cerebralnog protoka krvi (CPK) (40). Normalan cerebralni protok krvi iznosi 60-80ml/100g tkiva/min.

Hipoperfuzija označava pad cerebralnog protoka ispod 60ml/100g/min i obuhvata:

- Oligemiju (60-22ml/100g/min) – asimptomatsko tkivo, koje nije u riziku od infarkta
- Ishemiju (<22ml/100g/min), koja podrazumeva
 - Penumbra (22-10ml/100g/min) – simptomatsko tkivo, koje je u riziku od infarkta, ali je ishemijska povreda reverzibilna (strukturno očuvani neuroni)

- Infarktno jezgro „core“ (<10ml/100g/min) - ireverzibilno oštećenje tkiva; zona podložna hemoragijskoj transformaciji, zbog teškog oštećenja krvnih sudova u samom centru nekroze (41) (Slika 1).



Slika 1. Patofiziologija ishemijskog moždanog udara

Upravo je penumbra ciljna zona za primenu svih vrsta reperfuzionih strategija. Iako aktuelne preporuke za lečenje AIMU počivaju na vremenskim odrednicama, postoje brojni dokazi da bi individualizovani pristup uz pomoć savremenog neuroimidžing doveo do adekvatnijeg odabira pacijenata za primenu reperfuzione terapije (41). U prilog ovome govori činjenica da su studije sa pozitronskom emisijom tomografijom (PET) pokazale da je penumbra prisutna kod čak 50% pacijenata nakon 9 sati, a kod trećine pacijenata i nakon 5-18 sati (42). U svrhu procene veličine penumbre, u kliničkom radu se danas koriste perfuziona kompjuterizovana tomografija (eng. *Computed Tomography Perfusion - CTP*) i perfuzioni magnetni imidžing (eng. *Magnetic Resonance Perfusion – MRP*). DWI (eng. *Diffusion Weighted Imaging*) sekvenca magnetnog imidžinga sa visokom senzitivnošću detektuje akutnu ishemiju već nakon par minuta i najbolji je korelat infarktne jezgre, a perfuzino-difuziono nepoklapanje (u anglosaksonskoj literaturi poznato kao „*mismatch*“) predstavlja zonu penumbre. CTP koristi sličan princip, ali je manje senzitivna procedura, s tim da je u široj upotrebi, zbog svoje dostupnosti i niže cene (43).

Kolateralni krvotok u velikoj meri utiče na sudbinu moždane ishemije. Razvijen kolateralni krvotok je značajan prediktor povoljnog ishoda nakon AIMU uzrokovanog bolešću velikih krvnih sudova (44). U faktore koji nepovoljno utiču na ishemično tkivo spadaju: hiperglikemija, povišene vrednosti hematokrita, niži sistemski arterijski pritisak, vazogeni edem (u malignom infarktu srednje moždane arterije) i inflamacija (42).

1.4 Klinička prezentacija, težina i klasifikacije akutnog ishemijskog moždanog udara

Klinička prezentacija - Akutni ishemijski moždani udar se karakteriše naglim razvojem, prvenstveno žarišnih simptoma i znakova, koji povremeno mogu biti praćeni i opštim simptomima poput glavobolje, mučnine, povraćanja i epileptičkih napada (45). Pregled najčešćih vidova kliničke prezentacije u odnosu na mesto okluzije, dat je u Tabeli 1.

Tabela 1. Glavni neurološki znaci kod okluzije različitih arterija mozga

Srednja moždana arterija (a. cerebri media – ACM)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kontralateralna hemiplegija/hemipareza ➤ Kontralateralni gubitak senzibiliteta ➤ Afazija (kod zahvaćenosti „dominatne“ hemisfere) ➤ Neglekt (kod zahvaćenosti „nedominatne“ hemisfere) ➤ Kontralateralna homonimna hemianopsija ➤ Izmena stanja svesti (nakon 48h)
Prednja moždana arterija (a. cerebri anterior - ACA)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kontralateralna hemipareza (dominantna zahvaćenost noge - kruralni tip) ➤ Kontralateralni gubitak senzibiliteta za nogu ➤ Inkontinencija
Zadnja moždana arterija (a. cerebri posterior – ACP)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Homonimna hemianopsija (očuvan makularni vid) ➤ Talamusni sindromi ➤ Nevoljni pokreti (balizam, horea) ➤ Hemisenzorni poremećaji ➤ <i>Weberov</i> sindrom
Vertebrobazilarni sliv	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alterni sindromi ➤ <i>Locked-in</i> sindrom ➤ Glavobolja, nestabilnost, gubitak svesti (a. basilaris) ➤ Ataksija, disfagija, dizartrija ➤ Nistagmus
Perforantne arterije	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Lakunarni sindromi

Neurološki pregled pacijenta je u velikoj meri informativan i ukazuje nam na potencijalnu lokalizaciju i ekstenzivnost lezije. OCSF (eng. *Oxford Community Stroke Project – OCSF*)

klasifikacija, oformljena za potrebe kliničkog istraživanja, omogućuje nam da na jednostavan način, na osnovu kliničkog pregleda predvidimo mesto lezije. Ova klasifikacija primenljiva je i u svakodnevnom radu sa pacijentima obolelim od AIMU. Ona deli AIMU u 4 kategorije: totalni infarkt prednje cirkulacije (TACI), parcijalni infarkt prednje cirkulacije (PACI), lakunarni infarkt (LACI) i infarkt posteriorne cirkulacije (POCI) (Prilog 1). Pokazano je da pacijenti sa TACI sindromom imaju najlošiji ishod (46). Studije koje su upoređivale ovu klasifikaciju sa nalazima neurimidžinga dale su različite rezultate. Ipak, može se zaključiti da je skala preciznija kod procene lokalizacije velikih hemisferičnih infarkta u odnosu na male, subkortikalne infarkte (47).

Težina moždanog udara - U cilju procene težine neurološkog deficita, *Brott* i saradnici su 1989. godine konstruisali NIIHS skalu (*eng. National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS*) (Prilog 2). Ova skala se sastoji od 15 stavki, koje se pojedinačno boduju, pri čemu je minimalan broj bodova 0, a maksimalan 38. Visina skora je obrnuto proporcionalna neurološkom deficitu. Višestruke prednosti ove skale, učinile su da ona danas predstavlja zlatni standard u proceni težine moždanog udara, kako u istraživačkom, tako i u svakodnevnom kliničkom radu. Upotrebljava se za praćenje neurološkog statusa (poboljšanje/pogoršanje) i u proceni krajnjeg ishoda (47,48). Negativne strane ove skale ogledaju se u činjenici da se veći skorovi dobijaju kod infarkta leve hemisfere u odnosu na desnu (49), kao i u tome da je manje korisna u proceni infarkta lokalizovanog u zadnjoj lobanjskoj jami (47).

Etiološke klasifikacije – Etiologija akutnog ishemijskog moždanog udara je raznovrsna. Utvrđivanje uzroka moždanog udara vrlo je bitno sa stanovišta sekundarne prevencije, ali i predviđanja kratkoročnog i dugoročnog ishoda nakon AIMU. Upotrebom klasifikacionih sistema u kliničkim istraživanjima postiže se uniformnost u postavljanju etiološke dijagnoze, a izbegava pristrasnost. Adams i saradnici su 1993. godine dali predlog etiološke klasifikacije, koja je i danas u najširoj upotrebi (*eng. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment- TOAST*). TOAST klasifikacija obuhvata 5 etioloških podtipova AIMU, a to su: ateroskleroza velikih krvnih sudova; kardioembolizacije; bolest malih krvnih sudova (lakune); drugi, utvrđeni uzroci i neutvrđeni uzroci (Prilog 3). Etiološka dijagnoza može biti *verovatna*, kada klinički nalaz, neuroimidžing i druga sprovedena dijagnostike govore u prilog određenog podtipa (druga etiologija isključena), ili *moguća*, kada klinički nalaz i neuroimidžing govore u prilog određenog podtipa, ali druga dijagnostika nije načinjena (50). U neutvrđene uzroke spadaju oni slučajevi kod kojih je načinjena

ekstenzivna dijagnostika, ali etiologija nije utvrđena, one kod kojih je načinjena nepotpuna dijagnostika, kao i one kod kojih postoje dva mehanizma koja su sa podjednakom vjerojatnošću mogla dovesti do AIMU. Zbog ove činjenice, TOAST klasifikacija dodeljuje veliki broj slučajeva kategoriji neutvrđenog uzroka, što predstavlja njenu najveću slabost. Kako bi se u postojeću klasifikaciju inkorporirala nova znanja o ishemijskom moždanom udaru, a prevazišla prethodno pomenuta mana, Ay i saradnici su 2005. godine napravili modifikaciju klasifikacije, SSS-TOAST (eng. *Stop Stroke Study TOAST*) (51), a od 2007. godine dostupna je i njena automatizovana verzija CCS klasifikacija (eng. *Causative Classification System - CCS*) (52). Pored pomenutih, u upotrebi je i fenotipska klasifikacija ASCOD (eng. *A - atherosclerosis, S - small vessel disease, C - cardiac pathology, O - other cause, D - dissection*) (53). Iako ASCOD i CCS dodeljuju manji broj slučajeva kategoriji neutvrđenog uzroka, TOAST klasifikacija je internacionalno prihvaćena i najčešće korišćena etiološka klasifikacija.

1.5 Dijagnostički postupak

Akutni ishemijski moždani udar se tretira kao stanje prvog reda hitnosti, poput akutnog infarkta miokarda ili traume (54). Inicijalna evaluacija pacijenta započinje se od strane osoblja Hitne medicinske pomoći (HMP). Preporučuje se da osoblje HMP bude obučeno da prepozna AIMU, kao i da se pacijent najavi i što pre transportuje u najbližu zdravstvenu ustanovu koja može da pruži rano lečenje (2,55). Ključni anamnestički podatak odnosi se na vreme nastanka tegoba, jer je dalji dijagnostički postupak vođen mogućnošću primene reperfuzione terapije u adekvatnom vremenskom prozoru. Uzimanjem anamnestičkih podataka i pregledom pacijenta, treba isključiti druga potencijalna stanja koja mogu imitirati moždani udar, od kojih su najčešći epileptični napadi, sinkopa, sepsa, migrena, tumori, intoksikacije i funkcionalni poremećaji (56). Vršiti se kratak, ali temeljan neurološki pregled sa procenom težine deficita (NIHSS skor). U što kraćem roku potrebno je načiniti vitalne parametre, uzeti krv na laboratorijske analize i pacijenta uputiti na neuroradiološku obradu. Preporučuje se nativni CT pregled (57) ili alternativno MRI pregled (DWI i T2*sekvence) (2). Ukoliko pacijent ispunjava kriterijume za endovaskularnu proceduru, indikovano je načiniti i angiografski pregled ekstra i intrakranijalne vaskulature, ali bez odlaganja primene intravenske trombolitičke terapije (57).

1.6 Lečenje u akutnoj fazi

„Vreme je mozak“ je dobro poznata fraza kojom se naglašava činjenica da moždano tkivo brzo propada kako ishemijska tkiva napreduje. Sa svakim satom trajanja ishemijske, mozak izgubi onoliko neurona koliko bi izgubio za 3,6 godina normalnog starenja (58). Glavni cilj terapije AIMU je ponovno uspostavljanje krvotoka u ishemijskom zahvaćenom tkivu, a u tu svrhu decenijama unazad ispitivano je više reperfuzionih strategija: sistemska tromboliza, potenciranje efekta sistemske trombolize ultrazvukom i endovaskularne procedure poput intra-arterijske trombolize i mehaničke trombektomije. Intravenska trombolitička terapija predstavlja standardnu terapiju AIMU od devedesetih godina prošloga veka, a od 2015. g. mehanička trombektomija je našla svoje mesto u lečenju odabranih pacijenata sa AIMU i potvrđenom okluzijom velikih krvnih sudova (57,59).

Preporuka je da se pacijenti sa AIMU leče u Jedinicama za moždani udar (JMU), od strane multidisciplinarnog tima (2,57). Pokazano je da ovakav vid lečenja poboljšava ishod i smanjuje smrtnost kod pacijenata sa AIMU (6,60). Pored reperfuzione terapije, bitne su i opšte mere lečenja, sprečavanje i lečenje komplikacija od strane nervnog i drugih sistema, kao i rani rehabilitacioni tretman (6).

1.6.1 Intravenska trombolitička terapija

Intravenska trombolitička terapija uz pomoć rekombinovanog tkivnog aktivatora plazminogena (rt-PA) odnosno alteplaze, registrovana je za lečenje AIMU u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) 1996. g., u Evropi 2002. g., a u Srbiji 2006. g.

1.6.1.1 Mehanizam fibrinolize

Fibrinoliza je složen proces biohemijskih reakcija, koji za krajnji cilj ima rastvaranje krvog ugruška (tromba). Centralno mesto u procesu fibrinolize ima plazmin, proteolitički enzim, koji nastaje iz svog neaktivnog prekursora, plazminogena. Pored toga što plazmin rastvara fibrinske niti, gde kao krajnji produkt nastaju fibrin degradacioni produkti (FDP), on razlaže i fibrinogen, kao i druge faktore koagulacije (V, VIII, IX, X i XII) (61).

Aktivacija fibrinolize - Plazminogen se nalazi unutar fibrinskih niti i biva aktiviran uz pomoć endogenih aktivatora plazminogena, a to su

- tkivni tip aktivatora plazminogena (**t-PA**) i
- urokinaza tip aktivatora plazminogena (**u-PA**).

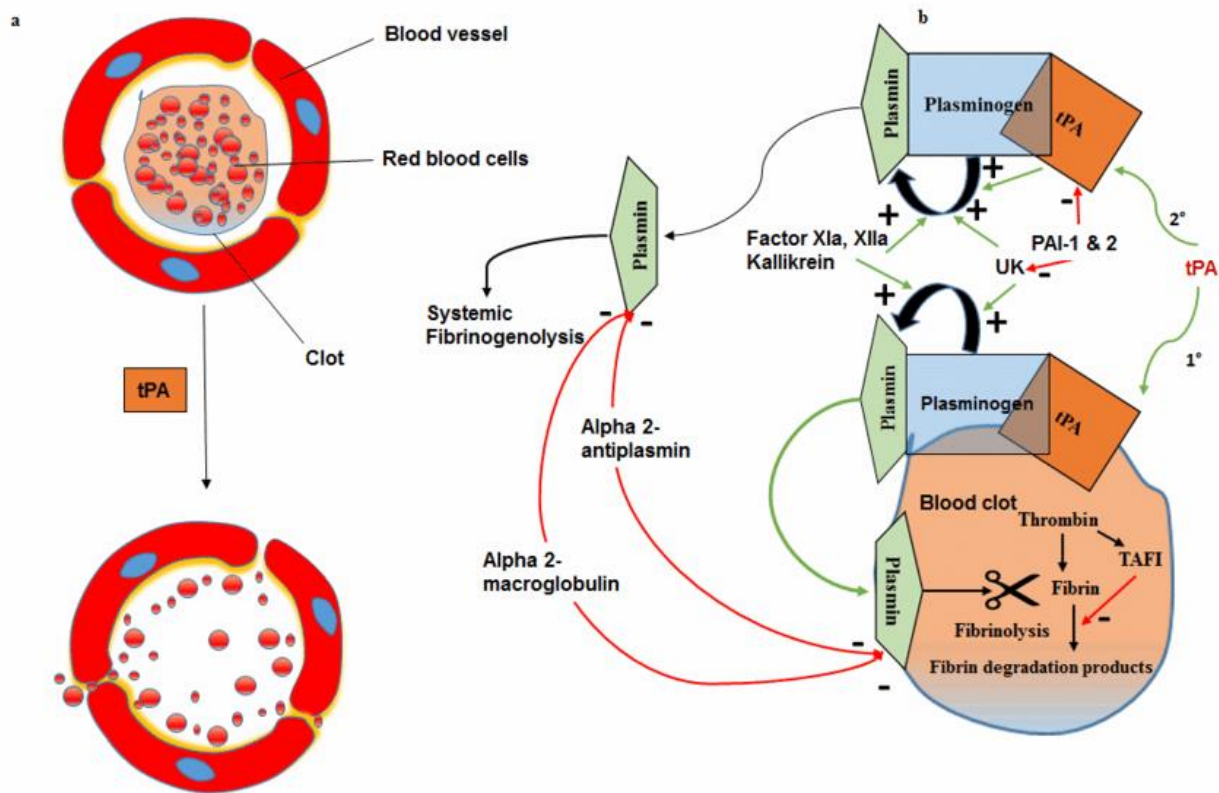
Ove supstance sekretuju prevashodno endotelne ćelije, ali je *in vivo* i *in vitro* dokazano da ih mogu sekretovati i neuroni, astrociti i mikroglia, dok u-PA sintetišu i renalne ćelije i neke maligne ćelije (62). To su multidomske serin proteaze, koje katalizuju istu reakciju, pretvaranje plazminogena u plazmin, ali imaju različite biološke uloge. Tkivni aktivator plazminogena je primarno odgovoran za razlaganje polimera fibrina i intravaskularnu fibrinolizu, dok je u-PA zadužen za intercelularnu lizu i degradaciju ekstracelularnog matriksa (63).

Plazminogen i t-PA se vezuju za fibrin putem C-terminalnih lizin rezidua, čime ostvaruju blizak međusobni kontakt i efikasnu aktivaciju plazmina (61). Takođe, t-PA je fibrin-specifičan, što znači da se vezuje samo za plazminogen koji je vezan za fibrin, dok se u-PA vezuje i za slobodan, cirkulišući plazminogen, a vrši i inaktivaciju faktora II (protrombina), V i VIII, čime se dovodi do efekta sistemske trombolize (62).

Inhibicija fibrinolize - Inhibitorne supstance na različitom nivou moduliraju fibrinolitički proces i čine ga uravnoteženim (Tabela 2). Šematozovan prikaz aktivatorno/inhibitoranog sistema fibrinolize dat je na Slici 2.

Tabela 2. Glavni inhibitori fibrinolize i njihov mehanizam dejstva

Inhibitori	Mehanizam dejstva
Plazminogen aktivator inhibitor 1 – PAI 1	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibicija t-PA i uPA
Alfa2-antiplazmin	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibicija plazmina
Trombinom aktivisani fibrinolizni inhibitor (TAFI a)	<ul style="list-style-type: none"> • Otklanjanje C-terminalnih lizin rezidua delimično degradiranog fibrina
Lipoprotein (a)	<ul style="list-style-type: none"> • Kompeticija sa plazminogenom za vezivanje za C-terminalne lizin rezidue fibrina
Alfa2-makroglobulin	<ul style="list-style-type: none"> • Nespecifičan inhibitor



Slika 2. Fibrinolitički sistem: a. Razgradnja tromba, b. Detaljan prikaz fibrinolize: zelene strelice pokazuju aktivaciju, a crvene inhibiciju (64)

1.6.1.2 Razvoj i karakteristike trombolitičkih agenasa

Prvi trombolitički agens, *streptokinaza*, otkriven je sasvim slučajno još 1933. godine. Četrdesetih godina prošlog veka, otkriven je fibrinolitički potencijal humanog urina, nakon čega je sintetisana *urokinaza*, a par godina kasnije i *stafilokinaza*. Međutim, najranije studije koje su ispitivale primenu ovih agenasa u lečenju AIMU nisu pokazale povoljan efekat, a postojala je visoka stopa intrakranijalne hemoragije (65,66).

Streptokinaza je prvi trombolitički agens stavljen u kliničku upotrebu. Prednost mu je niska cena i dugo poluvreme eliminacije ($t_{1/2} = 30$ minuta). Kako je streptokinaza mikrobnog porekla, ona je visoko imunogena. Pokazano je da izaziva niz neželjenih reakcija, uključujući i anafilaksu, zbog čega je njena primena danas ograničena (67).

Urokinaza je svoje mesto pronašla u lečenju plućne tromboembolije, akutnog infarkta miokarda, periferne okluzivne arterijske bolesti, ali ne i moždanog udara (64,67).

Tkivni aktivator plazminogena je ekstrahovan 1976.g. iz bovinih ćelija melanoma, a desetak godina kasnije, sintetisan je i **rekombinovani t-PA (alteplaza)**, putem rekombinatne DNK tehnologije (68). 1990 g. sprovedena je studija koja je upoređivala primenu rt-PA i urokinaze u lečenju AIMU, koja nije pronašla značajne razlike među grupama (65). Pet godina kasnije (1995 g.), desila se velika prekretnica u lečenju AIMU, kada su objavljeni rezultati NINDS studije, koja je pokazala da su pacijenti lečeni sa rt-PA u dozi od 0,9 mg/kg telesne mase, 3h od nastanka simptoma AIMU, imali 30% veću šansu za bolji funkcionalni ishod u odnosu na one koji su primali placebo (38% alteplaza, prema 21% placebo). (69). Sledila su dalja klinička istraživanja, koja su rezultirala time da intravenska primena alteplaze danas predstavlja standardnu terapiju AIMU, ukoliko se primeni u adekvatnom vremenskom prozoru.

Neki od nedostataka alteplaze ogledaju se u sledećem:

- Kratko poluvreme eliminacije ($t_{1/2} = 5$ minuta), zbog čega nije moguća primena leka u bolusu već zahteva intravensku infuziju (65,66)
- Niska stopa rekanalizacije, koja se kreće od 13% do 50% za velike krvne sudove (ACM, unutrašnju karotidnu arteriju i bazilarnu arteriju) (64,70)
- Neurotoksičnost
 - ✓ Oštećuje krvno-moždanu barijeru putem aktivacije matriks-metaloproteinaza (MMP), što dovodi do edema mozga, povećanja infarktne lezije i intracerebralne hemoragije
 - ✓ Aktivira glutamatne receptore, dovodeći do apoptoze neurona
 - ✓ Smanjuje cerebralni krvni protok u zoni penumbre (71).

Kako bi se prevazišli nedostaci alteplaze, razvijani su drugi analozi t-PA, poput reteplaze, monteplaze, pamiteplaze, lanoteplaze i alfimepraze, koji nisu našli svoju kliničku upotrebu. Jedino je **tenekteplaza** pokazala superiorna svojstva u odnosu na alteplazu, u smislu dužeg poluvremena eliminacije i selektivnijeg vezivanja za fibrin (65). Analiza dve studije pokazala je da tenektelaza dovodi do veće stope rekanalizacije nakon 24h, u odnosu na alteplazu, kao i da ima bolji bezbednosni profil (72). Međutim, rezultati Norveške studije, koja je obuhvatila preko 1100

pacijenata sa AIMU lečenih tenekteplazom ili alteplazom, nije pokazala značajnu razliku u ishodu između ovih grupa, dok je bezbednosni profil bio sličan (73). Aktuelne američke smernice savetuju razmatranje primene tenekteplaze (0,4 mg/kg TM) kao alterantivu alteplazi, kod pacijenata sa minimalnim neurološkim deficitom, u odsustvu intrakranijalne okluzije velikog krvnog suda (57).

Dezmotiplaza je plazminogen aktivator, koji je prvobitno ekstrahovan iz salive slepog miša *Desmodus rotundusa*, a u rekombinovanoj formi je postao dostupan 1991. godine. Pokazano je da ima veliku fibrin-specifičnost (65). Meta analiza 6 studija, koje su ispitivale dezmotiplazu za lečenje AIMU, pokazala je da lek ima značajan reperfuzioni potencijal i prihvatljiv bezbednosni profil, ali su potrebna dalja randomizovana istraživanja na većim kohortama pacijenata kako bi se utvrdila njegova prava efikasnost (74).

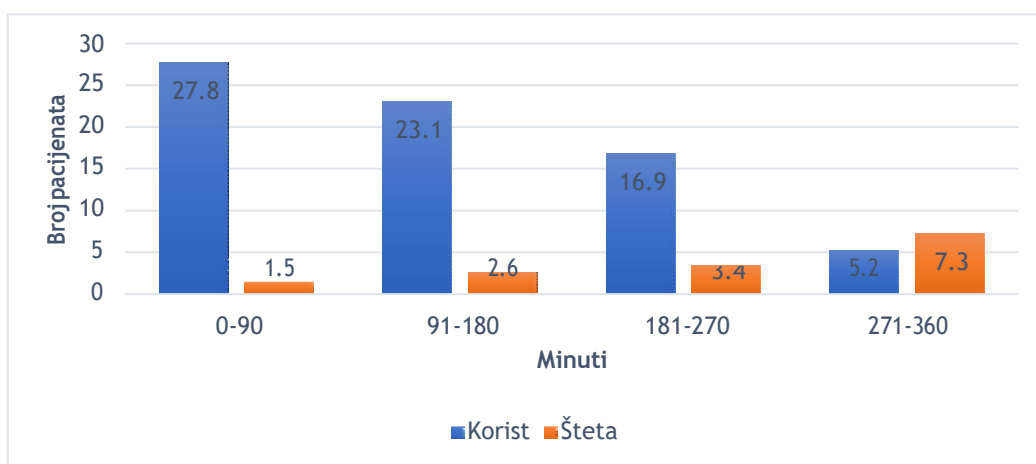
1.6.1.3 Bezbednost i efikasnost rekombinovanog tkivnog aktivatora plazminogena

Prema analizi *Cochrane* baze podataka iz 2014. godine, ukupno 27 studija ispitivalo je bezbednost i efikasnost trombolitičkih agenasa u terapiji AIMU. Od toga, 12 studija je ispitivalo intravensku primenu rt-PA (75). NINDS studija bila je prva randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija, sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), koja je pokazala korist od intravenske primene alteplaze. U ovoj studiji alteplaza je primenjivana u dozi od 0,9 mg/kg telesne mase (10% u bolusnoj injekciji, a ostatak u infuziji tokom jednog časa) u prvih 3 časa od nastanka simptoma MU. Dokazano je da pacijenti koji su primali lek imaju 30% veću šansu za povoljan funkcionalni ishod (skor na modifikovanoj Rankinovoj skali (mRS) 0-1). Ipak, postojala je 10 puta veća šansa za razvoj simptomatske intrakranijalne hemoragije (sICH) u odnosu na placebo grupu (6,4% prema 0,6%, respektivno) (69). Iste, 1995 godine, objavljeni su rezultati evropske studije (eng. *European Cooperative Acute Stroke Study – ECASS*), koja je ispitivala bezbednost i efikasnost rt-PA u lečenju AIMU u vremenskom prozoru od 0 do 6 sati, a lek je primenjivan u dozi od 1,1mg/kg telesne mase. Rezultati ove studije ukazivali su nedovoljno dobar bezbednosni profil leka (76).

Nakon što je alteplaza registrovana za lečenje AIMU unutar prvih 3h, regulatorna tela su zahtevala praćenje bezbednosti leka kod primene u kliničkoj praksi. U SAD je sprovedena STARS studija (eng. *Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke Study*), dok je Kanadi je osnovan prospektivni multicentrični registar CASES (eng. *Canadian Alteplase for Stroke*

Effectiveness Study), čiji su rezultati pokazali da je rt-PA sigurna i efikasna terapija u lečenju AIMU, sa malom stopom sICH (3,1% i 4,6%, respektivno) (77,78). Sa istom svrhom, u Evropi je pokrenuta SITS-MOST studija (*eng. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study*), koja je u periodu od 2002. do 2006. godine uključila 6483 pacijenta iz 14 zemalja. Rezultati ove studije su u poređenju sa analizom randomizovanih studija, pokazali nižu stopu mortaliteta nakon 3 meseca (11.3%, i 17.3%, respektivno), dok je 38.9% pacijenata imalo potpuni oporavak nakon 3 meseca, što se slično kao u randomizovanim studijama (42.3%) (79). Četiri istraživanja faze III, nisu uspela da dokažu efikasnost rt-PA, u vremenskom okviru do 6 sati. Ipak, rezultati meta analize koja je obuhvatila 6 studija, ukazivali su na potencijalnu korist od leka i izvan prva 3 časa (80). ECASS III studija, čiji su rezultati objavljeni 2008. godine, bila je randomizovana dvostruko slepa placebo kontrolisana studija, koja je dokazala umerenu, ali nedvosmislenu korist od primene rt-PA u vremenskom prozoru od 3 do 4.5 sati (64,81,82). Meta analiza iz 2010. g., pokazala je da se korist od primene terapije gubi nakon 270 minuta, kao i da primena terapije nakon tog vremena nosi veći rizik od smrtnog ishoda. Pacijent koji su imali najkraće vreme od nastanka tegoba do aplikacije terapije (*eng. onset o treatment time – OTT*), imali su i najveću korist (83). Dakle, primena rt-PA u terapiji AIMU, počiva na vremenskoj paradigmi (Grafikon 1).

Broj pacijenata koje je potrebno lečiti da bi jedan imao korist (*eng. Number Need to Treat for Benefit– NNTB*) je 3.6 za period od 0 do 90 minuta, 4.3 za period od 91 do 180 minuta, 5.9 za period od 181 do 270 i 19.3 za pacijente lečene od 271 do 360 minuta (84).



Grafikon 1. Broj pacijenata koji imaju korist ili štetu, na 100 pacijenata koji su primili rt-PA, u prikazanom vremenskom okviru (Prilagođeno iz Lansberg et al., 2009; (84))

1.6.1.4 Inkluzioni i ekskluzioni kriterijumi

Činjenica je da svega 3-15% pacijenata sa AIMU primi trombolitičku terapiju (85,86). Razlozi za ovako razočaravajuće mali broj su raznovrsni. Prehospitalni razlozi, poput kasnog prepoznavanja simptoma bolesti i odlaganja transporta, odnose se uglavnom na vreme. Američke studije procenjuju da, čak i kada bi svi pacijenti sa AIMU došli do medicinske ustanove u odgovarajućem vremenskom prozoru, samo 29% bi ispunjavalo kriterijume za primenu terapije (87).

Kontraindikacije za primenu intravenske trombolitičke terapije proistekle su iz kliničkih ekskluzionih kriterijuma prvih, pilot studija sa rt-PA (NINDS), od kojih su brojne pozajmljene iz kardiološke literature ili publikacija bazičnih nauka (87). Kako je vremenom stvoren veliki pul znanja iz primene intravenske trombolize u lečenju AIMU, mnoge od ovih kontraindikacija su doživele modifikacije. One se u najvećoj meri odnose na pacijente kod kojih terapija nije bezbedna i postoji visok rizik od krvarenja, ali tu su i pacijenti koji nisu bili dovoljno obuhvaćeni randomizovano kontrolisanim studijama (stariji od 80 godina), oni kod kojih terapija ne donosi jasnu korist (blag moždani udar i simptomi koji se povlače) i oni kod kojih postoje faktori udruženi sa nepovoljnim ishodom (visoka glikemija) (88). Treba svakako napomenuti da postoje velike razlike u američkim i evropskim preporukama. Na primer, Evropska organizacija za moždani udar (*eng. European Stroke Organization - ESO*) ne preporučuje primenu intravenske trombolize 3 meseca nakon operacije, dok je prema AHA/ASA vodiču ovaj period 14 dana. Kontraindikacije za primenu alteplaze prema aktuelnim smernicama date su u Tabeli 3.

Delime u kliničkoj praksi se najčešće odnose na pacijente starije od 80 godina, visoke vrednosti krvnog pritiska (>185/110 mmHg), koje zahtevaju agresivnu antihipertenzivnu terapiju, blag moždani udar, upotrebu oralnih angikoagulanasa, podatak o traumi ili većoj operaciji u poslednja tri meseca (88,89). One najučestalije će biti kratko obrazložene.

Starost – Većina randomizovanih studija nije uključivala pacijente starije od 80 godina. 2012. g. objavljeni su rezultati multicentrične, internacionalne studije IST-3 (*eng. The third International Stroke Trial*), koja je obuhvatila 3035 pacijenata, od kojih je 53% bilo starosti preko 80 godina. Ova studija je pokazala da je intravenska tromboliza (IVT) jednako efikasna i sugurna i kod pacijenata starijih od 80 godina (90). Takođe, udruženi rezultati SITS-ISTR (*eng. Safe Implementation of Treatment in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry*) i VISTA

registra (*eng. Virtual International Stroke Trials Archive*) ukazali da pacijenti stariji od 80 godina imaju korist od terapije, iako je povećanje godina života bilo udruženo sa lošijim ishodom (91). Objašnjenje za lošiji ishod leži u udruženim komorbiditetima u ovoj starosnoj kategoriji, dok rizik od intrakranijalnog krvarenja nije veći u odnosu na mlađe pacijente (92).

Hipertenzija – Povišene vrednosti krvnog pritiska pre aplikacije leka, udružene su sa povišenim rizikom od sICH (92). U analizi SITS-IST registra, pokazana je jaka, linearna korelacija između povišenog krvnog pritiska i sICH (93). AHA/ASA smernice preporučuju smanjivanje krvnog pritiska iznad 185/110 mmHg, uz pomoć labetalola ili nikardipina, dok evropske smernice preporučuju upotrebu urapidila (88). Nedavno su objavljeni rezultati randomizovane, multicentrične studije ENCHANTED (*eng. Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study*), koja je obuhvatila 2227 pacijenata, uglavnom azijskog porekla. U ovoj studiji, pacijenti kojima je agresivno snižavan krvni pritisak (TA 130-140 mmHg) nisu imali bolji funkcionalni ishod nakon 3 meseca u odnosu na one koji su lečeni prema zvaničnim smernicama (TA <180 mmg) (94).

Blag moždani udar i simptomi koji se brzo povlače – Čak 40% pacijenata sa blagim moždanim udarom, koji stignu u adekvatnom vremenskom prozoru, ne primi trombolitičku terapiju (95). Iako većina ima odličan funkcionalni oporavak, oko 1/3 pacijenata bude funkcionalno onesposobljena nakon tri meseca (88,92). Prognoza je naročito loša kod pacijenata koji imaju okluziju proksimalnog dela intrakranijalnog krvnog suda, stenozu ili okluziju intra ili ekstrakranijalnog dela unutrašnje karotidne arterije (96). U literaturi se kao blag deficit navodi NIHSS vrednost od ≤ 4 , međutim ovi pacijenti mogu imati izolovane znake, koji su onesposobljavajući (na primer afazija, ispad u polovini vidnog polja), što je bitno pri donošenju odluke o terapiji. Veći izazov u donošenju odluke predstavljaju pacijenti sa blagim moždanim udarom, bez evidentnog deficita. Do sada je mali broj istraživanja uključivao pacijente sa blagim moždanim udarom, ali podaci govore da je primena trombolitičke terapije kod njih bezbedna i efikasna (92,97).

Rastuće znanje o primeni rt-PA ukazuje na to da je primena leka van zvaničnih preporuka sigurna, a u mnogim podgrupama pacijenata i delotvorna (98). Pretpostavka je da bi primena manje strožih kriterijuma mogla dovesti do povećanja broja tromboliziranih pacijenata (92).

Tabela 3. Kontraindikacije za primenu intravenske trombolitičke terapije u lečenju AIMU (2,54,57)

<p><u>Apsolutne kontraindikacije</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Akutna intrakranijalna hemoragija potvrđena CT pregledom mozga <input type="checkbox"/> Simptomi koji ukazuju na SAH i pored urednog CT pregleda mozga <input type="checkbox"/> Podaci o ranijoj intrakranijalnoj hemoragiji <input type="checkbox"/> Podatak o AIMU u prethodna 3 meseca <input type="checkbox"/> Ozbiljna povredna glave u prethodna 3 meseca <input type="checkbox"/> Intrakranijalna/intraspinalna operaciju u prethodna 3 meseca <input type="checkbox"/> Jasna ishemija na CT pregledu mozga (hipodenzitet > 1/3 cerebralne hemisfere) <input type="checkbox"/> Broj trombocita < 100.000/mm³ * <input type="checkbox"/> INR > 1.7; PT > 15 s; APTT > 40s * • Primena niskomolekularnog heparina u terapijskim dozama u poslednja 24 časa <input type="checkbox"/> Upotreba vitamin K antagonist sa INR >1.7 • Upotreba direktnih oralnih antikoagulanasa u prethodnih 48 časova (može se razmotriti primena leka ukoliko su normalni testovi koagulacije – APTT, TT, ECT (eng. <i>ecarin clotting time</i>), direktno određivanje aktivnosti faktora Xa) <input type="checkbox"/> Infektivni endokarditis <input type="checkbox"/> Diskekcija aortnog luka <input type="checkbox"/> Punkcija arterije nedostupne kompresiji u prethodnih 7 dana • Prisutvo nerupturirane intrakranijane aneurizme, promera >10 mm (kod manjih aneurizmi se može razmotriti terapija) <input type="checkbox"/> Prisutvo intrakranijalnih vaskularnih malformacija • Prisutvo cerebralnih mikrokrvarenja (> 10), viđenih na prethodnom MRI pregledu mozga
<p><u>Kontraindikacije podložne korekciji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vrednosti TA > 185/110 mmHg, koje se pažljivo mogu spustiti antihipertenzivnom terapijom u dva pokušaja • Glikemija > 22 mmol/l i < 2,7 mmol/l
<p><u>Relativne kontraindikacije</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Težina moždanog udara: blag (NIHSS ≤4) ili težak AIMU (NIHSS >25) • Godine života: < 18 i > 80 • Infarkt miokarda u prethodna 3 meseca • Prisutvo tromba u levoj komori ili pretkomori • Gastrointestinalno ili genitourinarno krvarenja u poslednjih 21 dan • Lumbalna punkcija u prethodnih 7 dana • Velika operacija ili trauma u poslednjih 14 dana • Trudnoća • Menstruacija • Raširena maligna bolest

*nalazi trombocita i koagulacionog statusa se ne čekaju, nego se terapija daje bez odlaganja. U slučaju pristiglih patoloških nalaza, terapija se obustavlja.

1.6.1.5 Komplikacije intravenske trombolitičke terapije

1.6.1.5.1 Simptomatska i asimptomatska intrakranijalna hemoragija

Simptomatska intrakranijalna hemoragija (sICH) je najčešća komplikacija trombolitičke terapije, sa procenjenom učestalošću od 2% do 7% (99). Rezultati svih dosadašnjih studija govore da benefit od terapije umnogome premašuje rizik od krvarenja, koji ova terapija nosi.

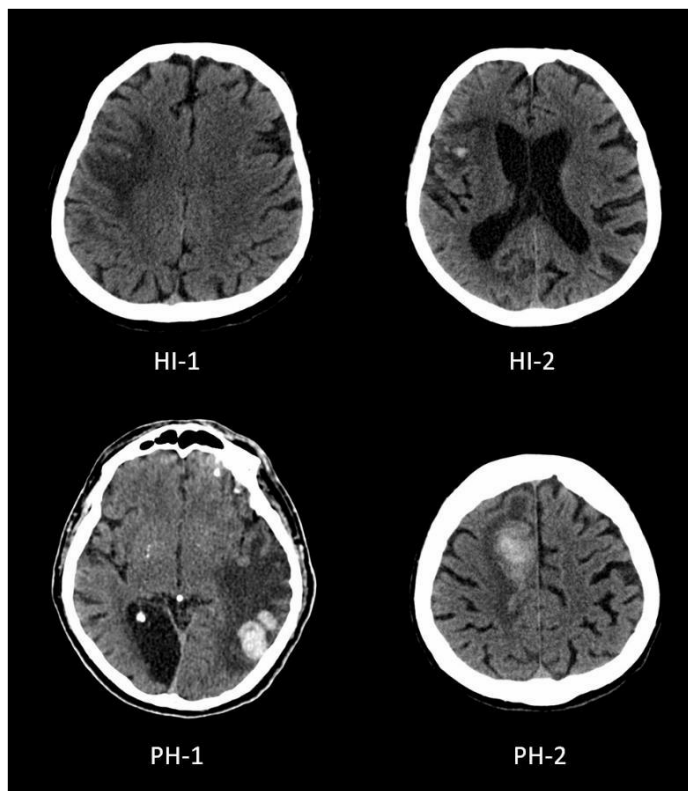
Definicija - U definiciju simptomatske intrakranijalne hemoragije integrisane su radiološke karakteristike, neurološko pogoršanje i vremenska odrednica. Randomizovane i opservacione studije su koristile različite definicije sICH (Tabela 4). *Pessin* i saradnici su 1990. godine predložili anatomsko-radiološku klasifikaciju posttrombolitičke intrakranijalne hemoragije na hemoragijski infarkt (HI) i parenhimski hematom (PH). Ova klasifikacija je prihvaćena i prilagođena od strane istraživača ECASS studije, a danas je u najčešćoj upotrebi (Slika 3) (100). Što se neurološkog pogoršanja tiče, udružena analiza ECASS, SITS-MOST i PROACT (*eng. Prolyse for Acute Cerebral Thromboemolysm*) II studije, utvrdila je da je najprihvatljivije pogoršanje od 4 ili više poena na NIHSS skali (101).

Tabela 4. Definicije sICH prema relevantim istraživanjima (102)

<i>Studija</i>	<i>Definicija</i>
<i>NINDS</i>	➤ Bilo koje intracerebralno krvarenje sa neurološkim pogoršanjem, koje se može meriti NIHSS skalom, u okviru 7 dana od aplikacije terapije
<i>ECASS II</i>	➤ Bilo koje intracerebralno krvarenjenje sa neurološkim pogoršanjem u vidu povećanja NIHSS skora za 4 ili više poena, u okviru 7 dana od aplikacije terapije ili smrtni ishod vezan za krvarenje
<i>SITS-MOST</i>	➤ Lokalno ili udaljeno krvarenje tipa PH2, 22-36 sati nakon aplikacije terapije, uz neurološko pogoršanje u vidu povećanja NIHSS skora za 4 ili više, ili smrtni ishod u okviru 24 sata (<i>najbolje korelira sa mortalitetom</i>)

Faktori rizika – Meta analiza koja je obuhvatila 55 studija, utvrdila je da su faktori rizika za nastanak sICH nakon trombolitičke terapije: starija životna dob, teži moždani udar, više vrednosti glikemije na prijemu, arterijska hipertenzija, leukoarajoza, kongestivna srčana slabost, bubrežna

insuficijencija, ishemijska bolest srca, atrijalna fibrilacija, prethodna upotreba antiagregacione terapije i vidljiva ishemija na CT pregledu mozga (99,103).



Slika 3. Radiografska klasifikacija hemoragijske transformacije nakon reperfuzione terapije AIMU, prema ECASS kriterijumima (nativni CT pregled mozga): Hemoragijski infarkt 1 (HI1) – petehijalna krvarenja na obodu infarkta; Hemoragijski infarkt 2 (HI2) – slivena petehijalna krvarenja u zoni infarkta, bez efekta mase; Parenhimski hematoma 1 (PH1) – manje konfluentno krvarenje u infarktu sa blagim efektom mase (<30% infarktne zone); Parenhimski hematoma 2 (PH2) – veće krvarenje u infarktu sa značajnim efektom mase

Patofiziologija hemoragijske transformacije – Poluvreme eliminacije rt-PA jeste kratko (oko 5 minuta), ali se antikoagulatni efekat održava mnogo duže. Alteplaza utiče na nastanak hemoragijske transformacije infarkta putem sledećih mehanizama:

- *Potrošna koagulopatija* – alteplaza izaziva pad fibrinogena, produženje APTT i PT; hipofibrinogenemija je naročito povezana sa nastankom sICH, ali i ekspanzijom hematoma

- *Reperfuziona povreda* – rekanalizacija pethodno okludiranog krvnog suda može dovesti do reperfuzione povrede ishemičnog tkiva, mada se reperfuziona povreda može desiti i kada rekanalizacija izostane; ovaj mehanizam potenciran je povišenim krvnim pritiskom
- *Oštećenje krvno-moždane barijere* – sekrecija matriks-metaloproteinaza i oštećenje bazalne lamine; potencirano hiperglikemijom (99).

Meta-analiza kliničkih istraživanja pokazala je sa se znaci hemoragijske transformacije infarkta mogu detektovati kod 32.5% pacijenata lečenih alteplazom, kao i kod 24.3% pacijenata koji nisu primili terapiju. Krvarenja su u najvećoj meri asimptomatska (83). Dakle, hemoragijska transformacija predstavlja prirodni tok AIMU. Međutim, krvarenje tipa parenhimskog hematoma – PH2, nije uobičajno i češće se javlja nakon trombolize. Post-hok analiza ECASS II studije pokazala je da je samo ovaj tip hematoma udružen sa neurološkim pogoršanjem u prva 24 sata, kao i lošim ishodom nakon 3 meseca. U ovom istraživanju, ostali tipovi krvarenja nisu bili udruženi sa lošijim ishodom (99,104). Većina sICH desi se u prva 24 časa od aplikacije rt-PA (105). Iako hemoragijska transformacija može da nastane i 7 dana nakon moždanog udara, malo je verovatno da je hemoragija nastala 36 sati nakon primene intravenske trombolize povezana sa terapijom.

Terapija sICH – Osnovu lečenja sICH predstavlja kardiorespiratorna potpora, kontrola krvnog pritiska i sprečavanje ekspanzije hematoma, praćenje neurološkog pogoršanja i tretman povišenog intrakranijalnog pritiska. Preporučuje se snižavanje krvnog pritiska za 15% od inicijalnih vrednosti (57). U svrhu korekcije koagulacijskog poremećaja može se dati krioprecipitat do postizanja nivoa fibrinogena $\geq 1,5$ g/l. Transfuzije trombocita predstavljale su standardnu terapiju sICH, međutim aktuelni američki vodiči preporučuju ovu terapiju samo kod pacijenata sa trombocitopenijom ($<100.000/\text{mm}^3$). Uz konsultaciju hemostazeologa, mogu se primeniti antifibrinolitički lekovi, poput traneksamične kiseline. Koncentrat protrombinskog kompleksa (*eng. Protrombin Complex Concentrate – PCC*), vitamin K i sveže smrznuta plazma mogu se dati pacijentima koji su prethodno uzimali vitamin K antagoniste. Kod odabраниh pacijenata u obzir dolazi i neurohirurško lečenje (99).

1.6.1.5.2 Orolingvalni angioedem

Orolingvalni angioedem je retka, ali potencijalno fatalna komplikacija intravenske primene alteplaze. Javlja se kod 1.3% do 5% tromboliziranih pacijenata. Predstavlja otok usana i jezika,

koji je obično prolazan i samoograničavajući, ali može izazvati opstrukciju disajnih puteva (101). Primećeno je da pacijenti koji uzimaju angiotenzin konvertujući enzim (ACE) inhibitore češće razvijaju angioedem (101,106,107). Otok je najčešće unilateralan, uvek ipsilateralno sa hemiparezom, mada može biti i bilateralan (101,107). Meta analiza koja je obuhvatila sve publikacije vezane za ovu komplikaciju trombolitičke terapije, zaključila je da ne postoji starosna ili polna predispozicija za razvoj angioedema (108). U istraživanju Hill-a i saradnika, orolingvani angioedem je bio povezan sa prethodnom upotrebom ACE inhibitora i infarktima lokalizovanim u insularnom i frontalnom korteksu (107). Iako ne postoje zvanične preporuke za lečenje ovog stanja, eksperti savetuju pažljivi monitoring na početku davanja terapiji, te ukoliko se edem razvije, brzu aplikaciju antihistaminika i gastroprotektiva, a ukoliko je potrebno, metilprednizolona i adrenalina. Ako edem, i nakon primenjene terapije napreduje, potrebno je načiniti endotrahealnu intubaciju, te u slučaju neuspešne intubacije ili razvoja stridora, i traheotomiju (54,101).

1.6.2 Endovaskularne procedure

U endovaskularne procedure spadaju intra-arterijska tromboliza i mehanička trombektomija.

1.6.2.1 Intra-arterijska trombolitička terapija

Lokalna intra-arterijska aplikacija fibrinolitičkih agenasa, ispitivana je kako bi se trombolitička terapija mogla ponuditi i pacijentima koji nisu stigli u adekvatnom vremenskom prozoru ili imaju kontraindikacije za intravensku primenu rt-PA. Značajni su rezultati PROACT II studije, dizajnirane sa ciljem da se utvrdi bezbednost i efikasnost intra-arterijske primene pro-urokinaze 6 časova od nastanka AIMU, uzrokovanog okluzijom srednje moždane arterije. Grupa koja je primila pro-urokinazu imala je značajno veću stopu rekanalizacije (66%) u odnosu na grupu koja je primila samo intravenski (i.v.) heparin (18%). Povoljan funkcionalni ishod nakon 3 meseca je potignut kod čak 40% pacijenata, međutim stopa rane sICH je bila 10% (109,110). Meta analiza 5 randomizovanih studija, koja je uključila 395 pacijenata, pronašla je značajnu povezanost intra-arterijske trombolize sa dobrim funkcionalnim ishodom i većom stopom rekanalizacije (109). S obzirom da ovi rezultati nisu potvrđeni velikim, randomizovanim studijama, ovaj vid lečenja AIMU nije odobrila ni američka Uprava za hranu i lekove (*eng. Food and Drug Administration – FDA*), ni Evropska Agencija za Lekove (*eng. European Medicine Agency – EMA*) (111).

1.6.2.2 Mehanička trombektomija

Pored uskog terapijskog prozora, primena intravenske trombolitičke terapije ima i druge mane i ograničenja:

- Udružena je sa većom stopom mortaliteta i intrakranijalnog krvarenja kod okluzije unutrašnje karotidne arterije (*arteria carotis interna – ACI*) (112), kao i izostankom neurološkog poboljšanja (113)
- Manje je efikasna ukoliko je tromb dugačak, naročito ako prevazilazi dužinu od 8 mm (114,115)
- Stopa rekanalizacije je niska i kreće se od 4% do 50%, u zavisnosti od lokalizacije okluzije, pri čemu je najmanja kod okluzije terminalog dela ACI, proksimalnog dela ACM i okluzije bazilarne arterije (64,116,117).

Era mehaničke trombektomije (MT) započela je sa razvojem MERCI uređaja (*eng. Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*), a zatim i Pneumbra aspiracionog sistema, koji su u fazi 2 istraživanja pokazali visoku stopu rekanalizacije. Međutim, 2013. g objavljeni su rezultati tri randomizovana istraživanja, koji su bili neutralni, odnosno nisu dokazali veću korist od ove terapije u odnosu na standardni tretman (64,70,118). Potencijalna objašnjenja za ovakav rezultat leže u samom dizajnu uređaja prve generacije, ali i u odabiru pacijenata (angiografska potvrda okluzije krvnog suda nije bila kriterijum za ulazak u studiju) (64). Dalji napredak se desio sa razvojem uređaja druge generacije, samo-ekspandirajućih stentova – stent retrievera (Solitaire, Trevo Pro i ReVive). Pozitivni rezultati pet randomizovanih studija, objavljeni 2015. godine, pokazali su da je kombinacija intravenske trombolitičke terapije i mehaničke trombektomije uz pomoć stent retrievera, u okviru 6 sati od nastanka moždanog udara superiornija u odnosu na standardni tretman kod AIMU uzrokovanog okluzijom velikih krvnih sudova prednje cirkulacije (Tabela 5).

Zbirna analiza ovih studija – HERMES (*eng. Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials*), pokazala je da je povoljan funkcionalni ishod (mRS 0-2) postignut u 46% slučajeva sa mehaničkom trombektomijom, a 26.5% sa standardnim tretmanom; korist od mehaničke trombektomije imali su i pacijenti stariji od 80 godina, oni koji prethodno nisu primili rt-PA, kao i pacijenti u svim kategorijama težine moždanog udara. Takođe, ukazano

je da benefit za neke pacijente postoji i ukoliko se MT sprovede 7.3 časova od nastanka MU (118,119).

Tabela 5. Karakteristike i mere ishoda najznačajnijih endovaskularnih istraživanja

	MR CLEAN (120)	ESCAPE (121)	EXTEND-IA (122)	SWIFT PRIME (123)	REVASCAT (124)
Broj pacijenata (KG/IG)	500 (267/233)	315 (150/165)	70 (35/35)	196 (98/98)	206 (54/54)
KG	Standardni tretman (+/- IVT)	Standardni tretman (+/- IVT)	IVT	IVT	Standardni tretman (+/- IVT)
IG	IAT + MT	MT	MT (isključivo <i>Solitaire</i> stent retriever)	MT (isključivo <i>Solitaire</i> stent retriever)	MT (isključivo <i>Solitaire</i> stent retriever)
Vremenski prozor (sati)	0-6	0-12	0-6	0-6	0-8
Prosečni NIHSS na prijemu; KG/IG	18/17	17/16	13/17	17/17	17/17
Prosečni ASPECTS; KG/IG	9/9	9/9	Nije primenjivo	9/9	8/7
mRS 0-2 nakon 90 dana (%); KG/IG	19.1/32.6 (<0.05)	29.3/53 (p<0.001)	40/70 (p=0.001)	35.5/60.2 (p<0.001)	28.2/43.7
sICH (%); KG/IG	6.4/7.4 (p>0.05)	2.7/3.6 (p>0.05)	5.7/0 (p>0.05)	3.1/0 (p>0.05)	1.9/1.9 (p>0.05)
Kompletna rekanalizacija (%) mTICI skor 2b/3	58.7	72.4	86.2	88.0	65.7
NNT	7.1	4.2	3.2	4.0	6.3

Legenda:

KG – kontrola grupa; IG – interventna grupa; IVT – intravenska tromboliza; IAT – intra-arterijska tromboliza; MT – mehanička trombektomija; ASPECTS - *Alberta Stroke Programme Early CT Score*; mRS – modifikovan Rankinov skor; sICH – simptomatska intrakranijalna hemoragija; mTICI skor - *Modified Treatment in Cerebral Ischemia Scale*; NNT – broj pacijenata koje je potrebno lečiti da bi jedan imao korist;

MR CLEAN - *Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands*

ESCAPE - *Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times*

EXTEDN-IA - *Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits — Intra-Arterial Trial*

SWIFT PRIME - *Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment Trial*

REVASCAT - *Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset*

AHA/ASA vodič za lečenje AIMU preporučuje mehaničku trombektomiju uz pomoć stent retrievera u okviru 6 časova od nastanka moždanog udara, kod pacijenata sa potvrđenom okluzijom

velikih krvnih sudova, koji su stariji od 18 godina, imaju NIHSS skor ≥ 6 i ASPECT skor ≥ 6 (57), dok ESO smernice od ove godine savetuju tretman mehaničkom trombektomijom do 7 časova i 18 minuta od nastanka tegoba, bez potreba za perfuzionim imidžing tehnikama (125). Kako bi se produžio terapijski vremenski prozor, ali i uključili pacijenti sa nepoznatim vremenom nastanka tegoba, sprovedene su dve studije, koje su u odabiru pacijenata koristile multimodalni imidžing. Pozitivni rezultati ovih istraživanja objavljeni su početkom 2018. godine. DEFUSE 3 (eng. *Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke Trial*) studija uključivala je pacijente koji su na osnovu CT perfuzije ili MRI difuzije/perfuzije, imali infarktno jezgro manje od 70 ml i procenjenu veličinu penumbre od bar 15 ml, 6 do 16 sati od momenta kada su poslednji put viđeni zdravi (126). DAWN (eng. *DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-up and Late Presenting Stroke Undergoing Neurointervention with Trevo*) studija je uključivala pacijente sa kliničko-radiološkim nepodudaranjem (velik neurološki deficit- malo infarktno jezgro), 6 do 24 časa od momenta kada su poslednji put viđeni zdravi (126). Aktuelni evropski i američki vodiči savetuju mehaničku trombektomiju u proširenom vremenskom okviru, kod pacijenata koji ispunjavaju kriterijume DEFUSE 3 i DAWN studije (57,125).

Pored brojnih prednosti mehaničke trombektomije, mane se ogledaju u činjenici da je za njeno izvođenje potreban visokospecijalizovani i iskusan kadar (neurointerventni radiolozi), kao i da kapacitete za ovu intervenciju nema veliki broj ustanova. Procenjeno je da se ovaj vid lečenja može ponuditi malom broju pacijenata sa AIMU, 5-10% (64).

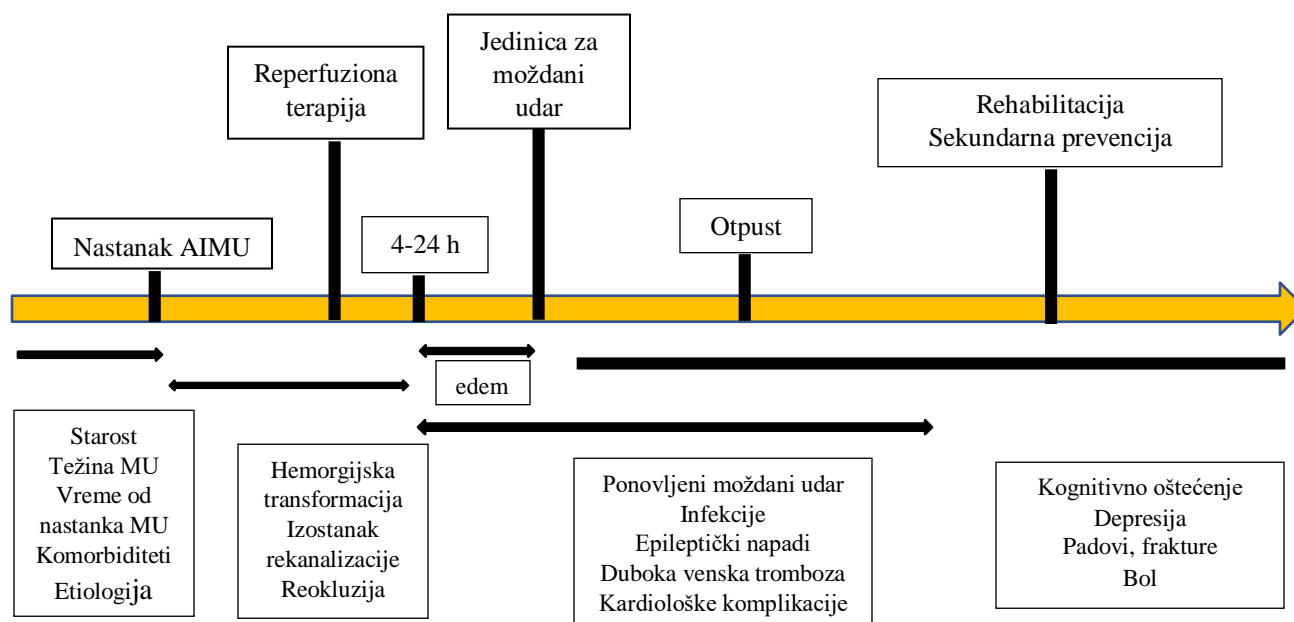
1.7 Ishod nakon akutnog ishemijskog moždanog udara

Prognozu akutnog ishemijskog moždanog udara sačinjavaju tri različita aspekta, koja se međusobno nadopunjuju, a to su: *preživljanje, neurološki ishod i funkcionalni ishod*.

Rizik od smrtnog ishoda najveći je unutar prvih mesec dana od AIMU i kreće se od 8% do 23% (127,128). U ovom ranom periodu, smrt je uglavnom uzrokovana samim moždanim udarom. Nakon 30 dana, najčešći uzrok smrti su komplikacije moždanog udara i kardiovaskularni događaji (128). Pet godina nakon AIMU preživi nešto više od 50% pacijenata, od kojih je polovina zavisna od tuđe pomoći (129).

Praćenje neurološkog statusa pacijenta, putem NIHSS skora, naročito je bitno u akutnoj i subakutnoj fazi bolesti. Kod tromboliziranih pacijenata, neurološko pogoršanje unutar prva 24 sata dešava se u 13,8% slučajeva i snažno je povezano sa nepovoljnim funkcionalnim ishodom (130). Neurološko pogoršanje može ukazivati na povećanje infarktne lezije, kao i razvoj moždanog edema i hemoragijske transformacije infarkta (131).

Funkcionalni status predstavlja najznačajniju meru ishoda nakon AIMU i u njega su integrisani i fizički i mentalni aspekt neurološkog deficita. Sveukupni ishod u velikoj meri zavisi od karakteristika samog pacijenta, ali i toka bolesti u smislu razvoja komplikacija u akutnoj, subakutnoj i hroničnoj fazi bolesti (Slika 4). Godine života i težina moždanog udara su najbitniji prediktori ishoda i predstavljaju neizostavne varijable svih skala, kako za predikciju funkcionalnog ishoda, tako i za predikciju mortaliteta. Procenjeno je da funkcionalnu nezavisnost 6 meseci nakon AIMU postigne 45-60% pacijenata (128).



Slika 4. Tok akutnog ishemijskog moždanog udara, zbrinjavanje i razvoj mogućih komplikacija u različitim fazama (Prilagođeno iz Bustamante et al., 2015; (131))

1.7.1 Merenje funkcionalnog ishoda

Klinička istraživanja različitih terapijskih opcija u akutnoj fazi ishemijskog moždanog udara obično za primarnu meru ishoda imaju povoljan funkcionalni ishod. U cilju merenja funkcionalnog ishoda u najširoj upotrebi je modifikovana Rankin skala (mRS), koja meri samostalnost/nezavisnost pacijenta (132). Ova skala predstavlja validan i pouzdan instrument za merenje opšteg invaliditeta. Sastoji se iz 6 kategorija (stepeni od 0 do 5), ali joj je za potrebe randomizovanih istraživanja dodata i 7. kategorija (stepen 6 – smrt) (Tabela 6). Iako je akcenat na motornim funkcijama, zbog svoje opšte prirode, ova skala dozvoljava kliničaru da u procenu funkcionalnog statusa inkorporira i druge aspekte koji utiču na samozbrinjavanje, poput kognicije, govora, raspoloženja (133).

Tabela 6. Modifikovana Rankin skala

<i>Stepen</i>	
0	Bez simptoma
1	Bez značajnije onesposobljenosti; uprkos postojećim simptomima, sposoban da izvede uobičajene aktivnosti i obaveze
2	Blaga onesposobljenost; nije u mogućnosti da obavlja sve ranije aktivnosti, ali je sposoban da se stara o svojim potrebama bez tuđe pomoći
3	Umerena onesposobljenost; zahteva tuđu pomoć; ali može da hoda bez tuđe pomoći
4	Umereno teška onesposobljenost; ne može da hoda bez tuđe pomoći i ne može da zadovolji osnovne lične higijenske i druge potrebe bez tuđe pomoći
5	Teška onesposobljenost, vezan za postelju, inkontinetan i zahteva stalnu zdravstvenu negu i nadzor
6	Smrt

Povoljnim funkcionalnim ishodom se smatraju vrednosti mRS ≤ 1 ili mRS ≤ 2 . Vrlo je bitno koji stepen će biti korišten za dihotomizaciju skale. U ECASS II studiji prvobitno je kao primarna mera ishoda postavljena vrednost mRS ≤ 1 , ali je ona naknadno promenjena na mRS ≤ 2 , kako bi se dobio statistički značajan rezultat u korist grupe koja je primila intravensku trombolitičku terapiju (133,134).

Momenat procene funkcionalnog deficita nakon moždanog udara zavisi od vrste intervencije, čiji se efekat procenjuje. Kod reperfuzione terapije, efekat se očekuje praktično

odmah, a vrlo brzo se može očekivati i nastanak neželjenih dejstava. Procenjeno je da procenat pacijenata sa teškim moždanim udarom, koji su vezani za postelju naglo pada u periodu od 7 dana do 3 meseca nakon moždanog udara, dok u narednih 9 meseci padne za svega 2-3%. Većina studija koje su ispitivale efikasnost intravenske trombolitičke terapije, procenjivala je funkcionalni ishod nakon 3 meseca od AIMU. Duže praćenje se može sprovoditi u cilju procene održavanja efekta terapije (135). NINDS studija je pokazala da se povoljan efekat trombolitičke terapije održava i nakon godinu dana. Odličan funkcionalni ishod ($mRS \leq 1$) nakon 12 meseci, postignut je u 41% slučajeva u grupi sa rt-PA, u odnosu na 28% u kontrolnoj grupi pacijenata (136). U istraživanju o dugoročnoj prognozi bolesnika sa AIMU, sprovedenom u okviru doktorske teze u Kliničkom centru Srbije, pronađeno je da je odličan funkcionalni oporavak, nakon medijane praćenja od 3 godine imalo čak 55% tromboliziranih pacijenata, naspram 43% netromboliziranih (137).

Za razliku od mRS, koja meri samostalnost, *Barthel*-ov Indeks je skala koja meri obavljanje specifičnih zadataka u aktivnostima dnevnog života. Sastoji se od 10 aktivnosti podeljenih na dve celine: one koje mere stepen samozbrinjavanja i one koje mere stepen pokretljivosti. Minimalan skor iznosi 0 (vezan za postelju), a maksimalan 100 (potpuno nezavistan u aktivnostima dnevnog života). NINDS i ECASS II studija koristile su vrednosti BI ≥ 95 , kao meru za povoljan funkcionalni ishod (134).

1.7.2 Prediktori ishoda

U akutnoj fazi moždanog udara najznačajniji uticaj na ishod imaju starost pacijenta i težina moždanog udara. Kliničke i neuroimidžing karakteristike moždanog udara, kao i razvoj mogućih komplikacija takođe imaju uticaj na krajnji ishod.

1.7.2.1 Demografski i klinički prediktori ishoda

Pol – Žene su u većem riziku da tokom života zadobiju AIMU, zbog dužeg životnog veka. One takođe imaju lošiji funkcionalni ishod i lošiji kvalitet života nakon moždanog udara. U SAD, moždani udar je peti uzrok smrti kod muškaraca, a drugi kod žena (128,138). Rezultati nekih studija sa intravenskom trombolitičkom terapijom ukazali su na to da žene imaju veću korist od ove terapije u odnosu na muškarce (139–141). Retrospektivna studija, koja je uključila 926 pacijenata sa AIMU, zaključila je da žene koje ne prime intravensku trombolizu imaju lošiji ishod

od muškaraca, dok je postojao trend ka lošijem ishodu kod tromboliziranih muškaraca u odnosu na žene. Ovi podaci podržava teoriju da žene imaju veću korist od trombolitičke terapije od muškaraca (142).

Inicijalna težina moždanog udara je značajan prediktor mortaliteta, funkcionalnog ishoda, rekurentnog moždanog udara i razvoja komplikacija nakon primene rt-PA (128). TOAST studija je pokazala da su vrednosti NIHSS skora ≥ 16 udružene sa lošim ishodom (smrt ili teška onesposobljenost), dok su vrednosti NIHSS skora ≤ 6 bile udružene sa povoljnim funkcionalnim ishodom. Takođe, jedan poen više u inicijalnom NIHSS skoru smanjivao je šansu za odličan ishod nakon 3 meseca za 17% (143). Meta analiza svih randomizovanih placebo kontrolisanih istraživanja sa rt-PA u terapiji AIMU, nije pronašla jasne dokaze da težina moždanog udara utiče na efekat alteplaze. Efekat alteplaze na povoljan funkcionalni ishod održavao se bez obzira na težinu moždanog udara i starost pacijenata (144). Osim inicijalne procene težine moždanog udara, vrlo je bitno i praćenje neurološkog nalaza u prvih 24 sata od primene intravenske trombolize. *Kharitonova* i saradnici su koristeći podatke 21534 trombolizirana pacijenta, iz SITS-IST registra, zaključili da je rano neurološko poboljšanje, definisano kao smanjenje NIHSS skora za 20% i 40% nakon 2 sata ili 20% i 40% nakon 24 sata udruženo sa povoljnim neurološkim ishodom (mRS 0-2). Ove definicije ranog neurološkog poboljšanja, u odnosu na druge testirane, imale su najbolji odnos senzitivnosti i specifičnosti (145). Sa druge strane, u preglednom članku Senersa i saradnika, rano neurološko pogoršanje, obično definisano kao porast NIHSS skora za 4 ili više poena, 24 sata nakon primene alteplaze, bilo je udruženo sa nepovoljnim funkcionalnim ishodom (mRS 2-6) (130).

Hiperglikemija na prijemu je prisutna kod čak 50% pacijenata sa AIMU (146). Ona je povezana sa lošim ishodom nakon AIMU, bez obzira na prethodni podatak o dijabetes melitusu. Kod pacijenata lečenih intravenskom trombolitičkom terapijom, hiperglikemija je povezana sa niskom stopom rekanalizacije, lošim funkcionalnim ishodom, većom stopom mortaliteta i povećanim rizikom od sICH (147–151). U istraživanju koje je uključilo preko 1000 tromboliziranih pacijenata u dva centra u Holandiji i Belgiji, prijemna hiperglikemija (≥ 8 mmol/l) je bila prediktor lošeg ishoda kod pacijenata sa ne-lakunarnim moždanim udarom, ali ne i kod onih sa lakunarnim moždanim udarom (152). Na žalost, za sada nema dokaza da smanjenje nivoa glikemije povoljno utiče na tromesečni ishod (153,154). Na osnovu ekskluzivnih kriterijuma prve

dve NINDS studije, vrednosti glikemije od 22,2 mmol/l predstvaljaju kontraindikaciju za primenu trombolitičke terapije, međutim u kliničkoj praksi se savetuje snižavanje i mnogo nižih vrednosti glikemije (>10 mmol/l) (150). **Dijabetes melitus** je takođe udružen sa lošim ishodom nakon AIMU. Iz bezbednosnih razloga, pacijenti sa dijabetes melitusom i prethodnim moždanim udarom nisu bili uključeni u ECASS III studiju. Analizom američkog registra GWTG (*eng. Get With the Guidelines – Stroke*) utvrđeno je da trombolizirani pacijenti sa podatkom o prethodnom moždanom udaru i šećernom bolešću nemaju povišen rizik od simptomatske intrakranijalne hemoragije ili smrtnog ishoda (155).

Etiologija ishemijskog moždanog udara dokazano utiče na preživljavanje. Veću šansu za preživljavanje imaju pacijenti sa lakunarnim moždanim udarom, u odnosu na one sa nelakunarnim. Međutim dugoročna prognoza ovih bolesnika je lošija, jer imaju veću šansu za ponovljeni moždani udar i razvoj kognitivnog oštećenja (128). Zbog odsustva okluzije krvnog suda, kao supstrata za primenu intravenske trombolitičke terapije, svrsishodnost ove terapije je dovedena u pitanje kod lakunarnog moždanog udara. Međutim, studije su pokazale da etiologija moždanog udara ne utiče na tromesečni ishod nakon intravenske trombolize, te da svi tipovi moždanog udara imaju korist od ove terapije (156–158).

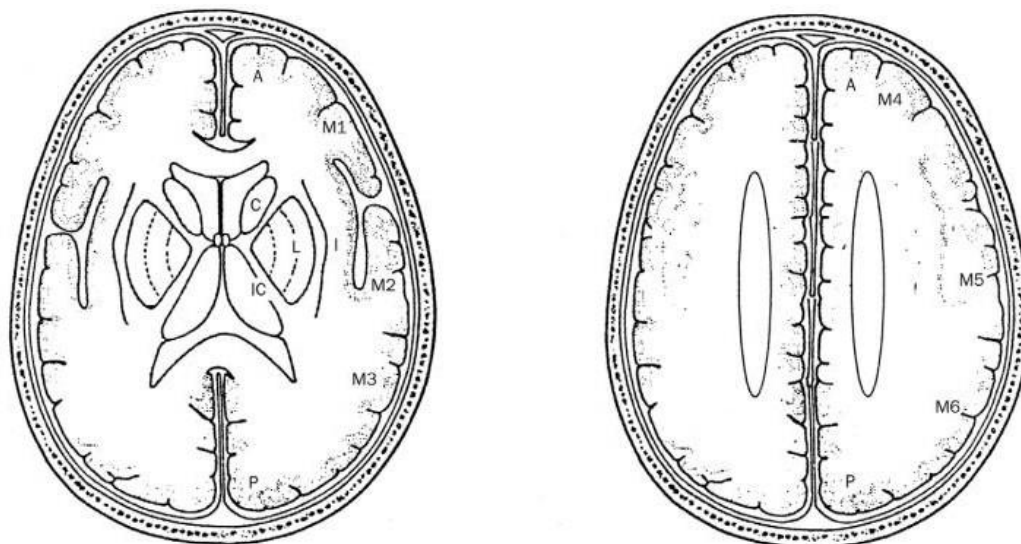
U negativne prediktore ishoda, nakon primene intravenske trombolize, spadaju i **arterijska hipertenzija** na prijemu i u prva 24 sata (93,159,160), **febrilnost** u prva 24 časa (161), kao i razvoj **infekcija** u prvih 7 dana nakon moždanog udara (162).

1.7.2.2 Neuroimidžing prediktori ishoda

Kompjuterizovana tomografija (CT) je rutinski korišćena metoda u dijagnostici moždanog udara, koja omogućava razlikovanje ishemijskog od hemoragijskog moždanog udara, kao i utvrđivanje lokalizacije i ekstenzivnosti lezije.

Hipodenzitet na nativnom CT pregledu mozga se može videti već u prvim satima nakon AIMU i predstavlja citotoksični edem i mogući razvoj ireverzibilnog oštećenja tkiva (163). Zbog visokog rizika od krvarenja, pacijenti sa hipodenzitetom većim od 1/3 teritorije srednje moždane arterije, isključivani su iz ECASS I i NINDS studije (164). Kako bi se lakše kvantifikovale rane ishemijske promene na CT pregledu mozga razvijen je *Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)*,

koji teritoriju srednje moždane arterije topografski deli na 10 regija, od kojih svaka nosi po 1 poen. ASPECT skor 10 označava normalan CT pregled, dok skor od 0 označava difuznu leziju cele teritorije ACM (165) (Slika 5).



Slika 5. ASPECT skor – 10 regija celokupne teritorije ACM: C: *nucleus caudatus*; L: *nucleus lentiformis*; IC: *capsula interna*; I: insularni korteks; M1: anteriorni ACM korteks (frontalni operkulum); M2: ACM korteks lateralno od insularnog korteksa (anteriorni temporalni lobus); M3: posteriorni ACM korteks (posteriorni temporalni lobus); M4: anteriorna ACM teritorija (superiorno od M1); M5: lateralna ACM teritorija (superiorno od M2); M6: posteriorna ACM teritorija (superiorno od M3) (165)

ASPECT skor je prediktor kako funkcionalnog ishoda, tako i simptomatske intrakranijalne hemoragije. U istraživanju Barbera i saradnika, koje je uključilo 203 pacijenta sa AIMU lečenih rt-PA, pokazano je da vrednosti ASPECT skora manje od 7 nose 14 puta veći rizik od sICH, u odnosu na vrednosti preko 7 (165). Visoke vrednosti ASPECT skora jesu udužene sa boljim ishodom nakon trombolitičke terapije, ali ovaj skor se ne može koristiti u odabiru pacijenata koji treba ili ne treba da dobiju trombolitičku terapiju (166). Za kvantifikaciju ranih ishemijskih promena posterione cirkulacije razvijen je pc-ASPECTS (*eng. posterior circulation ASPECTS*), koji predstavlja prediktor ishoda kod AIMU uzrokovanog okluzijom bazilarne arterije (167).

Hiperdenzni znak ACM je najraniji znak infarkta mozga i predstavlja radiološki korelat tromba unutar krvnog suda (168). U NINDS studiji, hiperdenzni znak ACM je registrovan kod 15% pacijenata unutar 3 sata od nastanka AIMU (169). Ovaj znak je udružen sa lošim tromesečnim

funkcionalnim ishodom (164,169,170), dok je njegovo nestajanje na kontrolnom CT pregledu mozga nakon intravenske trombolitičke terapije, viđeno kod oko polovine pacijenata i udruženo je sa povoljnim funkcionalnim ishodom (171) i manjim volumenom infarkta (172).

Leukoarajoza je radiološki termin koji označava konfluentne promene duboke, bele moždane mase, koje se prezentuju kao hipodenzitet na CT pregledu, a kao hiperintenzitet na T2 FLAIR (*eng. fluid-attenuated inversion recovery*) sekvenci magnetnog imidžinga. Najsnažniji faktori rizika za leukoarajozu su godine života i arterijska hipertenzija (173). Ona predstavlja marker cerebralne mikroangiopatije i kao takva povezana je sa kognitivnim oštećenjem i povećanim rizikom za moždani udar i smrtni ishod (174,175). U meta analizi iz 2017. g. leukoarajoza je bila udružena sa povećanim rizikom od sICH i lošim funkcionalnim ishodom kod tromboliziranih pacijenata. Pacijenti sa umerenom i izraženom leukoarajozom imali su 2.4 puta veći šansu za sICH, u odnosu na one bez ili sa blagom leukoarajozom (176). Iako je uočeno da leukoarajoza povećava rizik od simptomatskog intrakranijalnog krvarenja, ona za sada ne predstavlja kontraindikaciju za primenu intravenske trombolitičke terapije (174,176–180).

Lokalizacija i veličina tromba u značajnoj meri utiču na ishod nakon AIMU. Proksimalno lokalizovane, velike trombotične mase udužene su sa velikim volumenom infarkta i lošim oporavkom, uprkos primeni intravenske trombolize (164,181).

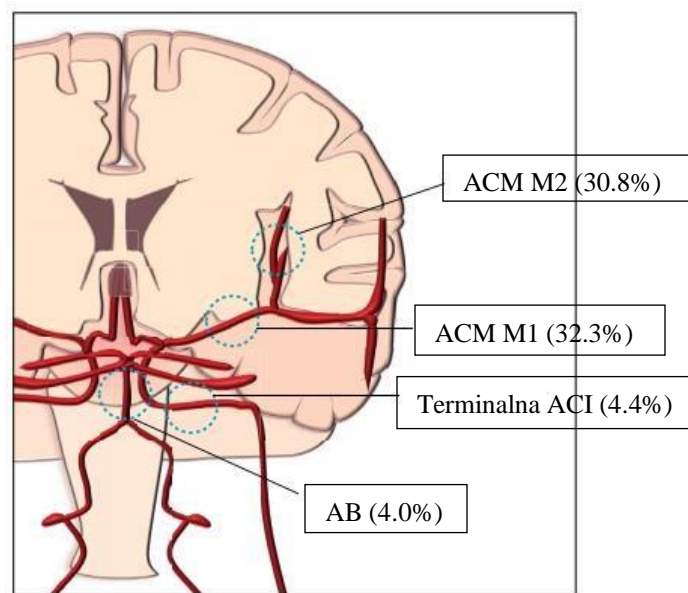
Prisustvo razvijenih **leptomeningealnih kolaterala** predstavlja prediktor povoljanog dugoročnog funkcionalnog ishoda, kako kod tromboliziranih tako i kod netromboliziranih pacijenata sa okluzijom srednje moždane arterije (182).

1.7.3 Značaj rekanalizacije prethodno okludiranog krvnog suda

Lečenje akutnog ishemijskog moždanog udara bazira se na „rekanalizacionoj hipotezi“, pri čemu ponovno otvaranje krvnog suda, vodi regionalnoj reperfuziji i spašavanju ishemijskom ugrožnog tkiva. Prema podacima meta analize iz 2007. godine, rekanalizacija prethodno okludiranog krvnog suda, 24 sata nakon moždanog udara, postignuta je

- spontano u 24.1% slučajeva,
- nakon intravenske trombolitičke terapije u 46.2% slučajeva i
- nakon intraarterijske trombolize u 62.3% slučajeva.

Rekanalizacija je bila udružena sa 4-5 puta većom šansom za povoljan funkcionalni ishod i 4-5 puta manjom šansom za smrtni ishod. Rana rekanalizacija (nakon 6 časova) jače je korelirala sa povoljnim ishodom u odnosu na onu nakon 24 časa, čime je još jednom naglašen značaj faktora - vreme (183). U kanadskoj studiji koja je pratila vaskularni status kod 1341 pacijenata, od kojih je 216 trombolizirano, pokazan je nedvosmisleni uticaj rekanalizacije (naročito rane) na povoljan ishod i smanjenje mortaliteta, mada je stopa rekanalizacije, procenjena nakon 2 časa bila nezadovoljavajuća (Slika 6).



Slika 6. Stopa rekanalizacije nakon intravenske trombolitičke terapije u *Calgary Stroke Program-u* (116,184)

Legenda: ACM – a. cerebri media (M1 i M2 segment); ACI – a. carotis interna; AB – a. basilaris

Lokalizacija okluzije i veličina tromba bitni su prediktori uspešne rekanalizacije. U studiji koja je putem transkranijalnog dopplera pratila rekanalizaciju krvnih sudova kod 335 tromboliziranih pacijenta, najveća stopa rekanalizacija postignuta je u distalnom delu ACM (44.2%), a najmanja u terminalnim delu unutrašnje karotidne arterije (5.9%), pri čemu su ovi pacijenti ujedno imali i najgoru prognozu (185). Dakle, trombolitička terapija je manje uspešna kod pacijenata sa proksimalnom okluzijom velikih krvnih sudova (186). U retrospektivnoj studiji

Riedel-a i saradnika pokazano je da rt-PA nema potencijal da rekanališe okludirane krvne sudove sa trombom dužim od 8 mm (115).

Uspešnija rekanalizacija se postiže mehaničkom trombektomijom, gde se prijavljene stope kreću od 75% do 94% (na osnovu CT/MRI angiografije, 24 sata nakon procedure) (120,122,123). Ipak, nemaju svi pacijenti kod kojih je rekanalizacija krvnog suda postignuta, dobar ishod. U meta-analizi endovaskularnih istraživanja u lečenju AIMU, pronađeno je da 54% pacijenata sa uspešno načinjenom rekanalizacijom ima nepovoljan funkcionalni ishod, čime je uveden pojam „uzaludne rekanalizacije“ (119,187). Neki od prediktora „uzaludne rekanalizacije“ su teži moždani udar, starija životna dob, duže vreme do aplikacije terapije, veći infarkti lokalizovani u dubokoj belojoj moždanoj masi (identifikovani na DWI sekvenciji MRI), leukoarajoza, odsustvo kolaterala, ASPECT skor manji od 5 (187).

Biološki mehanizmi koji bi mogli objasniti izostanak dobrog ishoda su svakako mogućnost distalne embolizacije, mikrocirkulatorna okluzija, kasna rekanalizacija, reperfuziona povreda tkiva i mogućnost nastanka hemoragijske transformacije infarkta. Meta-analiza *Rha* i saradnika nije pronašla povećanu stopu hemoragijske transformacije kod pacijenata sa uspešnom rekanalizacijom (183). U prospektivnoj studiji na malom uzorku (32 trombolizirana pacijenta sa proksimalnom okluzijom ACM), utvrđeno je da hemoragijska transformacija po tipu hemoragijskog infarkta (HI1 i HI2) predstavlja marker upešne, rane rekanalizacije, što vodi manjem volumenu infarkta i povoljnom funkcionalnom ishodu. Sa druge strane, kasna rekanalizacije (> 6 časova od nastanka AIMU) bila je povezana sa parenhimskim tipom hematoma (PH) i lošim ishodom (188).

Veći broj strategija ispitivan je u cilju poboljšanja efikasnosti rt-PA i povećanja stope rekanalizacije:

- razvoj tenekteplaze – veća rezistencija na inhibitore fibrinolize, duže poluvreme eliminacije i veća fibrin-specifičnost
- dodavanje molekula koji inhibiraju PAI 1 i TAFI – ispitivano na animalnim modelima
- koadministracija antiagregacionih lekova sa rt-PA – povećava rizik od krvarenja (184)

- sonotromboliza – korišćenje ultrazvuka za poboljšanje efikasnosti trombolize; prema rezultatima meta-analize iz 2010. godine sonotromboliza ultrazvukom visoke frekvence je bezbedna i dovodi do veće stope rekanalizacije i 2 puta boljeg ishoda u odnosu na samo terapiju rt-PA (188). Međutim, rezultati NOR-SASS (*eng. Norwegian Sonothrombolysis in Acute Stroke Study*) studije sa kontrastnom sonotrombolizom, objavljeni 2017. g., bili su neutralni (189), te poslednje američke smernice ne preporučuju upotrebu sonotrombolize u lečenju AIMU (57).

1.7.4 Uloga scoring sistema u predikciji ishoda

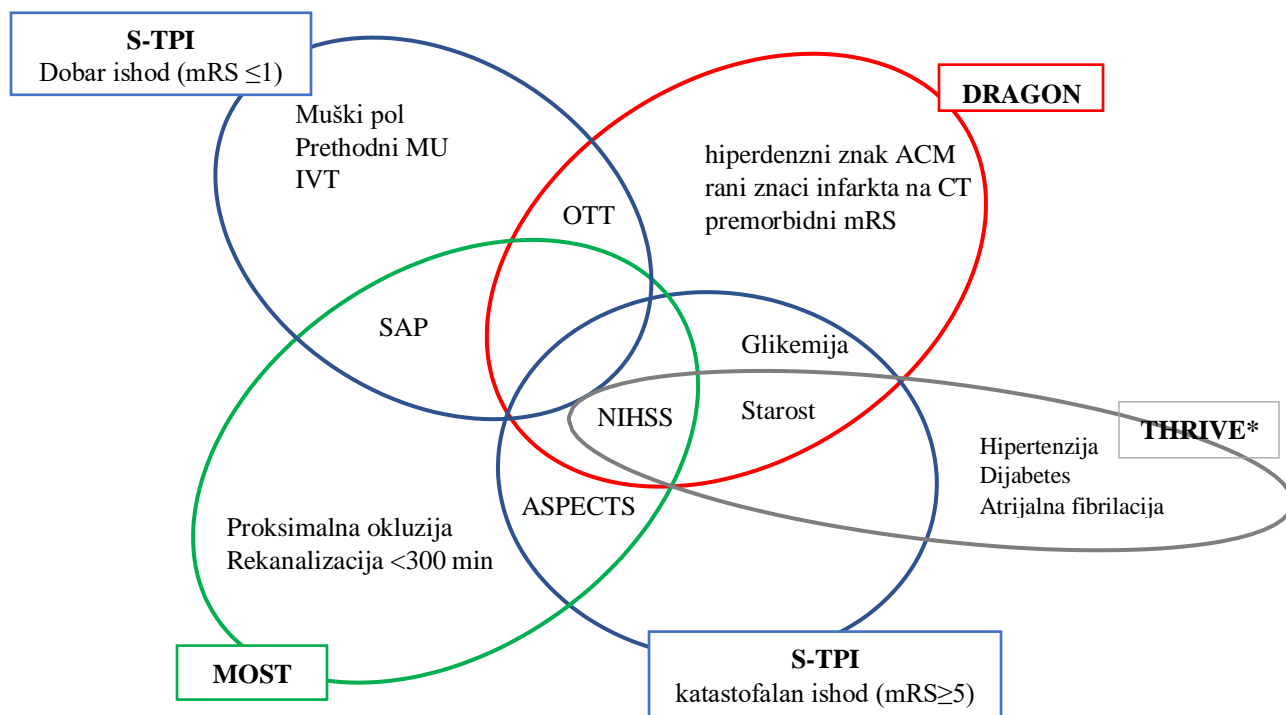
U svakodnevnom kliničkom radu sa pacijentima obolelim od moždanog udara, neurolozi se najčešće oslanjaju na sopstveno iskustvo u proceni funkcionalnog ishoda i mortaliteta. Prediktivne skale predstavljaju objektivna merila ishoda, korisna iz najmanje tri razloga:

- Pružaju pacijentu i njegovoj porodici neophodne informacije o prognozi, na osnovu kojih je moguće planiranje daljeg zbrinjavanja i eventualnog smeštaja pacijenta u odgovarajuću ustanovu
- Korisne su pri donošenju odluka o primeni terapije (npr. izbegavanje potencijalno štetne terapije, kod onih koji bi postigli odličan ishod ili identifikacija pacijenata koji bi imali loš ishod, te usmeravanje na druge terapijske opcije)
- Mogu doprineti adekvatnom izboru pacijenata za uključivanje u klinička istraživanja (randomizovana i nerandomizovana) (190,191).

Nekoliko faktora čini prediktivnu skalu korisnom: tačnost previđanja, validacija u različitim populacionim grupama, primenljivost u ciljanoj populaciji, jednostavnost, uticaj na izbor terapijske opcije ili sprečavanje/izbegavanje lošeg ishoda (192).

Skorovi za predikciju ishoda kod tromboliziranih pacijenata, kao i varijable koje ih čine, prikazani su na slici 7. DRAGON skor je kreiran 2012. g. i predstavlja desetobodovni sistem koji se sastoji od 6 varijabli dostupnih odmah na prijemu: hiperdenzni znak ACM/rani znaci ishemije na nativnom CT pregledu mozga, premorbidni mRS, godine života, prijema glikemija, vreme od nastanka moždanog udara do intravenske trombolize i težina moždanog udara merena NIHSS skorom (Prilog 4). Više vrednosti DRAGON skora, nose veću šansu za loš ishod, pri čemu

specifičnost za oba ekstremna pola dostiže do 100% (193). Skor je višestruko eksterno validiran (194–198), a pokazana je i njegova korist u predikciji ishoda kod pacijenata lečenih intravenskom trombolizom i mehaničkom trombektomijom (199). Takođe, poboljšanje preciznosti se može postići dodavanjem neuroimidžing informacija, poput magnetne angiografije i DWI-ASPECTS (200,201). Za izračunavanje ovog skora potrebno je manje od jednog minuta (193).



Slika 7. Venov dijagram koji ilustruje zajedničke i posebne prediktore u skorovima za predikciju funkcionalnog ishoda kod pacijenata sa AIMU lečenih intravenskom trombolitičkom terapijom (prilagođeno iz Ntaios et al., 2015; (190))

*Legenda: SAP – sistolni arterijski pritisak; OTT – Onset-to-Treatment Time; TPI – Stroke - Thrombolytic Predictive Instrument (202); MOST - Multimodal Outcome Score for Stroke Thrombolysis (203); DRAGON – hiperdenzni znak ACM/rani znaci infarkta na CT pregledu mozga, premorbidni mRS, starost, glikemija na prijemu, OTT i NIHSS na prijemu (193); THRIVE – Total Health Risks in Vascular Events (204), *inicijalno osmišljen za predikciju ishoda kod endovaskularnih procedura*

ASTRAL (eng. *Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne*) skor je napravljen u svrhu predikcije ishoda kod svih pacijenata sa AIMU, ali je validiran i u velikoj kohorti tromboliziranih pacijenata SITS-IST registra (196). Sastoji se od šest kliničkih varijabli: godine života, inicijalni

NIHSS skor, vreme od nastanka moždanog udara do prijema, deficit u vidnom polju, prijemna glikemija i stanje svesti (205). Pokazano je da DRAGON, ASTRAL i SEDAN skor, koji se koristi za predikciju sICH nakon intravenske trombolitičke terapije, sa većom tačnošću procenjuju ishod, u odnosu na kliničare (191).

Bojazan od simptomatske intrakranijalne hemoragije može uticati na odluku kliničara o primeni intravenske trombolitičke terapije. U SITS-MOST studiji, starija života dob, više vrednosti glikemije, visok NIHSS skor i vidljivi znaci ishemije na neuroimidžingu, identifikovani su kao prediktori lošeg ishoda, dok su dodatni prediktori razvoja sICH bili sistolni krvni pritisak, atrijska fibrilacija i telesna masa (206). U poslednji nekoliko godina razvijeno je 7 skorova za predikciju sICH nakon primene rt-PA (Tabela 7). Najčešće varijable u ovim skorovima predstavljaju godine života, težina moždanog udara procenjena NIHSS skorom i prijemna hiperglikemija.

Tabela 7. Skorovi za predikciju sICH nakon intravenske trombolitičke terapije

<i>Skor</i>	<i>Komponente</i>
MSS (207)	godine života, inicijalni NIHSS skor, glikemija na prijemu, broj trombocita
HAT (208)	hipodenzitet na CT pregledu, inicijalni NIHSS skor, glikemija na prijemu
SITS (209)	godine života, inicijalni NIHSS skor, glikemija na prijemu, prethodna upotreba antiagregacione terapije, telesna masa, OTT, anamnestički podatak o hipertenziji
GRASP (GWTG) (210)	godine života, inicijalni NIHSS, glikemija na prijemu, SAP, etnička pripadnost, muški pol
SPAN-100 (211)	godine života, inicijalni NIHSS skor
SEDAN (212)	godine života, inicijalni NIHSS skor, glikemija na prijemu, rani znaci infarkta na CT pregledu, hiperdenzni znak cerebralne arterije
THRIVE (213)	godine života, inicijalni NIHSS skor, prisustvo hipertenzije, atrijske fibrilacije i dijabetes melitusa

U studiji koja je vršila komparaciju 8 skorova za predikciju sICH, najbolju prediktivnu vrednost imali su DRAGON, s-TPI i HAT. Naglašena je bitnost dve varijable, koje su zajedničke za sva tri skora, a to su težina moždanog udara i hiperglikemija (214).

2 CILJEVI I HIPOTEZE

Ciljevi istraživanja su:

- 1) Utvrditi prediktore ranog neurološkog poboljšanja nakon 24 sata i povoljnog neurološkog ishoda nakon 3 meseca, kod pacijenata sa AIMU lečenih intravenskom trombolitičkom terapijom
- 2) Utvrditi uticaj rekanalizacije prethodno okludiranog krvnog suda na klinički ishod
- 3) Testirati DRAGON skor u predikciji tromesečnog ishoda

Hipoteze:

- 1) Mlađa životna dob, blaži moždani udar i ranija primena intravenske trombolitičke terapije predstavljaju prediktore povoljnog neurološkog ishoda
- 2) Rekanalizacija prethodno okludiranog krvnog suda značajno je povezana sa povoljnim neurološkim ishodom
- 3) Pacijenti sa niskim vrednostima DRAGON skora imaju veliku verovatnoću za povoljan neurološki ishod

3 MATERIJAL I METODE

3.1 Mesto istraživanja, tip studije i konstrukcija uzorka

Istraživanje najvećim delom predstavlja retrospektivnu analizu podataka pacijenata sa AIMU lečenih intravenskom trombolitičkom terapijom na Odeljenju urgentne neurologije i na Klinici za neurologiju, Kliničkog centra Vojvodine, u periodu od 09.11.2008. godine do 12.12.2018. godine. Podaci predstavljaju deo prospektivnog, otvorenog registra tromboliziranih pacijenata u našem centru. Ispitanici su lečeni intravenskom primenom alteplaze (Actilyse® 50mg/50ml, prašak i rastvarač za injekciju/infuziju), u okviru prva 4.5 časa od nastanka simptoma moždanog udara, prema važećem protokolu, kreiranom u odnosu na evropske i američke smernice (Prilog 5).

Odabir pacijenata za ulazak u studiju vršen je na sledeći način:

➤ Inkluzioni kriterijumi:

- akutni ishemijski moždani udar lečen intravenskom trombolitičkom terapijom, prema važećem protokolu

➤ Ekskluzioni kriterijumi za studiju:

- nepotpuna medicinska dokumentacija
- nedostupnost pacijenta za kontrolu nakon 3 meseca,
- mehanička trombektomija načinjena nakon primenjene IVT
- naknadno utvrđen imitator moždanog udara.

U pomenutom vremenskom periodu, ukupno 424 pacijenta je primilo intravensku trombolitičku terapiju. Iz studije su isključena 22 pacijenta koja su nakon IVT lečena mehaničkom trombektomijom, 2 pacijenta sa *stroke mimic*-om i 3 pacijenta čije istorije bolesti nisu bile dostupne za analizu. Analiza procene uticaja različitih faktora na rano neurološko poboljšanje, uključila je podatke 397 bolesnika, dok je analiza na povoljan neurološki ishod nakon 3 meseca sprovedena je na 379 bolesnika, s obzirom na činjenicu da je 18 bolesnika izgubljeno za praćenje.

Prikupljani su sledeći podaci iz istorija bolesti pacijenata:

- sociodemografske karakteristike, podaci iz lične anamneze o faktorima rizika za moždani udar, pridruženim bolestima, štetnim navikama i terapiji koju pacijent koristi

- neurološki status na prijemu, nakon 2 i 24 sata, nakon 7 dana i na otpustu, iskazan NIHSS skorom
- funkcionalni status na prijemu i na otpustu izražen modifikovanom Rankinovom skalom - mRS
- kardiološki status i vrednosti arterijske tenzije (SAP – sistolni arterijski pritisak, DAP – dijastolni arterijski pritisak, MAP – srednja vrednost (eng. *mean*) arterijskog pritiska)
- laboratorijske analize na prijemu, koje obuhvataju vrednosti hemoglobina, glikemiju, broj trombocita, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT), protrombinsko vreme (PT) i INR (eng. *international normalized ratio* – INR)
- CT mozga na prijemu i najmanje nakon 24 sata od primene leka, kao i CT angiografija (CTA) na prijemu i nakon 24 sata, ukoliko je načinjena
- određivanje ASPECT skora na inicijalnom CT pregledu mozga
 - telesna masa pacijenta
 - doza leka i tačno vreme primene leka
 - magnetno rezonantni imidžing (MRI) i magnetno rezonantna angiografija (MRA), ukoliko je pregled načinjen
 - vaskularni status evaluiran uz pomoć dupleks skenera karotidnih arterija i transkranijalnog doplera vertebro-bazilarnog sliva i/ili CTA/MRA
 - prisustvo simptomatske intrakranijalne hemoragije – sICH, definisane prema ECASS II kriterijumima: bilo koje intracerebralno krvarenjenje sa neurološkim pogoršanjem u vidu povećanja NIHSS skora za 4 ili više poena, u okviru 7 dana od aplikacije terapije ili smrtni ishod vezan za krvarenje (215)
 - prisustvo hemoragijske transformacije infarkta na CT mozga, definisamo prema ECASS II kriterijumima: *Hemoragijski infarkt* (HI): petehijalna krvarenja po obodu infarkta (tip 1) i slivena krvarenja u zoni infarkta, bez efekta mase (tip 2); *Parenhimski hematoma* (PH): manje konfluentno krvarenje u infarktu sa blagim efektom mase (<30% infarktne zone) (tip 1) i veće krvarenje u infarktu sa značajnim efektom mase (tip 2) (215)
 - lipidni status
 - ehokardiografija, rađena kod pojedinih pacijenata u svrhu utvrđivanja etiologije ishemijskog moždanog udara
 - etiologija moždanog udara utvrđena prema TOAST klasifikaciji (50)

- tip moždanog udara utvrđen prema OCSF klasifikaciji (46)
- podaci sa otpusta: ukupan broj bolničkih dana, terapija na otpustu i podatak gde je pacijent upućen (kući/u neki od rehabilitacionih centara)

DRAGON skor je izračunavan za svakog pacijenta na osnovu varijabli dostupnih na prijemu (Prilog 4).

3.2 Definisane ishoda

Funkcionalni status, izražen modifikovanom Rankinovom skalom, procenivan je 3 meseca nakon moždanog udara, na neurološkoj kontroli ili putem telefonske ankete. Svi podaci su unošeni u specijalno kreirani anketni list (Prilog 6).

Rano neurološko poboljšanje (RNP) definisano je kao pad NIHSS skora za 40% nakon 24 sata, u odnosu na inicijalnu vrednost.

Povoljan neurološki ishod (PNI) definisan je kao mRS 0-2, tri meseca nakon moždanog udara.

3.3 Statističke metode

Za statističku obradu podataka korišćen je softver *IBM SPSS Statistics ver 23.0*.

Vrednosti kategorijalnih varijabli prikazane su kao broj ispitanika (n) i procenat (%). Utvrđivanje statističke značajnosti razlika između grupa u slučaju kategorijalnih varijabli sprovedeno je χ^2 testom. Nakon provere raspodele vrednosti i homogenosti varijanse kontinuiranih varijabli utvrđeno je da za većinu parametara raspodela značajno odstupa od normalne (Kolmogorov-Smirnov test) i da su varijanse nehomogene, te su za prikaz mera centralne tendencije korišćene medijana i interkvartilni raspon (IQR), a za poređenje statističke značajnosti razlika između grupa korišćeni su neparametrijski testovi:

- Man-Vitnijev U (*Mann-Whitney U*) test za poređenje dve grupe ispitanika (grupe podeljene u odnosu na postizanje RNP, odnosno PNI),
- Friedmanov test za poređenje razlike kontinuiranih varijabli u više od dve tačke vremena

Raspodele vrednosti ispitivanih parametara prikazane su grafički pomoću pravougaonih dijagrama (eng. *boxplot*). Središnja horizontalna linija koja prolazi kroz pravougaonik predstavlja medijanu, dok sam pravougaonik označava interkvartilnu vrednost (Q1-Q3) tj. raspon vrednosti ispitivanog obeležja koje su zabeležene kod 50% slučajeva (onih koji se nalaze u sredini distribucije frekvencije). Tzv. “repovi” koji izlaze iz pravougaonika idu od najnižih do najviših zabeleženih vrednosti. Kružićima su označene netipične vrednosti (eng. *outlayer*) kojima se smatra svaka izmerena vrednost koja je od ivica pravougaonika udaljena više od 1,5 njegove dužine, dok se ekstremnim vrednostima smatra svaka izmerena vrednost koja je od ivica pravougaonika udaljena više od 3 njegove dužine.

Radi utvrđivanja značaja pojedinačnih parametara u predviđanju RNP i povoljnog neurološkog ishoda, kao i radi određivanja optimalnih graničnih (*cut-off*) vrednosti parametara koji su prvobitnim analizama pokazali prediktivni značaj, konstruisane su *Receiver operating curve (ROC)* krive, izračunate površine ispod krive (eng. *Area under the curve – AUC*), te određene granične vrednosti koje sa najboljim odnosom senzitivnosti i specifičnosti predviđaju RNP, odnosno povoljan neurološki ishod nakon 3 meseca.

Za istovremenu ocenu uticaja više faktora na razvoj RNP, povoljan neurološki ishod kao i određivanje veličine uticaja svakog od posmatranih parametara, sprovedena je multivarijantna regresiona analiza metodom binarne logističke regresije. Konstruisani su regresioni modeli u koje su kao zavisne promenljive uključeni RNP, odnosno PNI. Za nezavisne promenljive koje su uključene u model izabrani su oni parametri koji su prvobitnom univarijantnom analizom pokazali prediktivni značaj. U slučaju postojanja multikolinearnosti između parametara u model je uključen onaj parametar koji je univarijantnom analizom pokazao veći prediktivni značaj.

S obzirom na prirodu podataka za utvrđivanje postojanja veze između varijabli korišćena je Spirmanova korelacija ranga.

Kritične vrednosti p kao rizika zaključivanja, prilikom testiranja hipoteza korišćene su prema sledećim kriterijumima:

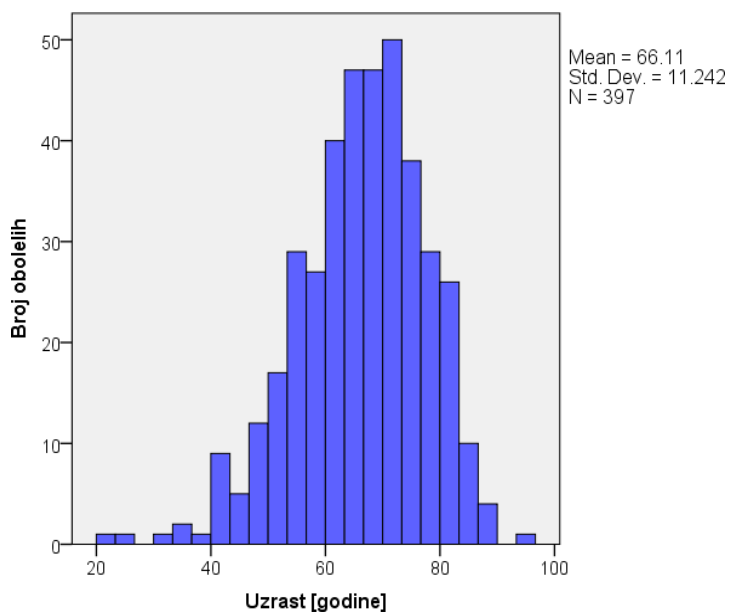
- a) $p > 0.100$ - nema značajne razlike testiranih varijabli,
- b) $0.10 > p > 0.05$ - postoji razlika između ispitivanih varijabli, ali je povećan rizik zaključivanja i
- c) $p < 0.05$ - postoji statistički značajna razlika između ispitivanih varijabli.

4 REZULTATI

4.1 Karakteristike ispitanika

Istraživanjem je obuhvaćeno 397 bolesnika lečenih na Klinici za neurologiju i na Odeljenju urgentne neurologije, Kliničkog centra Vojvodine u periodu od 09.11.2008. godine do 12.12.2018. godine.

Prosečna starost bolesnika iznosila je $66,11 \pm 11,24$ godine. Distribucija prema uzrastu prikazana je na Grafikonu 2.

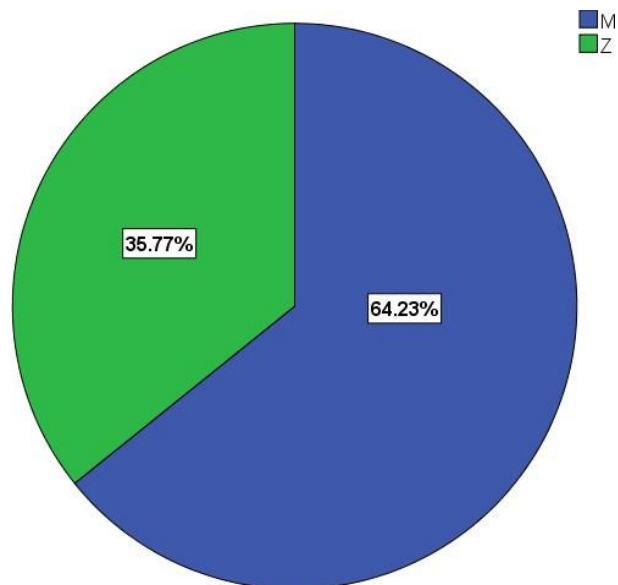


Grafikon 2. Distribucija prema uzrastu

Analizom polne strukture zabeležen je veći broj pacijenata muškog pola. Polna struktura prikazana je u Tabeli 8 i na Grafikonu 3.

Tabela 8. Polna struktura ispitanika

	n	%
<i>Muški</i>	255	64.2
<i>Ženski</i>	142	35.8
Ukupno	397	100.0



Grafikon 3. Polna struktura bolesnika obuhvaćenih ispitivanjem

Struktura faktora rizika data je u Tabeli 9.

Tabela 9. Struktura vaskularnih faktora rizika

		n	%
<i>Hipertenzija</i>		349	87.9
<i>Dijabetes melitus</i>		80	20.2
<i>Pušenje</i>		124	31.2
<i>Hiperlipoproteinemija</i>		186	46.9
<i>Tip hiperlipoproteinemije</i>	Bez	211	53.1
	IIa	91	22.9
	IIb	61	15.4
	IV	34	8.6
<i>Atrijalna fibrilacija</i>		131	33.0
<i>Kardiomiopatija</i>		70	17.6
<i>Alkohol</i>		14	3.5

Prethodna upotreba lekova prikazana je u Tabeli 10.

Tabela 10. Upotreba lekova pre nastanka moždanog udara

	n	%
<i>Aspirin</i>	117	29.5
<i>Klopidogrel</i>	14	3.5
<i>OAKT</i>	10	2.5
<i>Statini</i>	45	11.3
<i>Antihipertenzivi</i>	254	64.0

Osamdeset osam (22,2%) bolesnika primilo je antihipertenzivnu terapiju u cilju sniženja arterijskog pritiska pre primene rt-PA.

Inicijalno zabeležene vrednosti kliničkih parametara prikazani su u Tabeli 11.

Tabela 11. Vrednosti kliničkih parametara na prijemu

	Medijana	IQR
<i>NIHSS</i>	13.00	9.00-17.00
<i>SAP (mmHg)</i>	155.00	140.00-170.00
<i>DAP (mmHg)</i>	90.00	80.00-100.00
<i>MAP (mmHg)</i>	111.67	100.00-120.00
<i>Hemoglobin (g/l)</i>	142.00	131.00-151.00
<i>Glikemija (mmol/l)</i>	7.00	6.20-9.00
<i>Trombociti ($\times 10^9/l$)</i>	219.00	181.00-257.00
<i>aPTT (s)</i>	25.4	23.4-27.9
<i>PT – INR (R)</i>	1.03	0.97-1.11
<i>Telesna masa (kg)</i>	80.00	74.00-90.00

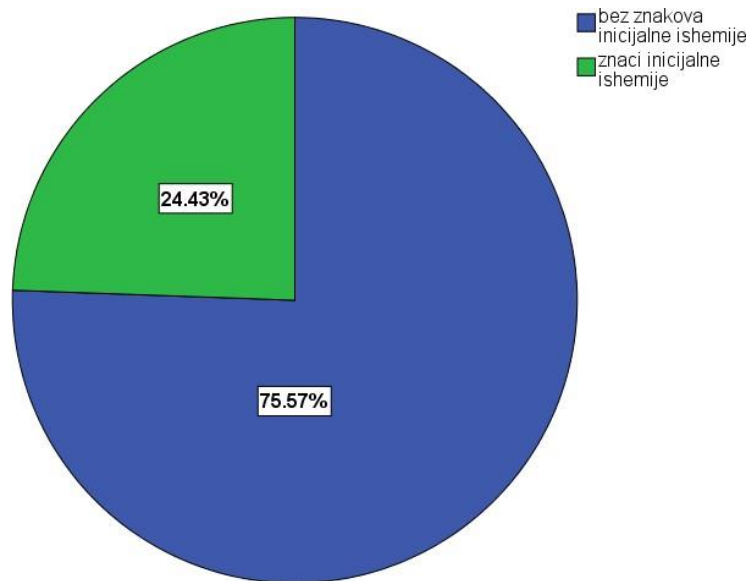
Legenda: SAP – sistolni arterijski pritisak, DAP – dijastolni arterijski pritisak, MAP – srednja vrednost (eng. *mean*) arterijskog pritiska; aPTT - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT), PT-INR- protrombinsko vreme (eng. *international normalized ratio – INR*)

Prosečna vremena koja mogu potencijalno uticati na uspešnost terapije data su u Tabeli 12. Najveći broj pacijenata lečen je u periodu od 91-180 minuta (n=232; 58.4%), zatim u periodu od 181-270 minuta (n=132; 33.2%), a najmanje u prvih 90 minuta (n=20; 5.1%) od nastanka tegoba. Kod 13 pacijenata (3.3%), postojao je protokol odstupanja u pogledu preporučenog vremena.

Tabela 12. Relevantna prosečna vremena

Vreme u minutima	Medijana	IQR
OTT (<i>onset to treatment time</i>)	160.00	130.00-205.00
DNT (<i>door to needle time</i>)	80.00	61.00-99.00
DTCT (<i>door to CT time</i>)	45.00	30.00-60.00
Vreme do Urgentnog centra	75.00	50.00-119.00
Vreme do CT	108.50	81.00-153.00

Neuroradiološke karakteristike koje se odnose na CT pregled mozga na prijemu, date su na Grafikonu 4 i u Tabeli 13.



Grafikon 4. Znaci inicijalne ishemije na CT pregledu mozga na prijemu

Tabela 13. Neuroradiološke karakteristike na prijemu

		n	%
Hiperdenzni znak ACM		115	29.0
Leukoarajoza		70	17.6
ASPECTS	3	1	0.3
	5	1	0.3
	6	7	1.8
	7	17	4.3
	8	66	16.6
	9	63	15.9
	10	242	61.0

Legenda: ACM . a. Cerebri media; ASPECTS - eng. Alberta Stroke Program Early CT Score

Vrednosti NIHSS skora pri prijemu, nakon 2h i nakon 24h prikazane su u Tabeli 14. Friedmanov test pokazuje visoko statistički značajno smanjenje vrednosti NIHSS skora u prvih 24h, na celokupnom uzorku.

Tabela 14. NIHSS skor na prijemu, nakon 2 i 24 časa

	Medijana	IQR	p
NIHSS na prijemu	13.00	9.00-17.00	<0,001
NIHSS nakon 2h	10.00	5.00-15.00	
NIHSS nakon 24h	8.00	3.00-14.00	

4.2 Predikcija ranog neurološkog poboljšanja

Rano neurološko poboljšanje nakon 24h postignuto je kod 145 bolesnika (36.5%). Sa ciljem ispitivanja faktora povezanih sa ranim neurološkim poboljšanjem, upoređeni su uzrast, pol, faktori rizika za moždani udar, prethodna primena lekova, klinički i laboratorijski parametri zabeleženi pri prijemu u bolnicu i inicijalni CT nalaz između grupa sa RNP i bez RNP.

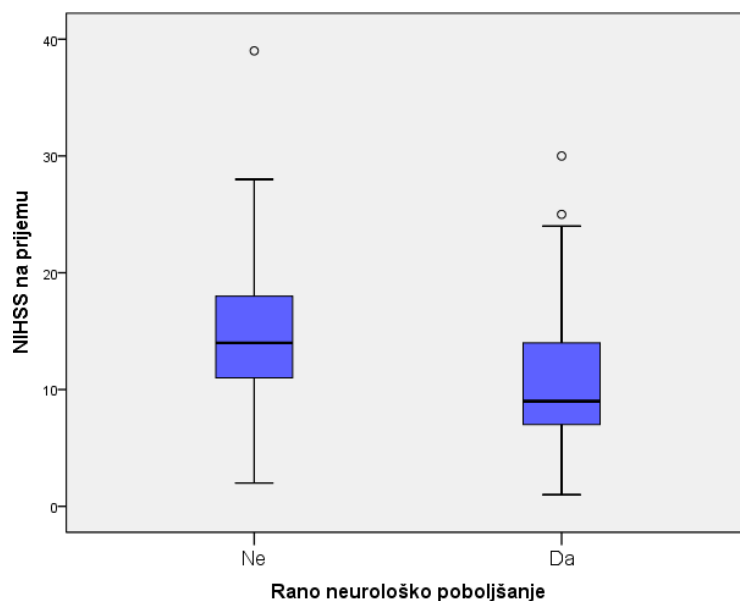
Tabela 15. Povezanost kliničkih, laboratorijskih parametara i ASPECT skora sa RNP

	RNP	Medijana	IQR	p
<i>Uzrast (god)</i>	Ne	68.84	60.15-75.90	0.000
	Da	64.77	57.00-70.44	
<i>Vreme do UC (min)</i>	Ne	75.00	51.00-115.00	0.836
	Da	71.50	50.00-123.00	
<i>Vreme do CT (min)</i>	Ne	109.50	80.00-152.50	0.712
	Da	106.50	82.50-156.00	
<i>OTT (min)</i>	Ne	164.50	125.50-205.00	0.670
	Da	160.00	130.00-210.00	
<i>DNT (min)</i>	Ne	79.00	60.00-98.00	0.382
	Da	80.00	63.00-100.00	
<i>DTCT (min)</i>	Ne	43.50	30.00-60.00	0.635
	Da	45.00	30.00-63.50	
<i>ASPECTS</i>	Ne	10.00	8.00-10.00	0.001
	Da	10.00	9.00-10.00	
<i>NIHSS na prijemu</i>	Ne	14.00	11.00-18.00	0.000
	Da	9.00	7.00-14.00	
<i>SAP (mmHg)</i>	Ne	155.00	140.50-170.00	0.031
	Da	150.00	140.0-164.00	
<i>DAP (mmHg)</i>	Ne	90.00	80.00-100.00	0.951
	Da	90.00	80.00-95.00	
<i>MAP (mmHg)</i>	Ne	112.00	100.00-121.33	0.307
	Da	110.00	100.00-120.00	
<i>Hemoglobin (g/l)</i>	Ne	142.00	129.00-151.00	0.269
	Da	142.50	134.00-151.00	

Tabela 15. (nastavak) - Povezanost kliničkih, laboratorijskih parametara i ASPECT skora sa RNP

	RNP	Medijana	IQR	p
Glikemija (mmol/l)	Ne	7.10	6.20-9.10	0.117
	Da	6.85	6.00-8.45	
Trombociti ($\times 10^9/l$)	Ne	219.00	179.00-257.00	0.813
	Da	219.00	182.00-257.50	
aPTT (s)	Ne	23.40	0.98-26.40	0.604
	Da	22.80	0.96-26.50	
PT – INR (R)	Ne	1.04	0.97-1.11	0.388
	Da	1.02	0.96-1.09	
Telesna masa (kg)	Ne	80.00	72.00-90.00	0.329
	Da	82.39	75.00-91.22	

Legenda: UC – Urgentni centar; OTT – vreme od nastanka tegoba do primene terapije (eng. *onset to treatment time*); DNT – vreme od ulaska u UC do primene terapije (eng. *door to needle time*); DTCT – vreme do CT pregleda (eng. *door to CT time*); ASPECTS – eng. *Alberta Stroke Program Early CT Score*; SAP – sistolni arterijski pritisak, DAP – dijastolni arterijski pritisak, MAP – srednja vrednost (eng. *mean*) arterijskog pritiska; aPTT - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT), PT-INR- protrombinsko vreme (eng. *international normalized ratio – INR*)



Grafikon 5. NIHSS na prijemu u odnosu na RNP

Tabela 16. Povezanost pola, faktora rizika, prethodne upotrebe lekova i neuroradioloških parametara na prijemu sa RNP

		Rano neurološko poboljšanje		Total	p	
		Ne	Da			
<i>Muški pol</i>	n	162	93	255	0.976	
	%	63.5	36.5	100.0		
<i>Inicijalna ishemija na CT pregledu</i>	n	67	30	97	0.188	
	%	69.1	30.9	100.0		
<i>Hiperdenzni znak ACM</i>	n	85	30	115	0.005	
	%	73.9	26.1	100.0		
<i>Leukoarajoza</i>	n	50	20	70	0.131	
	%	71.4	28.6	100.0		
<i>Aspirin</i>	n	72	45	117	0.604	
	%	61.5	38.5	100.0		
<i>Klopidogrel</i>	n	12	2	14	0.079	
	%	85.7	14.3	100.0		
<i>Statini</i>	n	31	14	45	0.423	
	%	68.9	31.1	100.0		
<i>Antihipertenzivna terapija</i>	n	170	84	254	0.057	
	%	66.9	33.1	100.0		
<i>Snižavanje arterijskog pritiska pre IVT</i>	n	63	25	88	0.079	
	%	71.6	28.4	100.0		
<i>Hipertenzija</i>	n	227	122	349	0.113	
	%	65.0	35.0	100.0		
<i>Dijabetes melitus</i>	n	56	24	80	0.185	
	%	70.0	30.0	100.0		
<i>Pušenje</i>	n	88	44	124	0.806	
	%	64.5	35.5	100.0		
<i>Hiperlipoproteinemija</i>	n	105	81	186	0.005	
	%	56.5	43.5	100.0		
<i>Tip hiperlipoproteinemije</i>	<i>Bez</i>	n	134	55	189	0.032
		%	70.9	29.1	100.0	
	<i>IIa</i>	n	52	39	91	
		%	57.1	42.9	100.0	
	<i>IIb</i>	n	37	24	61	
		%	60.7	39.3	100.0	
	<i>IV</i>	n	16	18	34	
		%	47.1	52.9	100.0	
<i>Hipo HDL</i>	n	0	1	1		
	%	71.4	28.6	100.0		
<i>Atrijalna fibrilacija</i>	n	98	33	131	0.001	
	%	74.8	25.2	100.0		
<i>Kardiomiopatija</i>	n	44	26	70	0.881	
	%	62.9	37.1	100.0		
<i>Alkohol</i>	n	7	7	14	0.280	
	%	50.0	50.0	100.0		
<i>Glikemija >8 mmol/l</i>	n	90	45	135	0.343	
	%	66.7	33.3	100.0		

Legenda: ACM – a. cerebri media; IVT – intravenska tromboliza

Radi izdvajanja nezavisnih prediktora ranog neurološkog poboljšanja načinjena je binarna logistička regresija. U model su uključeni parametri koji su prethodnim analizama pokazali najveći prediktivni značaj (uzrast bolesnika, NIHSS skor pri prijemu, ASPECTS, SAP, atrijalna fibrilacija, tip hiperlipidemije, snižavanje arterijskog pritiska pre aplikacije rt-PA, prethodna upotreba antihipertenzivne terapija, hiperdenzni znak ACM na inicijalnom CT pregledu). Model je u celini bio statistički značajan χ^2 (14, N=390) = 69,628; p=0,000; što pokazuje da model uspešno razlikuje bolesnike kod kojih je došlo do RNP u odnosu na one kod kojih do RNP nije došlo. Model u celini objašnjava između 17,1 i 23,4% varijanse u smislu razvoja RNP i tačno klasifikuje 72,5% slučajeva. Uvođenjem u regresioni model od posmatranih prediktora samo su tri nezavisne promenljive (uzrast p=0,048, NIHSS pri prijemu p=0,000 i ASPECT p=0,024) dale jedinstven statistički značajan doprinos modelu kao celini.

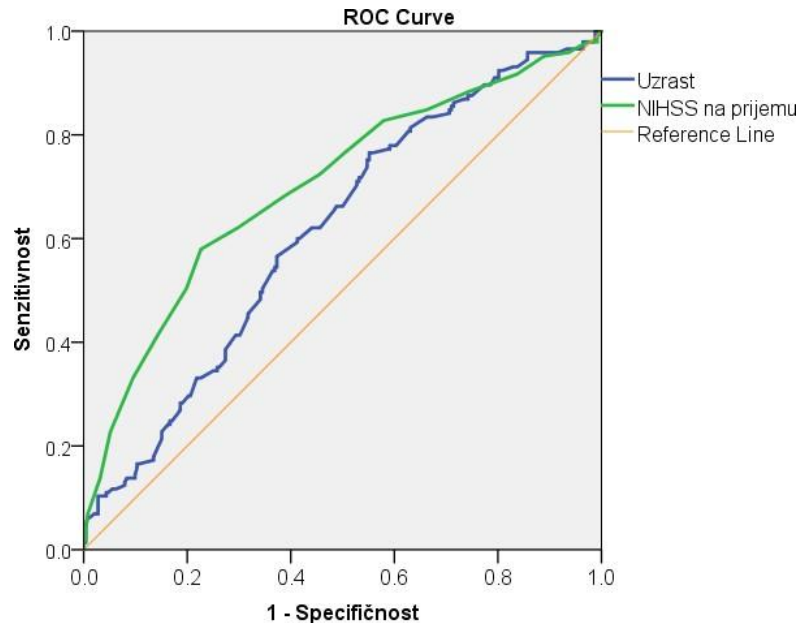
Multivarijantna regresiona analiza izdvojila je:

- mlađi uzrast (*Odds-ratio* Exp(B)=0.975, 95% CI for Exp(B)=0.951-1.000, p=0,048),
- niže vrednosti NIHSS skora (*Odds-ratio* Exp(B)=0.882, 95% CI for Exp(B)=0.837-0.930, p=0,000) i
- viši ASPECT (*Odds-ratio* Exp(B)=1.353, 95% CI for Exp(B)=1.041-1.758, p=0,024) kao jedinstvene nezavisne prediktore ranog neurološkog poboljšanja.

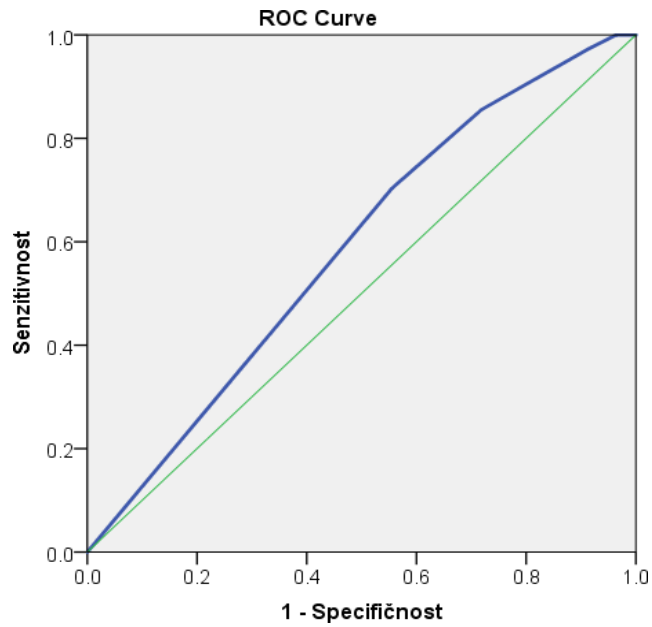
Sa ciljem pronalaska optimalnih *cut-off* vrednosti parametara koji su se pokazali prediktorima RNP-a konstruisane su ROC krive (Grafikon 6 i Grafikon 7). Najveća površina ispod krive zabeležena je za NIHSS pri prijemu. Sa senzitivnošću od 60% i specifičnošću od 59% pacijenti mlađi od 66 godina imaju veće šanse za RNP.

Tabela 17. Nezavisni prediktori ranog neurološkog poboljšanja i njihove *cut-off* vrednosti

	AUC	p	95% CI	Optimalni <i>cut-off</i>	Senzitivnost	Specifičnost
<i>Uzrast (god)</i>	0.615	0.000	0.559-0.671	66	60%	59%
<i>NIHSS na prijemu</i>	0.702	0.000	0.647-0.757	12	68%	61%
<i>ASPECTS</i>	0.586	0.004	0.530-0.643	9	70%	45%



Grafikon 6. ROC kriva za uzrast i NIHSS kao prediktore RNP



Grafikon 7. ROC kriva za ASCPECT kao prediktor RNP

4.3 Predikcija povoljnog neurološkog ishoda

Povoljan neurološki ishod definisan je kao vrednosti mRS 0-2, nakon 3 meseca (n=208, 54.9%). Smatrano je da pacijenti koji imaju vrednosti mRS preko 2 nisu postigli povoljan neurološki ishod (n=171, 45.1%).

Sa ciljem ispitivanja faktora povezanih sa povoljnim neurološkim ishodom nakon 3 meseca, upoređeni su uzrast, pol, faktori rizika za moždani udar, prethodna primena lekova, klinički i laboratorijski parametri zabeleženi pri prijemu u bolnicu, inicijalni CT nalaz i neuroradiološke karakteristike, kontrolni CT nalaz, postojanje hemoragijske transformacije i sICH, tipovi AIMU (prema OCSP i TOAST klasifikaciji), između grupa sa povoljnim neurološkim ishodom i bez povoljnog neurološkog ishoda.

Mann-Whitney U test pokazao je da mlađi bolesnici imaju veću šansu za oporavak nakon tri meseca. Takođe, pokazano je da nema statistički značajnog uticaja vremena od momenta nastanka AIMU do primenjene terapije (OTT), kao ni vremena proteklog od ulaska u Urgentni centar do primene terapije (DNT).

Tabela 18. Povezanost uzrasta i vremena sa PNI

	PNI	Medijana	IQR	p
<i>Uzrast (god)</i>	Ne	71.00	64.00-77.35	0.000
	Da	64.22	56.00-70.47	
<i>Vreme do UC (min)</i>	Ne	77.00	54.00-115.00	0.684
	Da	71.00	50.00-123.00	
<i>Vreme do CT (min)</i>	Ne	112.00	83.00-150.50	0.681
	Da	106.00	81.00-156.50	
<i>OTT (min)</i>	Ne	165.00	130.00-200.00	0.360
	Da	155.00	130.00-210.00	
<i>DNT (min)</i>	Ne	80.00	60.50-102.50	0.686
	Da	78.00	61.50-97.00	
<i>DTCT (min)</i>	Ne	48.00	30.00-64.50	0.238
	Da	42.00	30.00-58.50	

Legenda: UC – Urgentni centar; OTT – vreme od nastanka tegoba do primene terapije (eng. *onset to treatment time*); DNT – vreme od ulaska u UC do primene terapije (eng. *door to needle time*); DTCT – vreme do CT pregleda (eng. *door to CT time*)

U pogledu kliničkih, laboratorijskih parametara i ASPECT skora, pokazano je da pacijenti sa povoljnim neurološkim ishodom imaju niže vrednosti NIHSS skora, viši ASPECTS, niže vrednosti SAP, niže prijemne glikemije i viši hemoglobin u odnosu na bolesnike koji nisu postigli povoljan neurološki ishod (Tabela 19).

Tabela 19. Povezanost kliničkih, laboratorijskih parametara i ASPECT skora sa PNI

	PNI	Medijana	IQR	p
ASPECTS	Ne	10.00	8.00-10.00	0.000
	Da	10.00	9.00-10.00	
NIHSS na prijemu	Ne	16.00	12.00-18.00	0.000
	Da	10.00	7.00-14.50	
SAP (mmHg)	Ne	160.00	145.00-170.00	0.003
	Da	150.00	140.00-167.50	
DAP (mmHg)	Ne	90.00	80.00-100.00	0.749
	Da	90.00	80.00-100.00	
MAP (mmHg)	Ne	113.30	101.67-121.66	0.172
	Da	110.00	100.00-120.00	
Hemoglobin (g/l)	Ne	140.50	128.00-149.00	0.008
	Da	144.50	133.00-153.00	
Prijemna glikemija (mmol/l)	Ne	7.50	6.40-9.80	0.000
	Da	6.75	5.90-8.15	
Trombociti ($\times 10^9/l$)	Ne	221.50	180.00-268.00	0.297
	Da	217.00	182.00-254.50	
aPTT (s)	Ne	25.40	23.35-27.55	0.554
	Da	25.40	23.40-28.40	
PT - INR (R)	Ne	1.05	0.98-1.12	0.077
	Da	1.01	0.96-1.10	
Telesna masa (kg)	Ne	80.00	72.00-90.00	0.215
	Da	83.67	74.94-90.00	
Doza rt-PA (mg)	Ne	72.00	64.00-81.00	0.248
	Da	75.00	67.20-81.00	

Legenda: ASPECTS - eng. Alberta Stroke Program Early CT Score; SAP – sistolni arterijski pritisak, DAP – dijastolni arterijski pritisak, MAP – srednja vrednost (eng. *mean*) arterijskog pritiska; aPTT - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT), PT-INR- protrombinsko vreme (eng. *international normalized ratio – INR*)

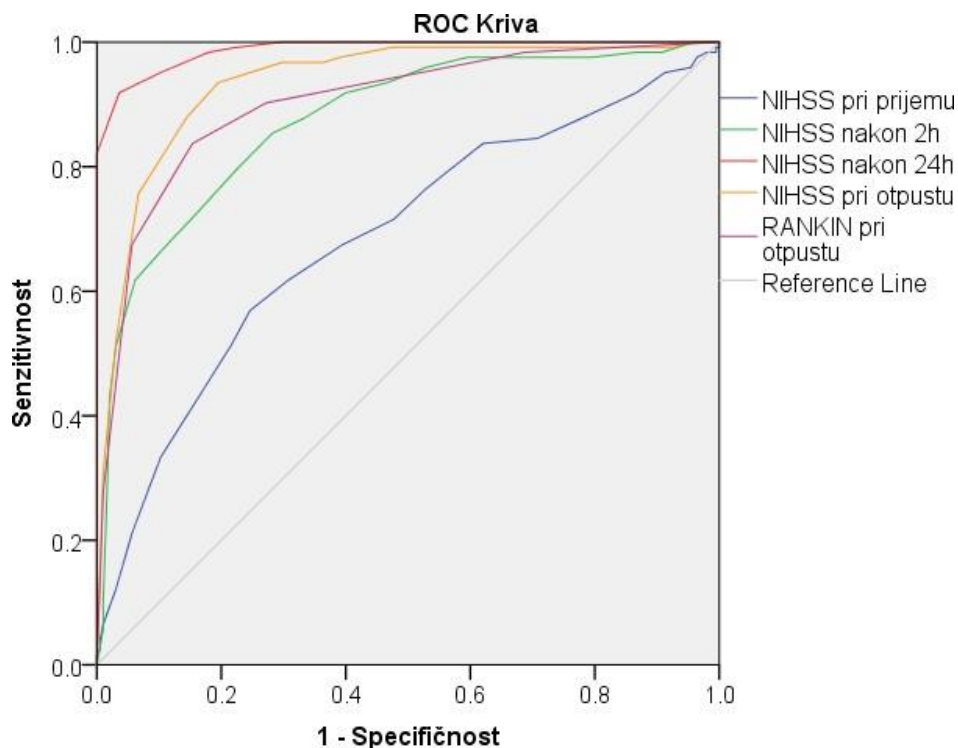
Vrednosti parametara od značaja izmerenih nakon IVT prikazani su u narednoj tabeli. Svi ispitivani skorovi (NIHSS nakon 2h, nakon 24h, pri otpustu i mRS pri otpustu) pokazali su statistički značajnu razliku između posmatranih grupa ispitanika. Pored skorova, statistički značajna razlika zabeležena je i za SAP posle IVT i holesterola posle IVT. Takođe, zabeležena je i kraća hospitalizacija kod bolesnika sa povoljnim tokom bolesti (Tabela 20).

Tabela 20. Povezanost parametara zabeleženih nakon IVT i PNI

	PNI	Medijana	IQR	p
<i>NIHSS 2h</i>	Ne	15.00	11.00-17.50	0.000
	Da	6.00	3.00-10.00	
<i>NIHSS 24h</i>	Ne	15.00	11.00-18.00	0.000
	Da	3.00	2.00-6.00	
<i>SAP posle IVT (mmHg)</i>	Ne	150.00	135.00-165.00	0.016
	Da	147.00	134.50-160.00	
<i>DAP posle IVT (mmHg)</i>	Ne	80.00	75.00-90.00	0.182
	Da	85.00	75.00-90.00	
<i>MAP posle IVT (mmHg)</i>	Ne	105.00	96.67-115.00	0.951
	Da	106.67	95.00-113.33	
<i>Holesterol posle IVT (mmol/l)</i>	Ne	4.99	4.25-5.92	0.010
	Da	5.40	4.69-6.18	
<i>Trigliceridi posle IVT (mmol/l)</i>	Ne	1.37	1.10-1.73	0.124
	Da	1.46	1.18-1.87	
<i>Broj dana hospitalizacije</i>	Ne	15.00	9.00-22.00	0.000
	Da	11.00	7.00-15.00	
<i>NIHSS pri otpustu</i>	Ne	12.00	9.00-15.00	0.000
	Da	2.00	1.00-4.00	
<i>mRS pri otpustu</i>	Ne	5.00	4.00-5.00	0.000
	Da	2.00	1.00-3.00	

Legenda: SAP – sistolni arterijski pritisak, DAP – dijastolni arterijski pritisak, MAP – srednja vrednost (eng. mean) arterijskog pritiska; IVT – intravenska tromboliza; mRS – modifikovani Rankinov skor

S obzirom na p vrednosti <0.001 za sve ispitivane prediktivne skorove, konstruisali smo ROC krive sa ciljem ispitivanja koji od skorova ima najveći prediktivni značaj u predikciji povoljnog neurološkog ishoda (Grafikon 8 i Tabela 21).



Grafikon 8. ROC kriva za NIHSS skorove kao prediktore PNI

Tabela 21. Prediktivni značaj NIHSS skorova u predikciji PNI i njihove *cut-off* vrednosti

	AUC	p	95% CI	Optimalni <i>cut-off</i>	Senzitivnost	Specifičnost
<i>NIHSS pri prijemu</i>	0.686	0.000	0.625-0.748	12	64%	65%
<i>NIHSS nakon 2h</i>	0.874	0.000	0.834-0.914	8	75%	82%
<i>NIHSS nakon 24h</i>	0.988	0.000	0.979-0.996	4	88%	98%
<i>NIHSS pri otpustu</i>	0.934	0.000	0.907-0.962	3	82%	90%
<i>mRS pri otpustu</i>	0.902	0.000	0.866-0.937	2	76%	90%

Ispitana je povezanost neparametrijskih varijabli sa povoljnim neurološkim ishodom.

Tabela 22. Pol i PNI

			Povoljan neurološki ishod		Total	p
			Ne	Da		
Pol	M	n	104	140	244	0.189
		%	42.6	57.4	100.0	
	Ž	n	67	68	135	
		%	49.6	50.4	100.0	

Tabela 23. Neuroradiološke karakteristike na prijemu i PNI

			Povoljan neurološki ishod		Total	p
			Ne	Da		
Rani znaci ishemije	Ne	n	120	165	285	0.040
		%	42.1	57.9	100.0	
	Da	n	51	43	94	
		%	54.3	45.7	100.0	
Hiperdenzni znak ACM	Ne	n	103	157	260	0.001
		%	39.6	60.4	100.0	
	Da	n	65	47	112	
		%	58.0	42.0	100.0	
Leukoarajoza	Ne	n	129	182	311	0.002
		%	41.5	58.5	100.0	
	Da	n	41	25	66	
		%	62.1	37.9	100.0	

Tabela 24. Prisustvo hiperglikemije na prijemu i PNI

			Povoljan neurološki ishod		Total	p
			Ne	Da		
Hiperglikemija >8mmol/l	Ne	n	97	151	248	0.001
		%	39.1	60.9	100.0	
	Da	n	74	57	131	
		%	56.5	43.5	100.0	

Tabela 25. Povezanost prethodne upotrebe lekova i snižavanja arterijskog pritiska pre IVT sa PNI

		Povoljan neurološki ishod		Total	p
		Ne	Da		
Aspirin	n	45	67	112	0.211
	%	40.2	59.8	100.0	
Klopidogrel	n	8	5	13	0.226
	%	61.5	38.5	100.0	
Oralna antikoagulantna terapija	n	4	5	9	0.967
	%	44.4	55.6	100.0	
Statini	n	20	21	41	0.618
	%	48.8	51.2	100.0	
Antihipertenzivna terapija	n	124	119	243	0.002
	%	51.0	49.0	100.0	
Snižavanje arterijskog pritiska pre IVT	n	48	38	86	0.025
	%	55.8	44.2	100.0	

Legenda: IVT – intravenska tromboliza

Tabela 26. Rano neurološko poboljšanje i PNI

			Povoljan neurološki ishod		Total	p
			Ne	Da		
Rano neurološko poboljšanje	Ne	n	159	80	239	0.000
		%	66.5	33.5	100.0	
	Da	n	12	128	140	
		%	8.6	91.4	100.0	

Tabela 27. Kontrolni CT pregled (24h nakon IVT) i PNI

			Povoljan neurološki ishod		Total	p
			Ne	Da		
CT nakon 24h	Bez ishemije	n	18	59	77	0.000
		%	23.4	76.6	100.0	
	Demarkacija ishemije	n	153	149	302	
		%	50.7	49.3	100.0	

Tabela 28. Simptomatska intrakranijalna hemoragija (sICH) i PNI

		Povoljan neurološki ishod		Total	p
		Ne	Da		
sICH	n	9	0	9	0.001
	%	100.0	0.0	100.0	

Tokom perioda praćenja, preminulo je ukupno 69 (18,2%) bolesnika, od kojih je 37 (9.3%) preminulo tokom hospitalizacije. Letalit u prvih 7 dana iznosio je 5%.

Simptomatska intrakranijalna hemoragija registrovana je kod 9 (2,3%) pacijenata. Njih petoro je imalo letalan ishod tokom hospitalnog lečenja, a preostala 4 pacijenata su imala nepovoljan neurološki ishod.

Hemoragijsku transformaciju infarkta imalo je 66 (16.6%) pacijenata, od kojih je 18 (4.5%) imalo parenhimski hematom tipa II. Uticaj tipova hemoragijske transformacije na povoljan neurološki ishod dat je u tabeli 29.

Tabela 29. Hemoragijska transformacija i PNI

			Povoljan neurološki ishod		Total	p
			Ne	Da		
Hemoragijska transformacija	Ne	n	130	187	317	0.001
		%	41.0	59.0	100.0	
	Tip HI1	n	7	7	14	
		%	50.0	50.0	100.0	
	Tip HI2	n	5	4	9	
		%	55.6	44.4	100.0	
	Tip PH1	n	14	7	21	
		%	66.7	33.3	100.0	
	Tip PH2	n	15	3	18	
		%	83.3	16.7	100.0	

Tabela 30. Faktori rizika i PNI

			Povoljan neurološki ishod		Total	p
			Ne	Da		
Hipertenzija	Ne	n	9	37	46	0.000
		%	19.6	80.4	100.0	
	Da	n	162	171	333	
		%	48.6	51.4	100.0	
Dijabetes melitus	Ne	n	126	177	303	0.006
		%	41.6	58.4	100.0	
	Da	n	45	31	76	
		%	59.2	40.8	100.0	
Pušenje	Ne	n	123	137	260	0.206
		%	47.3	52.7	100.0	
	Da	n	48	71	119	
		%	40.3	59.7	100.0	
Hiperlipoproteinemija	Ne	n	102	85	187	0.000
		%	54.5	45.5	100.0	
	Da	n	62	117	179	
		%	34.6	65.4	100.0	
Tip hiperlipoproteinemije	Bez	n	99	82	181	0.001
		%	54.7	45.3	100.0	
	IIa	n	29	58	87	
		%	33.3	66.7	100.0	
	IIb	n	25	34	59	
		%	42.4	57.6	100.0	
	IV	n	8	25	33	
		%	24.2	75.8	100.0	
Atrijalna fibrilacija	Ne	n	97	155	252	0.000
		%	38.5	61.5	100.0	
	Da	n	72	51	123	
		%	58.5	41.5	100.0	
Kardiomiopatija	Ne	n	143	169	312	0.546
		%	45.8	54.2	100.0	
	Da	n	28	39	67	
		%	41.8	58.2	100.0	
Alkohol	Ne	n	165	201	366	0.939
		%	45.1	54.9	100.0	
	Da	n	6	7	13	
		%	46.2	53.8	100.0	
Odsustvo faktora rizika	Ne	n	170	200	370	0.038
		%	45.9	54.1	100.0	
	Da	n	1	8	9	
		%	11.1	88.9	100.0	

Tabela 31. Tip moždanog udara prema OCSP klasifikaciji i PNI

		Povoljan neurološki ishod		Total	p
		Ne	Da		
OCSP klasifikacija	TACI totalni infarkt prednje cirkulacije	n	76	26	102
		%	74.5	25.5	100.0
	PACI parcijalni infarkt prednje cirkulacije	n	59	98	157
		%	37.6	62.4	100.0
	POCI infarkt zadnje cirkulacije	n	27	34	61
		%	44.3	55.7	100.0
	LACI lakunarni moždani udar	n	9	48	57
		%	15.8	84.2	100.0

Tabela 32. Etiologija moždanog udara prema TOAST klasifikaciji i PNI

		Povoljan neurološki ishod		Total	p
		Ne	Da		
TOAST klasifikacija	LAA ateroskleroza velikih krvnih sudova	n	51	50	101
		%	50.5	49.5	100.0
	CE kardioembolizacija	n	70	47	117
		%	59.8	40.0	100.0
	SVD bolest malih krvnih sudova	n	13	43	56
		%	23.2	76.8	100.0
	Drugi utvrđen uzrok	n	5	8	13
		%	38.5	61.5	100.0
	Neutvrđen uzrok	n	32	59	91
		%	35.2	64.8	100.0

Radi izdvajanja nezavisnih prediktora povoljnog neurološkog ishoda načinjena je binarna logistička regresija. U model su uključeni parametri koji su prethodnim analizama pokazali prediktivni značaj. Ispitivanjem preduslova za pristupanje analizi binarne logističke regresije načinjena je korelaciona analiza i utvrđeno da bi istovremenim uključivanjem svih scoring sistema u regresionu analizu bio narušen uslov multikolinearnosti (zbog izuzetno visokih koeficijenata korelacije između NIHSS skora pri prijemu, nakon 2h, nakon 24h, pri otpustu i mRS pri otpustu). Stoga je za uvrštavanje u regresionu analizu odabran NIHSS skor nakon 24h, koji je prethodnom analizom površina ispod ROC krive pokazao najveću statističku značajnost u predikciji povoljnog neurološkog ishoda. U model binarne logističke regresije kao nezavisna varijabla uvršten je povoljan neurološki odgovor, a kao zavisne varijable uvršteni su: uzrast bolesnika, NIHSS skor nakon 24h, ASPECT skor, SAP, snižavanje arterijskog pritiska pre IVT, antihipertenzivna terapija

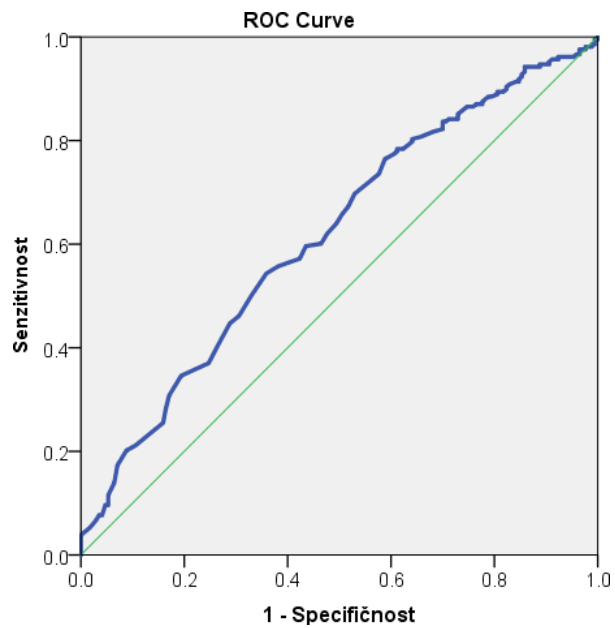
pre nastanka AIMU, hiperdenzni znak ACM na inicijalnom CT pregledu, rani znaci ishemije na inicijalnom CT pregledu, leukoarajoza, hemoglobin, prijemna glikemija, hiperholesterolemija, dužina hospitalizacije i demarakacija ishemije na kontrolnom CT pregledu mozga. Model je u celini bio statistički značajan χ^2 (14, n=358) = 240,988; p=0,000; što ukazuje na činjenicu da model uspešno razlikuje bolesnike sa povoljnim i nepovoljnim neurološkim ishodom. Model u celini objašnjava između 52,5 i 70,4% varijanse u smislu povoljnog neurološkog odgovora i tačno klasifikuje 87,7% slučajeva. Uvođenjem u regresioni model od posmatranih prediktora četiri promenljive (uzrast p=0,001, NIHSS nakon 24h p=0,000, glikemija p=0,000 i dužina hospitalizacije p=0,021) daju jedinstven nezavisni doprinos modelu kao celini i predstavljaju nezavisne prediktore povoljnog neurološkog ishoda.

Multivarijantna regresiona analiza izdvojila je:

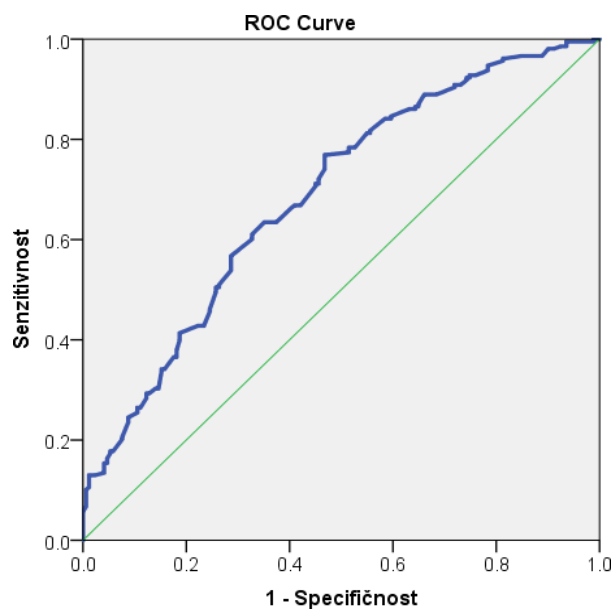
- niže vrednosti NIHSS skora nakon 24h (*Odds-ratio* Exp(B)=0.683, 95% CI for Exp(B)=0.625-0.742, p=0.000);
- niže vrednosti glikemije (*Odds-ratio* Exp(B)=0.833, 95% CI for Exp(B)=0.759-0.915, p=0.000);
- mlađi uzrast (*Odds-ratio* Exp(B)=0.928, 95% CI for Exp(B)=0.889-0.970, p=0,001),
- kraće trajanje hospitalizacije (*Odds-ratio* Exp(B)=0.928, 95% CI for Exp(B)=0.901-0.992, p=0,024) kao jedinstvene nezavisne prediktore povoljnog neurološkog ishoda.

Smanjenje vrednosti NIHSS skora nakon 24h za jedan poen, povećava šansu za PNI za minimum 35%. Smanjenje vrednosti prijemne glikemije za 1 mmol/l, povećava verovatnoću za PNI 1.2 puta.

Analiza površine ispod ROC krive nalazi vrednosti glikemije od 7 kao optimal cut off sa senzitivnošću od 58% i specifičnošću od 56% (AUC ROC = 0.616, p=0.000). Nešto veću površinu ispod krive pokazuje uzrast bolesnika (AUC ROC = 0.688, p=0.000). Pacijenti mlađi od 68 godina imaju veću šansu za PNI, sa senzitivnošću od 63% i specifičnošću od 73%.



Grafikon 9. ROC kriva za prijemnu glikemiju kao prediktor PNI



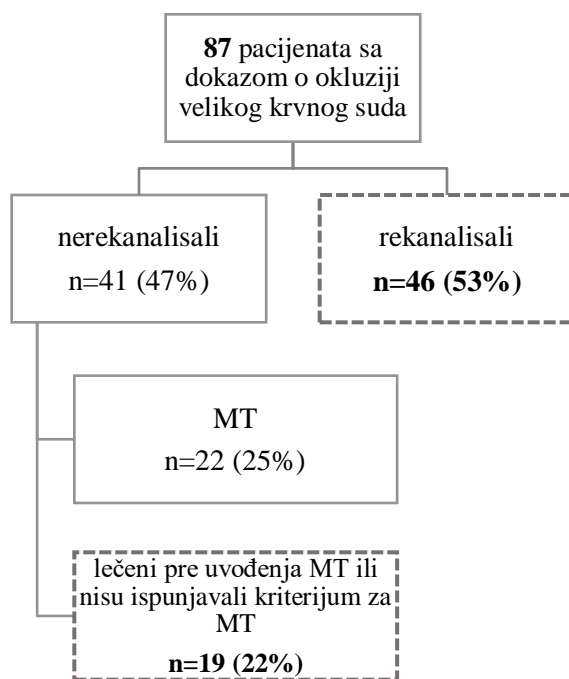
Grafikon 10. ROC kriva za uzrast kao prediktor PNI

Tabela 33. Nezavisni prediktori povoljnog neurološkog ishoda i njihove *cut-off* vrednosti

	AUC	p	95% CI	Optimalni <i>cut-off</i>	Senzitivnost	Specifičnost
<i>Prijemna glikemija (mmol/l)</i>	0.616	0.000	0.559-0.672	7	58%	56%
<i>Uzrast (god)</i>	0.688	0.000	0.634-0.741	68	63%	73%
<i>NIHSS nakon 24h</i>	0.988	0.000	0.979-0.996	4	88%	98%

4.4 Uticaj rekanalizacije prethodno okludiranog krvnog suda na ishod

Sa ciljem ispitivanja faktora povezanih sa uspešnom rekanalizacijom analiziran je poduzorak bolesnika za koje smo imali dostupne podatke o ovom parametru. Ukupno 87 bolesnika imalo je angiografsku obradu, pre primene rt-PA i najkasnije 24h nakon primenjene terapije. Uspešna rekanalizacija zabeležena je kod 46 (53%) bolesnika. Od preostalih 41 (47%) kod kojih rekanalizacija nije zabeležena, 22 bolesnika su upućena na mehaničku trombektomiju, te nisu obuhvaćena ovim istraživanjem, zbog uticaja ove terapije na krajnji ishod. Na Grafikonu 11 je prikazan način selekcije pacijenata za analizu rekanalizacionog statusa. Između grupa sa i bez rekanalizacije, upoređene su ispitivane varijable: starost, pol, faktori rizika, prethodna primena lekova, klinički i laboratorijski parametri zabeleženi pri prijemu u bolnicu, neuroradiološki parametri, postojanje HT i sICH, tipovi AIMU (prema OCSP i TOAST klasifikaciji).



Grafikon 11. Selekcija pacijenata za analizu rekanalizacionog statusa: poređene su grupe u boksovima označenim isprekidanim linijama

Legenda: MT – mehanička trombektomija

Tabela. 34. Povezanost uzrasta i vremena sa rekanalizacionim statusom

	Rekanalizacija	Medijana	IQR	p
<i>Uzrast (god)</i>	ne	65.00	53.07-66.81	0.549
	da	64.00	56.72-72.47	
<i>OTT (min)</i>	ne	160.00	109.00-202.50	0.916
	da	152.50	123.00-181.50	
<i>DNT (min)</i>	ne	80.00	50.50-103.50	0.446
	da	69.00	52.00-81.00	
<i>DTCT (min)</i>	ne	45.00	27.50-70.00	0.135
	da	34.00	24.50-44.50	

Legenda: OTT – vreme od nastanka tegoba do primene terapije (eng. *onset to treatment time*); DNT – vreme od ulaska u UC do primene terapije (eng. *door to needle time*); DTCT – vreme do CT pregleda (eng. *door to CT time*)

Uzrast bolesnika, kao ni vremena nisu se statistički značajno razlikovali u posmatranim grupama bolesnika. Od ispitivanih parametara zabeleženih pri prijemu jedino se vrednost glikemije izdvojila kao parametar koji je statistički značajno niži kod bolesnika kod kojih je došlo do rekanalizacije u odnosu na grupu ispitanika kod kojih do rekanalizacije nije došlo.

Tabela 35. Povezanost parametara dobijenih na prijemu sa rekanalizacionim statusom

	Rekanalizacija	Medijana	IQR	P
<i>ASPECTS</i>	ne	10.00	8.00-10.00	0.883
	da	9.00	8.00-10.00	
<i>NIHSS na prijemu</i>	ne	17.00	7.50-18.00	0.994
	da	15.00	11.00-17.00	
<i>SAP (mmHg)</i>	ne	150.00	140.00-152.50	0.805
	da	147.50	135.00-165.00	
<i>DAP (mmHg)</i>	ne	90.00	80.00-95.00	0.626
	da	90.00	80.00-95.00	
<i>MAP (mmHg)</i>	ne	110.00	98.00-113.15	0.567
	da	108.35	100.00-117.00	
<i>Hemoglobin (g/l)</i>	ne	145.00	126.50-149.00	0.806
	da	142.00	132.00-151.00	
<i>Prijemna glikemija (mmol/l)</i>	ne	7.90	7.10-9.45	0.008
	da	6.40	5.70-7.80	
<i>Trombociti (x10⁹/l)</i>	ne	225.00	199.5-256.50	0.345
	da	213.50	160.0-271.00	

Tabela 35 (nastavak) - Povezanost parametara dobijenih na prijemu sa rekanalizacionim statusom

<i>aPTT (s)</i>	ne	25.65	23.85-28.40	0.729
	da	25.90	23.90-27.60	
<i>PT – INR (R)</i>	ne	0.97	0.91-1.07	0.065
	da	1.04	1.04-1.10	
<i>Telesna masa (kg)</i>	ne	85.00	80.00-91.50	0.628
	da	85.00	70.00-93.00	
<i>Doza rt-PA (mg)</i>	ne	76.50	72.00-82.50	0.562
	da	76.05	63.00-81.40	

Legenda: SAP – sistolni arterijski pritisak, DAP – dijastolni arterijski pritisak, MAP – srednja vrednost (eng. *mean*) arterijskog pritiska; aPTT - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT), PT-INR- protrombinsko vreme (eng. *international normalized ratio – INR*); ASPECTS - eng. *Alberta Stroke Program Early CT Score*; rt-PA – rekombinovani tkivni aktivator plazminogena

Od parametara merenih nakon IVT, niže vrednosti NIHSS skora nakon 2 sata i niži trigliceridi predstavljaju dobar prognostički znak u smislu postizanja rekanalizacije.

Tabela 36. Povezanost parametara merenih nakon terapije i rekanalizacionog statusa

	Rekanalizacija	Medijana	IQR	P
<i>NIHSS 2h</i>	ne	17.00	7.00-18.00	0.029
	da	9.00	5.00-13.00	
<i>NIHSS 24h</i>	ne	15.00	3.50-18.00	0.120
	da	6.00	4.00-12.00	
<i>SAP posle IVT (mmHg)</i>	ne	140.00	137.50-160.00	0.209
	da	145.00	130.00-155.00	
<i>DAP posle IVT (mmHg)</i>	ne	80.00	70.00-90.50	0.971
	da	82.50	75.00-90.00	
<i>MAP posle IVT (mmHg)</i>	ne	100.00	96.67-112.50	0.745
	da	103.33	93.33-110.00	
<i>Holesterol posle IVT (mmol/l)</i>	ne	5.36	4.35-6.17	0.435
	da	4.87	4.17-6.00	
<i>Trigliceridi posle IVT (mmol/l)</i>	ne	2.24	1.67-2.51	0.000
	da	1.34	1.10-1.67	
<i>Dužina hospitalizacije (dani)</i>	ne	10.00	8.00-13.00	0.213
	da	12.00	9.00-18.00	
<i>NIHSS pri otpustu</i>	ne	10.50	1.00-15.00	0.469
	da	4.00	2.00-8.00	

Tabela 36 (nastavak) - Povezanost parametara merenih nakon terapije i rekanalizacionog statusa

	Rekanalizacija	Medijana	IQR	p
<i>mRS pri otpustu</i>	ne	4.00	1.00-5.00	0.309
	da	3.00	1.00-4.00	
<i>mRS nakon 90 dana</i>	ne	3.00	0.50-4.50	0.304
	da	2.00	1.00-3.00	
<i>DRAGON</i>	ne	5.00	4.00-6.00	0.953
	da	5.00	4.00-6.00	

Legenda: : SAP – sistolni arterijski pritisak, DAP – dijastolni arterijski pritisak, MAP – srednja vrednost (eng. mean) arterijskog pritiska; IVT – intravenska tromboliza; mRS – modifikovani Rankinov skor

Tabela 37. Povezanost pola, neuroimidžing parametara i hiperglikemije na prijemu sa rekanalizacionim statusom

		Rekanalizacija		Total	p
		Ne	Da		
<i>Muški pol</i>	n	11	27	38	0.952
	%	28.9	71.1	100.0	
<i>Inicijalna ishemija na CT pregledu</i>	n	2	14	16	0.090
	%	12.5	87.5	100.0	
<i>Hiperdenzni znak ACM</i>	n	11	22	33	0.460
	%	33.3	66.7	100.0	
<i>Leukoarajoza</i>	n	2	3	5	0.599
	%	40.0	60.0	100.0	
<i>Glikemija >8 mmol/l</i>	n	8	11	19	0.142
	%	42.1	57.9	100.0	

Tabela 38. Prethodna upotreba lekova i rekanalizacioni status

		Rekanalizacija		Total	p
		Ne	Da		
<i>Aspirin</i>	n	5	12	17	0.985
	%	29.4	70.6	100.0	
<i>Statini</i>	n	1	4	5	0.637
	%	20.0	80.0	100.0	
<i>Antihipertenzivna terapija</i>	n	11	25	36	0.794
	%	30.6	69.4	100.0	

Samo jedan pacijent je uzimao oralnu antikoagulatnu terapiju pre AIMU, a nijedan klopidoarel, te tumačenje statističke značajnosti nije validno.

Tabela 39. Povezanost faktora rizika i snižavanja arterijskog pritiska pre IVT sa rekanalizacionim statusom

		Rekanalizacija		Total	p
		Ne	Da		
Hipertenzija	n	16	35	51	0.469
	%	31.4	68.6	100.0	
Dijabetes melitus	n	3	4	7	0.401
	%	42.9	57.1	100.0	
Pušenje	n	8	13	21	0.278
	%	38.1	61.9	100.0	
Atrijalna fibrilacija	n	5	23	28	0.079
	%	17.9	82.1	100.0	
Kardiomiopatija	n	5	9	14	0.547
	%	35.7	64.3	100.0	
Alkohol	n	1	1	2	0.512
	%	50.0	50.0	100.0	
Tip hiperlipoproteinemije	Bez	n	7	25	0,005
		%	21.9	78.1	
	IIa	n	2	12	
		%	14.3	85.7	
	IIb	n	9	4	
		%	69.2	30.8	
	IV	n	1	5	
		%	16.7	83.3	
Hipo HDL	n	7	25		
	%	21.9	78.1		
Bez faktora rizika	n	1	1	2	0.512
	%	50.0	50.0	100.0	
Snižavanje arterijskog pritiska pre IVT	n	2	8	10	0.485
	%	20.0	80.0	100.0	

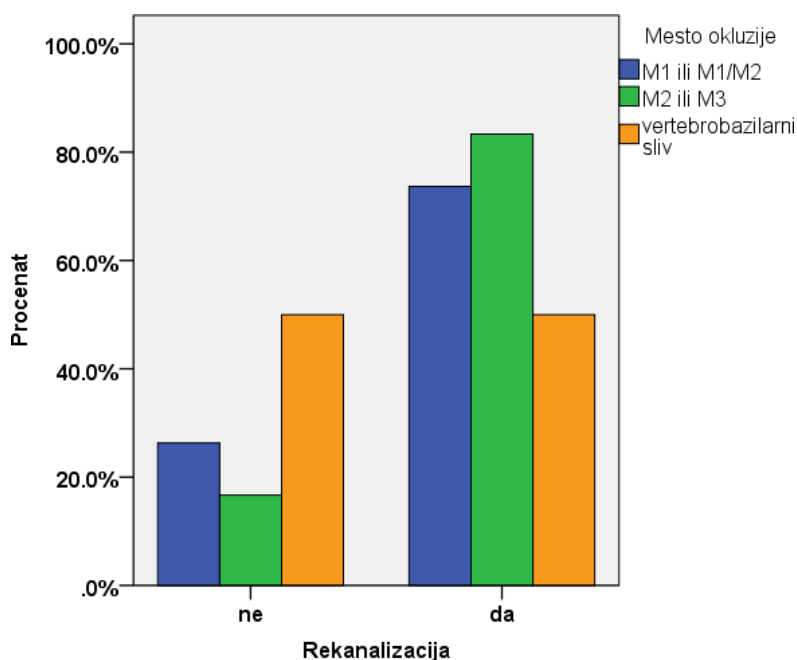
Legenda: IVT – intravenska tromboliza

Većina pacijenata imala je okluziju ACM u M1 segmentu (n=37, 56.9%), dok su duge lokalizacije bile zastupljene po sledećoj učestalosti: M1 i M2 segment ACM (n=6), M2 segment ACM (n=8), M3 segment ACM (n=4), AB (n=5), AV i AB (n=2), AV (n=1), ACP (n=1) i terminalni deo ACI (n=1). S obzirom na mali broj pacijenata koji su imali određeno mesto okluzije, pacijenti su spajani u veće grupe, ali ni na ovaj način razlika nije dostigla statističku značajnost. Ipak, pacijenti sa okluzijom M2 i M3 sementa imali su najveći procenat rekanalizacije, dok je

uspešnost rekanalizacije bila najmanja u arterijama vertebrobazilarnog sliva (Tabela 40, Grafikon 12).

Tabela 40. Mesto okluzije krvnog suda i rekanalizacioni status

			Rekanalizacija		Total	p
			Ne	Da		
Mesto okluzije	M1 i M1/M2 segment ACM	n	10	28	38	0.139
		%	26.3	73.7	100.0	
	M2 i M3 segment ACM	n	2	10	12	
		%	16.7	83.3	100.0	
	Vertebrobazilarni sliv	n	7	7	14	
		%	50	50	100.0	



Grafikon 12. Uspešnost rekanalizacije u odnosu na mesto okluzije

Simptomatska intrakranijalna hemoragija zabeležena je kod samo jednog pacijenta, u grupi onih sa uspešnom rekanalizacijom, što nije imalo statističku značajnost.

Tabela 41. Tip moždanog udara prema OCSF klasifikaciji i rekanalizacioni status

			Rekanalizacija		Total	P
			Ne	Da		
OCSF klasifikacija	TACI totalni infarkt prednje cirkulacije	n	7	22	29	0.172
		%	24.1	75.9	100.0	
	PACI parcijalni infarkt prednje cirkulacije	n	7	20	27	
		%	25.9	74.1	100.0	
	POCI infarkt zadnje cirkulacije	n	5	4	9	
		%	55.6	44.4	100.0	
	LACI lakunarni moždani udar	n	0	0	0	
		%	-	-	-	

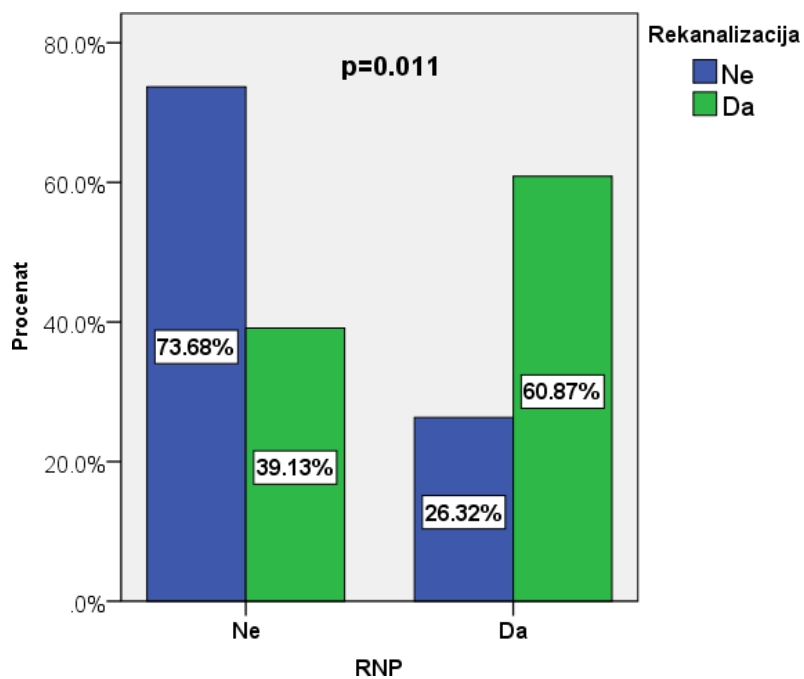
Tabela 42. Etiologija moždanog udara prema TOAST klasifikaciji i rekanalizacioni status

			Rekanalizacija		Total	P
			Ne	Da		
TOAST klasifikacija	LAA ateroskleroza velikih krvnih sudova	n	7	12	19	0.054
		%	36.8	63.2	100.0	
	CE kardioembolizacija	n	3	24	27	
		%	11.1	88.9	100.0	
	SVD bolest malih krvnih sudova	n	1	0	1	
		%	100.0	0.0	100.0	
	Drugi utvrđen uzrok	n	2	3	5	
		%	40.0	60.0	100.0	
	Neutvrđen uzrok	n	6	7	13	
		%	46.2	53.8	100.0	

Tabela 43. Povezanost ranog neurološkog poboljšanje i povoljnog neurološkog ishoda sa rekanalizacionim statusom

		Rekanalizacija		Total	p
		Ne	Da		
RNP	n	5	28	33	0.011
	%	26.3	60.9	100.0	
PNI	n	7	33	40	0.009
	%	17.5	82.5	100.0	

Preko 60% bolesnika sa uspešnom rekanalizacijom imalo je rano neurološko poboljšanje (Tabela 43, Grafikon 13), dok je njih čak 82.5% dostiglo povoljan tromesečni neurološki ishod (Tabela 43).



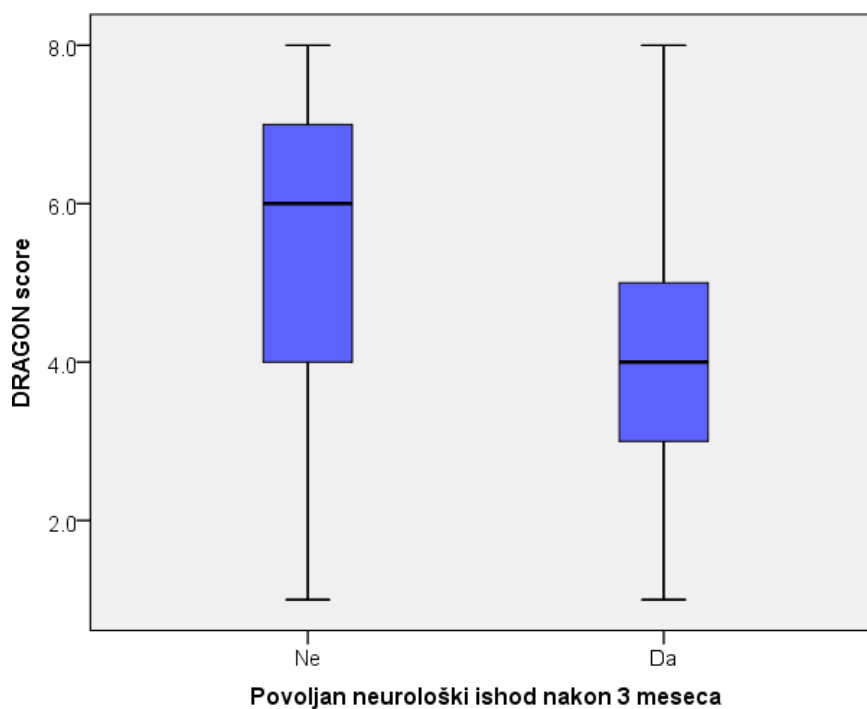
Grafikon 13. Postizanje ranog neurološkog poboljšanja u odnosu na rekanalizacioni status

4.5 Uloga DRAGON skora u predikciji ishoda

DRAGON skor pokazao je visoko statistički značajnu pozitivnu korelaciju srednjeg do visokog intenziteta sa modifikovanim Rankinovim skorom nakon 3 meseca ($p=0.000$, Spearman's $\rho=0.580$). Pacijenti kod kojih je postignut povoljan neurološki ishod pokazuju statistički značajno niže vrednosti DRAGON skora u odnosu na pacijente kod kojih povoljan ishod nije postignut (Tabela 44 i Grafikon 14).

Tabela 44. DRAGON skor i povoljan neurološki ishod

	PNI	Medijana	IQR	p
DRAGON score	Ne	6.000	4.00-7.00	0.000
	Da	4.000	3.00-5.00	

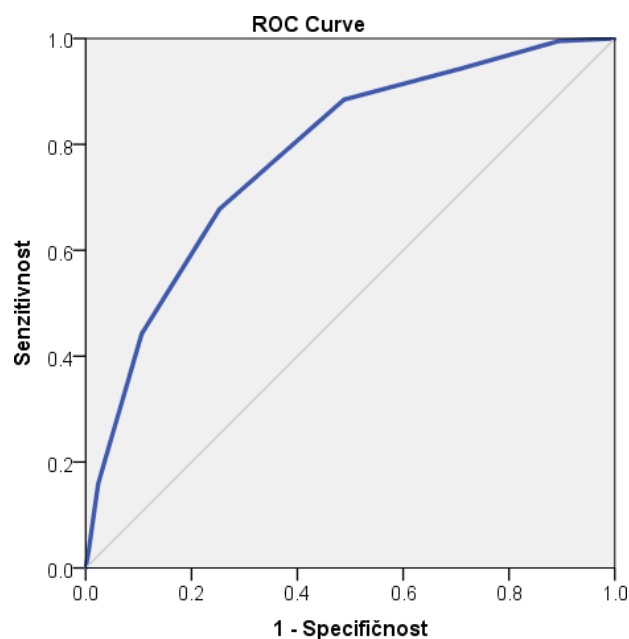


Grafikon 14. DRAGON skor i povoljan neurološki ishod

Analizom površine ispod ROC krive (AUC ROC) dobijen je rezultat da sa senzitivnošću od 82% i specifičnošću od 72% vrednosti DRAGON skora manje od 5 predviđaju povoljan ishod (Tabela 45 i Grafikon 15).

Tabela 45. Optimalna cut-off vrednost DRAGON skora za PNI

	AUC	p	95% CI	Optimalni <i>cut-off</i>	Senzitivnost	Specifičnost
<i>DRAGON skor</i>	0.780	0.000	0.733-0.826	5	82%	72%



Grafikon 15. ROC kriva uticaja DRAGON skora na povoljan neurološki ishod.

5 DISKUSIJA

Velika prekretnica u lečenju akutnog moždanog udara desila se 1995. godine sa uvođenjem intravenske trombolitičke terapije u kliničku praksu. Dokazi o efikasnosti i bezbednosti rt-PA proistekli su iz dve randomizovane, placebo kontrolisane studije (69,216), opservacionih studija (78,79) i meta-analiza (80,83,217), na kojima se baziraju aktuelne preporuke za primenu terapije u okviru 4.5h od nastanka simptoma AIMU. U maju 2019. godine objavljeni su rezultati EXTEND studije, koja je pokazala da je ova terapija bezbedna i efikasna ukoliko se primeni u vremenskom prozoru od 4.5 do 9 časova, kod pacijenata kod kojih je uz pomoć perfuzionog imidžinga (CT ili MRI) registrovano malo infarktno jezgro i veća zona hipoperfuzije (218). Studija je prevremeno prekinuta, a njeni pozitivni rezultati ukazuju da bi upotreba perfuzionih tehnika mogla dovesti do bolje selekcije pacijenata za primenu terapije. U poslednje 23 godine ulagani su veliki naponi kako bi se, sa jedne strane proširio terapijski prozor, a sa druge strane modifikovale kontraindikacije, čime bi terapija postala dostupnija većem broju pacijenata.

Naše istraživanje predstavlja značajan doprinos rastućem korpusu znanja o primeni trombolitičke terapije, koje se bazira na desetogodišnjem iskustvu. Identifikovani su prognostički faktori od značaja za našu populaciju, koji su većinom inkorporirani u ispitivanu prognostičku skalu. Sagladavanje ovih faktora i jednostavna primena skale, omogućuju nam da identifikujemo pacijente koji imaju najbolju šansu za oporavak, što je bitno ne samo sa terapijskog aspekta, već i u cilju pravilnog informisanja pacijenta i njegove porodice.

U našoj studiji je praćen tromesečni ishod, gde je povoljan funkcionalni ishod postignut u 55% slučajeva. U zbirnoj analizi randomizovanih istraživanja i u opservacionoj studiji SITS-MOST, funkcionalnu nezavisnost (mRS 0-2) nakon tri meseca dostigla je polovina tromboliziranih pacijenata (206). Sprovedene su i studije dugoročnog praćenja bolesnika, koje su pokazale da se povoljan efekat terapije održava i nakon tri meseca (90,136,137).

Prosečna starost naših bolesnika iznosila je 66 godina, pri čemu je udeo onih od 80 godina i starijih bio 10.8%. U SITS-IST registru, gde je takođe bilo 10% pacijenata starijih od 80 godina, prosečna starost izosila je 67 godina (91). Analiza polne strukture bolesnika, ukazala je na dominaciju muškog pola (64%), što je u skladu sa literaturnim podacima (69,79,82). Medijana NIHSS skora na prijemu bila je 13, slično rezultatima SITS-MOST studije, gde je ona iznosila 12

za iskusne centre i 13 za nove centre (79). Rani znaci ishemije na CT pregledu mozga opisani su u 24.43% slučajeva, dok se u literaturi ovaj procenat kreće od 19.6 do 51.8% (76,79,215,219). Najzastupljeniji faktori rizika kod naših bolesnika, bili su arterijska hipertenzija (87.9%), hiperlipoproteinemija (46.9%) i atrijalna fibrilacija (33%). U SITS-IST registru su ovi faktori rizika zastupljeni u manjem procentu (hipertenzija 66%, hiperlipoproteinemija 32%, atrijalna fibrilacija 23%), dok su podaci ujednačeni po pitanju zastupljenosti dijabetes melitusa (220). U beogradskoj kohorti tromboliziranih pacijenata takođe je pronađen visok procenat hipertoničara (oko 80%), onih sa dislipidemijom (oko 64%), kao i pušača (oko 47%, dok ih je u našoj kohorti bilo 31%) (137). Prethodnu upotrebu aspirina prijavilo je skoro 30% bolesnika, a klopidogrela 3,5%, što je nešto manje nego u SITS-IST registru (32% i 5%, respektivno) (220). Medijana vremena do aplikacije terapije, u našoj studiji, iznosila je 160 minuta, dok je medijana vremena od ulaska u UC do primene terapije (DNT) bila 80 minuta. Navedena vremena su duža nego u SITS-IST registru, gde medijana OTT iznosi 150 minuta, a DNT 65 minuta (220). Aktuelni američki vodič za lečenje AIMU savetuje da se pacijenti upute na CT pregled mozga unutar 25 minuta od ulaska u zdravstvenu ustanovu, dok je terapiju potrebno primeniti unutar 60 minuta (57) (unašem istraživanju medijane ovih vremena iznosile su 45 i 80, respektivno).

Svakako da je cilj svake reperfuzione terapije uspostavljanje rekanalizacije prethodno okludiranog krvnog suda, što vodi kliničkom poboljšanju (183,221). Angiografsko praćenje nije neophodno kod primene IVT, te je i u našoj kohorti sprovedeno samo kod određenog broja bolesnika. Pokazano je da rano poboljšanje u neurološkom statusu zapravo predstavlja surogat rekanalizacije krvnog suda (222–225), a povezano je i sa povoljnim neurološkim ishodom (145,203,226). U našem istraživanju rano neurološko poboljšanje je takođe bilo snažno povezano sa povoljnim tromesečnim funkcionalnim ishodom. *Mikulik* i saradnici su koristeći podatke COLTBUST studije, utvrdili da serijsko praćenje NIHSS skora (nakon 60 i 120 minuta) predstavlja validnu meru arterijskog statusa, te da je procentualno smanjenje NIHSS skora u odnosu na inicijalnu vrednost, merodavnije od apsolutnog broja (225). Više definicija RNP testirano je na podacima pacijenata iz SITS-IST registra i sve su bile nezavisno povezane sa povoljnim funkcionalnim ishodom. Umanjenje NIHSS skora za minimum 40%, nakon 24h, u odnosu na inicijalnu vrednost, pokazalo se kao najbolji prediktor rekanalizacije (senzitivnost 69%, specifičnost 70%, AUC 0,692) i odličan prediktor tromesečnog funkcionalnog ishoda (senzitivnost 74%, specifičnost 80%, AUC 0,773), te je ova definicija RNP korišćena i na našem uzorku (145).

Rano neurološko poboljšanje, nakon 24h u našoj studiji imalo je 36,5% pacijenata, dok je u NINDS studiji ono postignuto kod 31% tromboliziranih pacijenata (227), a u australijskoj kohorti (n=161) RNP je zabeleženo u 27,5% slučajeva (228). Oko 90% pacijenata sa RNP imalo je povoljan neurološki ishod, što se slaže sa rezultatima drugih autora (145,229).

Uočeno je da u našem istraživanju postoje razlike u faktorima koji utiču na RNP, u odnosu na PNI. Manji broj faktora se izdvojio kao značajan u predikciji RNP, gde prognostički model tačno klasifikuje 72,5% slučajeva, što je manje u odnosu na PNI (87,7%), koji se lakše predviđa. Do sličnih rezultata došli su i *Brown* i saradnici (227). Kao nezavisni prediktori ranog neurološkog poboljšanja, u našoj studiji su se izdvojili: mlađi uzrast, blaži moždani udar i viši ASPECT skor. Jedinstveni nezavisni prediktori povoljnog tromesečnog ishoda bili su niži NIHSS skor nakon 24h, niža prijemna glikemija, mlađi uzrast i kraće trajanje hospitalizacije.

Starost i težina moždanog udara - Godine života i težina moždanog udara su dobro poznati prediktori ishoda nakon AIMU (202,206,230), te i naši rezultati nisu neočekivani. U studiji *Blinzlera* i saradnika, koja je uključila 320 tromboliziranih pacijenata, mlađa životna dob i blaži moždani udar bili su udruženi sa ranim kompletnim neurološkim oporavkom (231). U već pomenutoj australijskoj kohorti, mlađa životna dob i blaži moždani udar bili su udruženi sa brzim neurološkim oporavkom. Autori navode da su pacijenti mlađi od 72 godine imali 2.5 puta veću šansu za akutno poboljšanje. Takođe pacijenti sa inicijalnom vrednošću NIHSS skora manjom od 12, imali su značajno veću šansu za brz oporavak (228), što predstavlja *cut-off* vrednost i u našoj studiji. *Fischer* i saradnici su analizirali prijemne NIHSS skorove i angiografske nalaze 226 pacijenata, pri čemu su utvrdili da su niži skorovi povezani sa distalnom lokalizacijom okluzije, dok su pacijenti sa NIHSS skorovim ≥ 12 imali okluziju centralne lokalizacije (ACI, ACM – M1 i M2 segment i AB) (232). Dakle, NIHSS skor reflektuje opterećenje trombom, a poznato je da trombolitička terapija nije efikasna ukoliko tromb prevazilazi dužinu od 8 mm (115). U našoj studiji je registrovan značajan pad NIHSS skora u celokupnom uzorku tokom prva 24h, što možemo tumačiti učinkovitošću same trombolitičke terapije. Svi mereni NIHSS skorovi (prijemni, nakon 2h, nakon 24h i na otpustu) imali su značajan prediktivni uticaj na ishod, a najviše NIHSS nakon 24h. Upravo se apsolutni broj NIHSS skora nakon 24h, sa *cut-off* vrednošću od 4 izdvojio kao nezavisni prediktor povoljnog tromesečnog ishoda, a ne RNP, što je u suprotnosti sa drugim već pomenutim studijama, koje favorizuju procentualno umanjenje skora (145,225). Regresioni

model u kome bismo RNP, a ne apsolutnu vrednost skora uvrstiti kao zavisnu varijablu, takođe je validan, ali ima 10% manji prediktivni značaj. Istraživači NINDS studije su pronašli da NIHSS skor nakon $24h \leq 2$ predstavlja najsnažniji pokazatelj efikasnosti trombolitičke terapije (233). U našem istraživanju, smanjenje NIHSS skora nakon 24h za samo jedan poen, povećavalo je verovatnoću za PNI od 35% do 60%.

Što se godina života tiče, faktori kao što je lošiji funkcionalni status pre indeksnog moždanog udara, teži moždani udar i češći razvoj komplikacija u akutnoj fazi, mogu doprineti sveukupno lošijem funkcionalnom ishodu kod starijih bolesnika (234). U našoj studiji mlađi uzrast je bio nezavisi prediktor i povoljnog ishoda i ranog neurološkog poboljšanja, a objašnjenje je u osnovi verovatno biološko. Pa tako, zbog dugotrajnog postojanja vaskularnih faktora rizika, ovi pacijenti mogu imati lošiji odgovor kolaterane cirkulacije u akutnoj fazi moždanog udara (182,234). Ipak, rezultati IST-3 studije pokazali su da pacijenti stariji od 80 godina takođe imaju nedvosmisleno korist od IVT (90).

Vreme - U našoj studiji nije pronađena veza između vremena od nastanka moždanog udara do primene intravenske trombolitičke terapije (OTT) i ranog neurološkog poboljšanja, kao i ni povoljnog tromesečnog ishoda. Ovu vezu nije pronašla ni grupa australijskih autora (228). U multicentričnoj opservacionoj studiji *Demchuk* i saradnika, koja je obuhvatila podatke 1205 pacijenata, OTT takođe nije bio prediktor ishoda, iako je ovde vreme bilo predstavljeno kao kategorička varijabla (blokovi od 60 minuta) (235), a ne kontinuirana, što je slučaj sa našom i studijom australijskih autora. U SITS-MOST studiji, gde su pacijenti lečeni u okviru 3h od nastanka simptoma, vreme do aplikacije terapije se takođe nije izdvojilo kao bitan prediktor ishoda (sICH, mortaliteta niti funkcionalne nezavisnosti nakon 3 meseca) (206). Sa druge strane, u zbirnoj analizi randomizovanih, placebo kontrolisanih istraživanja, pokazano je da korist od terapije opada sa povećanjem OTT, te da se ona ne može detektovati nakon 270 minuta. Takođe je zaključeno da sa porastom OTT ne raste stopa ozbiljnih krvarenja, ali raste mortalitet (83). Da kasnija primena trombolitičke terapije ne utiče na pojavu intrakranijalnog krvarenja, pokazano je i u drugim meta-analizama (103,236). Nedavno su objavljeni rezultati meta-analize koja je obuhvatila inividulane podatke pacijenata iz tri studije, koje su ispitivale efikasnost i bezbednost primene IVT od 4.5h do 9h, gde su pacijenti selektovani na osnovu perfuzionog imidžinga ili perfuziono-difuzionog nepoklapanja. Odličan ishod postignut je kod 36% tromboliziranih, u odnosu na 29% onih koji su

primali placebo ($p < 0.01$), ali je razlika u pojavi sICH išla na štetu tromboliziranih (grupa koje primila alteplazu 5%, placebo grupa $< 1\%$, $p = 0.03$), dok ovde među grupama nije bilo razlike u mortalitetu (237). Dakle, pacijenti imaju korist od terapije i u produženom vremenskom prozoru, ali je ključ u pravilnoj selekciji bolesnika, te proceni veličine infarktnog jezgra i penumbre. S obzirom da važnost vremena dolazi do izražaja u meta-analizama, moguće je da je naša kohorta suviše mala da bi se pronašla veza između vremena do primene terapije i ishoda. Pored ovoga, većina pacijenata u našoj studiji je lečena u periodu od 1.5h do 4.5h (91.6%), dok je samo 5% bolesnika terapiju primilo u prvih sat i po vremena od nastanka tegoba. Možemo zaključiti da pacijenti koji terapiju dobiju u preporučenom vremenskom prozoru imaju sličnu šansu za funkcionalnu nezavisnost, 3 meseca nakon moždanog udara.

Rani znaci ishemije i ASPECTS - ECASS studije su prve istakle uticaj ranih znakova ishemije na CT pregledu mozga na ishod, te su pacijenti sa zahvaćenošću više od 1/3 teritorije ACM isključivani iz studije (76,215). Prognostičke studije ukazuju da je normalan nalaz CT pregleda mozga prediktor dobrog ishoda (235), dok su znaci infarkta na inicijalnom CT pregledu povezani sa lošim ishodom (206). U našoj studiji su bolesnici sa urednim nalazom inicijalnog CT pregleda mozga imali veću šansu za povoljan neurološki ishod ($p = 0.040$). *Alberta Stroke Program Early CT* skor je razvijen kako bi se olakšala kvantifikacija ranih znakova ishemije na CT pregledu. U studiji koja je testirala validnost i pouzdanost ASPECT skora, pokazano je da je ovaj skor prediktor funkcionalnog ishoda i sICH. Vrednosti ASPECT skora > 7 , zajedno sa mlađom životnom dobi (< 78 godina) bile su prediktor povoljnog funkcionalnog ishoda, dok su ASPECT skor ≤ 7 i prijemna glikemija (≤ 10 mmol/l) bili prediktori simptomatske intrakranijalne hemoragije (238). U studiji NINDS istraživača, ASPECT skor nije bio prediktor funkcionalnog ishoda niti sICH, kod pacijenata tromboliziranih u prva 3 sata (239). Japanski istraživači pronašli su da pacijenti sa nižim ASPECT skorom imaju povišen rizik od sICH (240), dok su istraživači ECASS II studije pronašli povezanost nižeg ASPECT skora i parenhimskog hematoma (241). *Naito* i saradnici su ispitivali efikasnost modifikovanog ASPECT skora u predikciji ishoda, pri čemu je posmatran samo hipodenzitet parenhima uz isključivanje izolovanog kortikalnog otoka, pod pretpostavkom da hipodenzitet predstavlja ireverzibilnu povredu, a kortikalni otok kombinaciju penumbre i benigne oligemije. Oni su pronašli da je modifikovani ASPECTS > 8 značajno udružen sa povoljnim ishodom (mRS 0-2 na otpustu), ali i ranim neurološkim poboljšanjem (pad NIHSS skora za 4 ili više nakon 24h) (242). U našem istraživanju ASPECT skor je bio nezavisni prediktor

ranog neurološkog poboljšanja, ali i prediktor povoljnog ishoda. Visoka *cut-off* vrednost skora kao prediktora RNP, koja iznosi 9 mogla bi se objasniti činjenicom da je skoro 3/4 (76.8%) naših pacijenata imalo skorove 9-10, dok je svega 1/4 (23.2%) imala ASPECT skor do 8. Iako niže vrednosti ASPECT skora ne predstavljaju kontraindikaciju za primenu terapije, činjenica je da se u ovom slučaju, kliničari nerado odlučuju za primenu iste.

Hiperdenzni znak (HZ) ACM je najraniji znak infarkta mozga, udružen je sa teškim moždanim udarima i lošim ishodom. Literaturni podaci govore da se hiperdenzni znak ACM na inicijalnom CT pregledu mozga može registrovati u 1.9% do 33% slučajeva, nezavisno od tipa moždanog udara (170). U našem istraživanju hiperdenzni znak ACM viđen je kod 30% bolesnika. Ovaj neuroradiološki znak je imao prediktivni značaj, kako za RNP, tako i za PNI. Viđen je kod čak 74% bolesnika bez ranog neurološkog poboljšanja, dok je u grupi bolesnika koji su imali nepovoljan funkcionalni oporavak, hiperdenzni znak viđen u 58% slučajeva. U analizi SITS-IST registra, hiperdenzni znak ACM je viđen kod 19% bolesnika lečenih u prva tri sata, gde je bio povezan sa težim moždanim udarom i lošijim tromesečnim ishodom (170). Takođe je pokazano da perzistiranje HZ na kontrolnom CT pregledu predstavlja loš prognostički znak (171). Hiperdenzni znak zapravo predstavlja marker lokalizacije tromba u proksimalnom segmentu ACM (172), kao i veličine tromba (168), a time reflektuje težinu moždanog udara, čime se može objasniti i lošiji konačni ishod. *Liebskind* i saradnici su putem CT i magnetnog imidžinga uz patohistološku analizu tromba, utvrdili da je HZ udružen sa trombima bogatim eritrocitima, dok je odsustvo znaka bilo udruženo sa trombima bogatim fibrinom (243). Razmišljajući u kontekstu etiologije moždanog udara, trombi koji potiču iz srčanih šupljina se tradicionalno smatraju „crvenim“, jer su bogati eritrocitima, dok su oni koji potiču iz aterosklerotskih plakova „beli“, bogati trombocitima i fibrinom. Na ovaj način bi se HZ ACM mogao dovesti u vezi sa kardioembolijskim moždanim udarima, međutim većina studija nije pronašla vezu između hiperdenznog znaka i etiologije AIMU (244–246). Iako hiperdenzni znak ima specifičnost od skoro 100%, ono što ga sprečava da postane pouzdan marker infarkta mozga, jeste niska senzitivnost od svega 30%. Naime, na rutinskim CT aparatima debljina slajsa (eng. *slice*) iznosi 5 mm, dok je prečnik ACM 2-3 mm. Pokazano je da bi upotreba tanjih slajsova dovela do povećanja senzitivnosti ovog znaka do čak 80-100% (168).

Leukoarajoza - U našoj kohorti bolesnika, leukoarajoza je na inicijalnom CT pregledu mozga opisana u 17.6% slučajeva. U meta-analizi koja je obuhvatila 11 studija, gruba procena

prevalencije leukoarajoze iznosila je 40%, dok je izražena leukoarajoza prijavljena u 15% slučajeva (174), isto kao u analizi CASES registra (180). U našoj studiji nije vršena procena stepena leukoarajoze, te je moguće da diskretne i blage promene bele moždane mase nisu ulazile u opis CT pregleda. Leukoarajoza se nije izdvojila kao prediktor RNP, ali je imala prediktivni značaj na tromesečni ishod. U grupi bolesnika koji su imali nepovoljan funkcionalni ishod, leukoarajoza je registrovana u čak 62% slučajeva. Literaturni podaci su konzistentni kada je u pitanju povezanost leukoarajoze i lošeg funkcionalnog ishoda (173,174,180,247). Negativan uticaj na funkcionalni oporavak može se objasniti postojanjem smanjenog plasticiteta moždane mase, te oštećenog učenja tokom procesa neurorehabilitacije (176). Takođe, leukoarajoza je dokazano udružena sa kognitivnim oštećenjem, depresijom, poremećajem hoda i učestalim padovima, što svakako utiče na funkcionalni oporavak bolesnika nakon AIMU (248). Bolesnici sa promena bele moždane mase su u većem riziku za razvoj spontanog intracerebralnog krvarenja, a ovaj rizik je 84 puta veći kod onih na oralnoj antikoagulantnoj terapiji vitamin K antagonistima (173). Mikroangiopatske promene bele moždane mase udružene su sa hroničnom endotelnom disfunkcijom, kao i oštećenjem krvno-moždane barijere, što moždano tkivo čini sklonim krvarenju. U meta analizi iz 2017. g. trombolizirani bolesnici sa verifikovanom umerenom ili izraženom leukoarajozom imali su 2.4 puta veću šansu za razvoj sICH (176). Sa druge strane, kineski autori nisu dokazali vezu između leukoarajoze i sICH (173). Istraživači NINDS studije pronašli su veću stopu sICH u grupi bolesnika sa izraženom leukoarajozom u odnosu na one bez ili sa manje izraženim promenama, ali ova razlika nije bila značajna, te je zaključeno da rizik od sICH ne premašuje korist od intravenske trombolitičke terapije koju ovi pacijenti imaju (249).

Krvni pritisak - Povezanost arterijskog pritiska i ishoda nakon trombolitičke terapije je vrlo kompleksna. Većina pacijenata ima povišene vrednosti krvnog pritiska, kao sam odgovor na nastanak AIMU (250). U akutnoj fazi krvni pritisak raste, da bi u narednim danima spontano opadao. Smatra se da je inicijalno povišen krvni pritisak zapravo fiziološki odgovor, koji poboljšava perfuziju tkiva putem stimulacije leptomeningealnih kolaterala. Studija *Rusanena* i saradnika pokazala je da su umereno povišene vrednosti SAP povezane sa dobrim kolateralnim statusom, međutim ne i sa povoljnim tromesečnim funkcionalnim ishodom (251). Nadalje, sistolni arterijski pritisak je negativno povezan sa stepenom rekanalizacije krvnog suda (252,253).

U našem istraživanju, sistolni arterijski pritisak na prijemu imao je prediktivan značaj za RNP i PNI, dok je na PNI uticao i SAP nakon primene terapije, snižavanje krvnog pritiska pre započinjanja terapije, ali i prethodna upotreba antihipertenzivne terapije i postojanje hipertenzije kao faktora rizika za moždani udar. Studije su pokazale da je visok sistolni pritisak na prijemu udružen na lošim ishodom, kod pacijenta koji nisu lečeni IVT (250). Kod tromboliziranih pacijenata, sistolni arterijski pritisak je udružen sa povišenim rizikom od intrakranijalne hemoragije (159,160,254). Literaturni podaci su konzistentni u pogledu uticaja SAP na nastanak sICH, ali su heterogeni po pitanju njegovog uticaja na funkcionalni ishod. Što se ranog neurološkog poboljšanja tiče, *Gill* i saradnici su pronašli obrnutu povezanost inicijalnih vrednosti SAP i glikemije sa RNP nakon 24h (250). Istraživači ECAS II studije su takođe pronašli obrnutu povezanost visokih vrednosti SAP na prijemu, maksimalnih, srednjih i varirajućih vrednosti SAP sa povoljnim tromesečnim funkcionalnim ishodom (159). Sa druge strane, u SITS-MOST studiji SAP na prijemu je bio prediktor sICH, ali ne i nepovoljnog ishoda (206). Ahmed i saradnici su, posmatrajući sistolni arterijski pritisak kao kategorijalnu varijablu tokom 24h nakon terapije, pronašli lineranu povezanost sa sICH, dok je povezanost sa mortalitetom i funkcionalnom nezavisnošću imala U-oblik. Najbolji ishod su imali su pacijenti sa vrednostima SAP 141-150 mmHg, dok su oni sa višim i nižim vrednostima imali lošiji ishod (93). U našoj studiji medijana SAP nakon primene IVT iznosila je 147 mmHg i 150 mmHg za pacijente sa i bez PNI, respektivno. Jasno je da povišen SAP na prijemu predstavlja nezavisni prediktor sICH (254), ali je takođe parametar na koji se lako može uticati. Istraživači NINDS studije pronašli su da snižavanje krvnog pritiska nakon IVT vodi lošijem ishodu. Ovde su hipertenzivni pacijenti koji su primili antihipertenzivnu terapiju imali lošiji ishod, u odnosu na hipertenzivne pacijente koji terapiju nisu primili (255). ENCHANTED studija je ispitivala uticaj intenzivnog snižavanja krvnog pritiska kod pacijenata sa blagim i umereno teškim moždanim udarom, lečenih intravenskom trombolizom, na ishod. Zaključeno je da je intenzivno snižavanje krvnog pritiska sigurno i udruženo sa smanjenim rizikom od intrakranijalne hemoragije, ali nije imalo uticaja na klinički ishod (94).

Hronična hipertenzija i upotreba antihipertenzivne terapije izdvojile su se kao varijable sa prediktivnim značajem za PNI. Većina pacijenata (oko 80%) koja nije imala hipertenziju kao faktor rizika, dostigla je povoljan ishod, dok su hipertoničari imali skoro podjednaku šansu za povoljan, odnosno nepovoljan ishod. Druga istraživanja su pronašla udruženo hronično povišenog SAP sa nepovoljnim ishodom kod tromboliziranih pacijenata (93,159).

Hemoglobin - Suštinski koncept patofiziologije moždanog udara ogleda se u naglom prestanku cirkulacije, a time i adekvatnog snabdevanja moždanog tkiva kiseonikom i glukozom. Ova činjenica ukazuje na to da hemoglobin, kao nosač kiseonika u krvi, igra bitnu ulogu u sudbini penumbre. Literaturni podaci govore da skoro svaki četvrti pacijent sa AIMU ima anemiju na prijemu (256). Meta - analiza 13 studija utvrdila je povezanost anemije sa povišenim rizikom od smrtnog ishoda nakon moždanog udara (257). U našem istraživanju, vrednosti hemoglobina na prijemu izdvojile su se kao prediktor povoljnog neurološkog ishoda. Samo su dve studije analizirale uticaj anemije na ishod kod tromboliziranih pacijenata (256,258). *Bellwald* i saradnici su na kohorti od preko 1000 pacijenata, pronašli povezanost anemije (prijemne vrednosti i pad hemoglobina tokom hospitalizacije) sa lošijim ishodom i povišenim mortalitetom, bez obzira na modalitet lečenja (IVT i MT). Ovde je postojala i linerana povezanost pada hemoglobina sa bržim rastom infarkta i većim finalnim volumenom infarkta. Pacijenti koji su imali pad hemoglobina, ali sa vrednostima još uvek u granicama referentnog opsega, takođe su imali veće finalne infarkte. Autori su naglasili potencijalni uticaj hemodilucije na ovakve nalaze (258). U našoj studiji su beležene samo inicijalne vrednosti hemoglobina, gde je medijana bila visoka (140.5 g/l kod pacijenata bez PNI i 144.50 g/l kod onih sa PNI). Moguće je da je uloga anemije manje bitna od same koncentracije hemoglobina, gde i suptilna razlika u koncentraciji može imati značajan uticaj na potrebe penumbre za kiseonikom.

Hiperlipoproteinemija - Interesantno je da se u našoj studiji postojanje bilo kog tipa hiperlipoproteinemije izdvojilo kao prediktor povoljnog ishoda, dok su pacijenti sa urednim vrednostima lipidnog statusa imali veću šansu za nepovoljan funkcionalni ishod (55%). Poznata je uloga serumskih lipoproteina u patogenezi ateroskleroze, pri čemu je sa aspekta AIMU bitan uticaj ukupnih vrednosti holesterola i lipoproteina niske gustine (*eng. low density lipoprotein – LDL*) na nastanak ateroskleroze ekstrakranijalnih krvnih sudova, dok lipoproteini visoke gustine (*eng. high density lipoprotein – HDL*) imaju protektivni efekat (27). Imajući u vidu ove činjenice, naši rezultati mogu delovati paradoksalno, međutim velika kardiološka studija koja je obuhvatila podatke skoro 10.000 pacijenata, takođe je pronašla udruženost hiperholesterolemije i povoljnog ishoda nakon akutnog koronarnog sindroma (259). Do sličnih rezultata došli su i švajcarski istraživači, analizirajući podatke pacijenata sa AIMU u prednjem slivu, lečenih endovaskularnim tretmanom. Potencijalno objašnjenje ogleda se u antioksidativnom efektu holesterola, koji doprinosi toleranciji neurona na hipoksiju (260). Sa druge strane, dobro je poznata i uloga statina,

kako u primarnoj tako i u sekundarnoj prevenciji ishemijskog moždanog udara i tranzitornog ishemijskog ataka. SPARCL (*eng. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) studija je postavila temelj za primenu visokih doza statina (atorvastatin 80 mg/dan) u cilju sekundarne prevencije ishemijskog moždanog udara i kardiovaskularnih događaja, bez obzira na tip moždanog udara (30,261). Pored glavne uloge, redukcije sinteze endogenog holesterola, statini imaju i brojne plejotropne efekte poput poboljšanja endotelne funkcije, inhibicije inflamatornog odgovora i procesa tromboze, promocije angiogeneze i neuroprotektivne uloge, te stabilizacije aterosklerotskog plaka (262). U našoj studijskoj populaciji, svega 45 (11.3%) bolesnika je uzimalo statine pre nastanka indeksnog moždanog udara, od kojih je 14 imalo RNP, a 21 bolesnik je postigao povoljan funkcionalni ishod. Prema važećim preporukama (6,57,263), terapija statinima je našim bolesnicima uvedena tokom hospitalnog lečenja u cilju sekundarne prevencije, te se povoljan tromesečni ishod može objasniti i potentnim efektom ove grupe lekova. Hiperlipoproteinemija se u našem istraživanju izdvojila i kao prediktor rekanalizacije, ali u ovom slučaju su pacijenti sa mešovitim tipom hiperlipoproteinemije imali upadljivo nižu stopu rekanalizacije (oko 30%) u odnosu na ostale tipove i pacijente sa urednim lipidnim statusom (od 78% do 85%). Niži nivo triglicerida se takođe pokazao kao prediktor uspešne rekanalizacije sa medijanom od 1,34 mmol/l (IQR 1.67-2.51), dok je u grupi bolesnika sa neuspešnom rekanalizacijom medijana iznosila 2,24 mmol/l (IQR 1.10-1.67). Druge studije koje su imale za cilj utvrđivanje faktora koji utiču na uspešnu rekanalizaciju, uglavnom nisu posmatrale različite lipidne frakcije ili tipove hiperlipidemije. Sa druge strane, literaturni podaci su kontaverzni u pogledu uticaja lipida na ishod nakon primene IVT. Studija objavljena 2007. godine prva je nagovestila negativan uticaj LDL holesterola na razvoj sICH. Velike opservacione studije pronašle su udružnost niskih vrednosti triglicerida sa mortalitetom (264) i povišenim rizikom od sICH (265), dok su u studiji holandskih istraživača visoke vrednosti triglicerida bile udružene sa povišenim rizikom od sICH, ali ne i sa smanjenom šansom za povoljan tromesečni ishod (266). Nekonzistentnost literaturnih podataka može se objasniti i mogućim razlikama u momentu uzimanja uzorka (pre ili posle IVT), adekvatne pripreme pacijenta za uzorkovanje lipidnog statusa, te eventuelne prethodne upotrebe statina i drugih hipolipemika.

Prijemna glikemija - Visoke vrednosti glikemije na prijemu su dobro poznati prediktor lošeg ishoda, kako kod tromboliziranih, tako i kod netromboliziranih pacijenata. Hiperglikemija putem kompleksnih, višestrukih mehanizama negativno utiče na evoluciju infarkta: anaerobnom

glikolizom dovodi do laktatne acidoze, povećava ekspresiju matriks-metaloproteinaze 9, te dovodi do oštećenja krvno-moždane barijere (146), a dovodi i do povišenog inflamatornog odgovora (152). Kod primene trombolitičke terapije, ovome se može dodati i antifibrinolizni efekat akutne hiperglikemije, koja smanjuje samo dejstvo t-PA, a povećava dejstvo PAI-1 (146). Pokazano je da je akutna hiperglikemija, pored lošeg ishoda povezana sa niskom stopom rekanalizacije, povišenim rizikom od sICH, povišenim mortalitetom (152), te velikim krajnjim volumenom infarkta (ubrzava konverziju penumbre u infarkt) (148,267). U našem istraživanju, nivo glikemije predstavlja nezavisni prediktor povoljnog ishoda sa *cut-off* vrednošću od 7 mmol/l. Smanjenje prijemne glikemije od 1 mmol/l nosilo je 20% veću šansu za PNI. U analizi SIT-IST registra, vrednosti prijemne glikemije preko 6.8 mmol/l bile su udružene sa manjom šansom za funkcionalnu nezavisnost nakon tri meseca, dok su vrednosti preko 7 mmol/l bile udružene sa povišenim mortalitetom (150). *Poppe* i saradnici pronašli da vrednosti prijemne glikemije veće od 8 mmol/l predstavljaju prediktor lošeg ishoda (268). Istu *cut-off* vrednosti prijavili su i istraživači koji su dokazali udruženost hiperglikemije sa lošim ishoda kod tromboliziranih pacijenata sa nelakunarnim moždanim udarom (152). Vrednost prijemne glikemije, kao dihotomna varijabla (≤ 8 mmol/l i > 8 mmol/l) ulazi i u DRAGON skor, te je u našem istraživanju posmatrana kao takva, gde je pokazala prediktivan značaj u odnosu na povoljan neurološki ishod. Takođe, vrednosti prijemne glikemije izdvojile su se kao prediktor rekanalizacije, pri čemu je medijana u grupi rekanalisalih pacijenata iznosila 6.4 mmol/l, a u grupi nerekanalisalih 7.9 mmol/l. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima drugih autora, koji su pronašli udruženost hiperglikemije sa niskom stopom rekanalizacije (146,224,269).

Dijabetes melitus - Postojanje dijabetes melitusa imalo je prediktivni značaj u odnosu na povoljan neurološki ishod, u našoj studiji. Pacijenti bez ovog faktora rizika češće su postizali PNI, u odnosu na dijabetičare (58.4%, 40.8%, respektivno). Da je odsustvo dijabetes melitusa dobar prognostički znak govore i američki podaci iz kliničke prakse (235). U već pomenutoj analizi SITS-IST registra pronađena je veza dijabetes melitusa sa lošim ishodom, pri čemu autori naglašavaju da je veza akutne hiperglikemije i ishoda snažnija. U istoj analizi dijabetes nije bio udružen sa rizikom od sICH (150). Uloga dijabetesa kao prediktora tromesečnog ishoda verovatno se ogleda u činjenici da ovi pacijenti imaju i druge komorbiditete, niz mikro i makrovaskularnih komplikacija bolesti, kao i veću sklonost ka infekcijama.

Atrijalna fibrilacija – Pacijenti sa AF su u 5 puta većem riziku za nastanak AIMU. Moždani udari povezani sa AF su teški, češće fatalni, povećavaju verovatnoću za nastanak invaliditeta i produženog hospitalnog lečenja. Zbog nagle okluzije moždanih arterija kardijalnim embolusima, nema dovoljno vremena za razvoj kolateralnog krvotoka, što predisponira nastanku velikog volumena infarkta uz postojanje sklonosti ka značajnoj hemoragijskoj transformaciji (270). Svega 1/4 naših pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom je imala RNP, dok je njih 41.5% dostiglo PNI. U multivarijabilnoj analizi SITS-MOST studije, atrijalna fibrilacija se izdvojila kao prediktor sICH, ali ne i lošeg ishoda nakon primene IVT (206). U meta-analizi iz 2016. godine, koja je obuhvatila 13 studija (7000 pacijenata), pokazano je da su pacijenti sa AF imali lošiji neurološki oporavak (rani i kasni) nakon intravenske trombolitičke terapije, veću stopu intrakranijalne hemoragije, sICH i veći rizik od smrtnog ishoda, u odnosu na one bez AF (271). Dok neke studije pokazuju udruženost prisustva AF sa lošim funkcionalnim ishodom (272), te povećanim rizikom od letalnog ishoda i pojave intrakranijalne hemoragije (273), analiza VISTA registra nije pronašla nezavistan uticaj AF na ishod kod tromboliziranih bolesnika (274). U istraživanju *Pađen V.*, sprovedenom u okviru doktorske disertacije, trombolizirani bolesnici sa AF imali su teže moždane udare i lošiji ishod, u odnosu na one bez AF. U istom istraživanju je pokazana jasna korist od IVT kod bolesnika sa AF i AIMU, jer su trombolizirani bolesnici imali bolji ishod i manju verovatnoću za smrtni ishod, u odnosu na netrombolizirane (270). U našoj studiji AF nije pokazala prediktivni značaj u pogledu rekanalizacije, dok neke studije nalaze negativan uticaj AF na uspešnost rekanalizacije, nakon primene IVT (224,275).

Simptomatska intrakranijalna hemoragija i hemoragijska transformacija – Stopa sICH nakon trombolitičke terapije kreće se od 2% do 7%, u zavisnosti od primenjene definicije (99). U našoj studiji sICH je registrovana kod 9 bolesnika (2.3%). Korištena je definicija sICH ECASS II studije, koja je u širokoj upotrebi. Definicije ECASS II i ECASS III studije su praktično iste, osim što ECASS III studija definiše i kauzalnu povezanost neurološke deterioracije i krvarenja. U ECASS III studiji prijavljena stopa sICH iznosila je 2.4% u grupi tromboliziranih bolesnika (82). U SITS-IST registru, sICH prema ovoj definiciji ima 4.5% bolesnika (102). Hemoragijsku transformaciju u našem istraživanju je imalo 16.6% bolesnika. Postojanje HT imalo je prediktivni značaj u pogledu PNI. Ovome je najviše doprinela činjenica da su pacijenti sa parenhimskim hematomom tipa 2 imali nepovoljan funkcionalni ishod u preko 80% slučajeva. Parenhimski hematom tip 2 je evidentiran kod 4.5% bolesnika, što je nešto manje nego u grupi tromboliziranih

bolesnika ECASS II studije gde je PH2 registrovan u 7.6% slučajeva (104). U SITS-IST registru prijavljena stopa PH2 iznosi 2.7% (102). Jedino je ovaj tip hemoragijske transformacije dokazano udružen sa ranim neurološkim pogoršanjem i lošim ishodom (uključujući i smrtni), nakon IVT (104). Velika parenhimska krvarenja su povezana sa ranom fibrinogen degradacionom koagulopatijom (pad cirkulišućeg fibrinogena 2h nakon terapije i porast FDP) (276,277), ranim ishemijskim promenama na inicijalnom CT pregledu mozga (hipodenzitet >33% teritorije ACM) (104,278), a prema sekundarnoj analizi ECASS II studije i sa prethodnom upotrebom aspirina (278). Sa druge strane, manja petehijalna krvarenja u infarktu (HI1) su donekle povezana sa kliničkim poboljšanjem i mogu ukazivati na uspešnu reperfuziju (104). U našem istraživanju, polovina bolesnika sa hemoragijskim infarktom tipa 1 imala je PNI.

Etiologija i tip moždanog udara - Etiologija AIMU prema TOAST klasifikaciji i tip moždanog udara prema OCSP klasifikaciji, pokazali su prediktivni značaj u pogledu tromesečnog ishoda. Pacijenti sa bolešću malih krvnih sudova imali su PNI u čak 76.8% slučajeva, dok su oni sa drugim utvrđenim i neutvrđenim uzrokom imali PNI u preko 60% slučajeva. Bolesnici sa kardioembolijskim MU su imali najgori funkcionalni ishod (PNI u svega 40%), dok su oni sa bolešću velikih krvnih sudova imali jednaku šansu za povoljan i nepovoljan neurološki ishod (Tabela 32). U studiji finskih autora, gde je analiziran ishod tromboliziranih pacijenata u odnosu na etiologiju moždanog udara prema TOAST klasifikaciji, utvrđeno je da pacijenti sa bolešću malih krvnih sudova imaju najbolji ishod i najmanju šansu za hemoragijske komplikacije (156). Poznato je da lakunarni moždani udar imaju kratkoročno bolju prognozu u odnosu na ostale tipove AIMU, ali je dugoročna prognoza lošija, jer nose veći rizik za smrtni ishod, ponovljeni moždani udar i razvoj vaskularnog kognitivnog oštećenja (279). U našem istraživanju, PNI je dostiglo čak 84.2% bolesnika sa lakunarnim infarktom. Efikasnost primene IVT kod pacijenata sa lakunarnim infarktima je dovođena u pitanje, što zbog činjenice da nama dostupnim imidžing tehnikama ne možemo videti okluziju malog krvnog suda, to i zbog same patofiziologije nastanka lakunarnog moždanog udara (najčešće lipohijalinoza). Uz ovo, lakunarni infarkti su jedna od prezentacija bolesti malih krvnih sudova, te u prisustvu drugih manifestacija poput izražene leukoarajoze, mogu povećati rizik za razvoj sICH. Ipak, nedavno sprovedene studije dokazale su nedvosmisleno korist od intravenske trombolitičke terapije kod ovog tipa AIMU (280–282).

Kardioembolijski moždani udari su imali nešto lošiji ishod u odnosu na ostale etiološke tipove AIMU (oko 60% imalo je nepovoljan funkcionalni ishod). U studiji *Schmitza* i saradnika, sprovedenoj na 557 ispitanika, gde je u dijagnostici korišten magentno rezonantni imidžing, zaključeno je da trombolizirani bolesnici sa kardioembolijskim moždanim udarom imaju veću verovatnoću za RNP i povoljan funkcionalni ishod, u poređenju sa bolesnicima sa aterosklerozom velikih krvnih sudova (283). Do sličnih rezultata došli su i italijanski autori, s tim da je ovde naglašeno da su lošiji ishod imali oni sa kardioembolizacijom uzrokovanom AF, u odnosu na druge vrste kardioembolizacija. Bolesnici sa AF su bili stariji, imali su više komorbiditeta i teže moždane udare (284). U našem istraživanju, skoro 90% bolesnika sa kardioembolizacijom imalo je atrijalnu fibrilaciju, te lošiji ishod nije neočekivan.

Bolesnici sa totalnim infarktom prednje cirkulacije (TACI) imali su nepovoljan neurološki ishod u čak 74.5% slučajeva. Povezanost TACI sa lošim ishodom pronađena je i u drugim istraživanjima (46,285). Ovo se može objasniti činjenicom da se radi o teškim moždanim udarima sa velikom šansom za razvoj ranih neuroloških komplikacija. S obzirom da u ovom slučaju radi o dugačkim trombima (preko 8 mm), proksimalne lokalizacije (terminalni deo ACI ili proksimalni ACM), gde trombolitička terapija nije učinkovita, šansu za bolji ishod ovi bolesnici danas dobijaju primenom mehaničke trombektomije.

Dužina hospitalizacije – Kraće trajanje hospitalnog lečenja se izdvojilo kao nezavisni prediktor povoljnog neurološkog ishoda ($p=0.024$). Ovaj rezultat se može objasniti činjenicom da bolesnici sa blažim moždanim udarom i dobrim oporavkom ranije bivaju optušteni iz bolnice, u odnosu na teško onesposobljene bolesnike.

Rekanalizacija - Uspešna rekanalizacija prethodno okludiranog krvnog suda, na posmatranom poduzorku, postignuta je u 53% slučajeva. Prijavljivane stope rekanalizacije, nakon trombolitičke terapije, kreću od 32.6% do 58% (116,117,145,183). Bolesnici sa uspešnom rekanalizacijom dostizali su povoljan neurološki ishod u čak 82.5% slučajeva, dok je svega 17.5% bolesnika sa neuspešnom rekanalizacijom bilo funkcionalno nezavisno 3 meseca nakon moždanog udara. Ovi podaci jasno ukazuju na značaj rekanalizacije i njen uticaj na povoljan krajnji ishod. Osim prijemne glikemije, vrednosti triglicerida i tipa hiperlipoproteinemije, na koje smo se već osvrnuli, prediktivni značaj u odnosu na rekanalizaciju imao je i NIHSS skor nakon 2 časa. Na podacima SITS-IST registra je pokazano da su vrednosti NIHSS skora nakon 2h i 24h prediktori

rekanalizacije, s tim da je bolju prediktivnu vrednost imao neurološki nalaz nakon 24h (145). U našoj studiji su pacijenti sa uspešnom rekanalizacijom imali značajno manji NIHSS skor nakon 2h (medijana 9) u odnosu na one kod kojih je rekanalizacija izostala (medijana 17), što sugerise da vrlo rano poboljšanje u neurološkom nalazu predstavlja surogat uspešne rekanalizacije. Takođe, rekanalizacija je bila značajno povezana sa ranim neurološkim poboljšanjem. Sa druge strane, nije pronađena značajna veza između inicijalnih vrednosti NIHSS skora i rekanalizacije, što bi se eventualno moglo očekivati, jer NIHSS skor na prijemu reflektuje lokalizaciju okluzije. Zbog malog broja bolesnika nije pronađena statistički značajna razlika u pogledu mesta okluzije ($p=0.139$). U ovoj analizi je primećeno da najveću šansu za rekanalizaciju imaju pacijenti sa M2 i M3 okluzijom ACM (83.3%), dok je najmanji procenat rekanalizacije bio u grupi pacijenata sa okluzijom u vertebrobazilarnom slivu (50%). Iz analize je isključen jedan pacijent sa okluzijom intrakranijalnog segmenta ACI, kod koga je rekanalizacija uspešno postignuta. Literaturni podaci govore da je stopa rekanalizacije veća kod distalnih okluzija, u odnosu na proksimalne, dok bolesnici sa okluzijom ACI i tandem okluzijama imaju najmanju šansu za rekanalizaciju. U studiji kanadskih autora, koja je obuhvatila 1341 pacijenta, najlošiju stopu rekanalizacije nakon IVT imali su pacijenti sa ACI okluzijom (4.4%) i okluzijom AB (4%) (116).

DRAGON skor - Od 6 varijabli koje ulaze u sastav DRAGON skora, 4 su pokazale prediktivni značaj na našem uzorku (hiperdenzni znak ACM, uzrast, prijemna glikemija i NIHSS skor na prijemu). AUC-ROC vrednost za povoljan neurološki ishod u našoj kohorti iznosila je 0.780 (0.733-0.826), dok je cut-off vrednost iznosila 5 (82% senzitivnost, 72% specifičnost). Kako je DRAGON skor inicijalno kreiran u svrhu predviđanja lošeg ishoda i selekciju pacijenata za druge terapijske strategije, AUC-ROC za katastrofalan ishod (mRS 5-6) u originalnoj kohorti je iznosio 0.84 (0.80-0.87). Ovde su pacijenti sa vrednostima skora 9-10 imali 100% šansu za katastrofalan ishod, dok su oni sa niskim vrednostima (0-2 i 3) imali 100% odnosno 90% šansu za povoljan ishod (193). Pri eksternoj validaciji skora u 12 različitih centara, AUC-ROC za povoljan ishod iznosio je 0.82 (0.80-0.83), dok je za loš ishod iznosio 0.84 (0.82–0.85) (195). Suprotno prvobitnoj ideji autora skora, naš cilj je bio da detektujemo pacijente koji će nakon intravenske trombolitičke terapije imati povoljan ishod. *Cut-off* vrednost u našem istraživanju iznosila je 5, gde je smanjenje DRAGON skora za 1 poen nosilo minimum 20% veću šansu za povoljan neurološki ishod.

Veliki broj faktora utiče na funkcionalni ishod nakon AIMU lečenog intravenskom trombolitičkom terapijom. Prepoznavanje faktora sa prediktivim značajem u akutnoj fazi je važno, jer se na neke od njih može uticati (SAP, glikemija), dok nam drugi omogućuju da sagledamo prognozu bolesnika i isplaniramo dalje lečenje. U našoj studiji vreme od nastanka simptoma do aplikacije terapije nije imalo prediktivan značaj. Skorije studije ukazuju da zapravo adekvatna selekcija pacijenata na osnovu procene penumbre naprednim imidžing tehnikama igra važniju ulogu od vremena (218,237).

Jednostavno i brzo izračunavanje prediktivnog skora, u koji su inkorporirani klinički, laboratorijski i imidžing parametri, dostupni odmah na prijemu, omogućava nam brzu procenu ishoda. Pored ovoga, pokazano je da prediktivni skorovi sa većom tačnošću predviđaju ishod u odnosu na kliničare koji se bave patologijom moždanog udara (191).

Naša studija je imala sledeća ograničenja:

- Najvećim delom predstavlja retrospektivnu analizu podataka
- Poduzorak bolesnika kod kojih je praćen rekanizacioni status je bio mali, te nije bilo moguće načiniti regresionu analizu; iz istog razloga nije pronađena statistička značajnost u pogledu mesta okluzije

6 ZAKLJUČCI

- 1) Utvrđeno je da više od polovine pacijenata sa AIMU, lečenih intravenskom trombolitičkom terapijom, postigne funkcionalnu nezavisnost, tri meseca nakon moždanog udara
- 2) Blaži moždani udar, mlađi uzrast i viši ASPECT skor predstavljaju nezavisne prediktore ranog neurološkog poboljšanja, 24 sata nakon moždanog udara
- 3) Preko 90% pacijenata sa RNP dostigne povoljan tromesečni funkcionalni ishod
- 4) Niži NIHSS skor nakon 24h, mlađi uzrast, niža prijemna glikemija i kraće trajanje hospitalizacije predstavljaju nezavisne prediktore PNI
- 5) Vreme nije imalo prediktivni značaj u našoj kohorti ispitanika, lečenih prema protokolu u okviru 4.5 sata od nastanka simptoma AIMU
- 6) Pokazano je da veliki broj kliničkih, laboratorijskih i neuroradioloških karakteristika AIMU utiče na tromesečni funkcionalni ishod
- 7) Nakon primene trombolitičke terapije, uspešna rekanalizacija prethodno okludiranog krvnog suda, postignuta je kod više od polovine naših bolesnika
- 8) Kao parametri sa prediktivnim značajem za rekanalizaciju izdvojili su se: prijemna glikemija, vrednosti triglicerida i NIHSS skor nakon 2 sata
- 9) Pad NIHSS skora nakon 2 sata značajno je udružen sa uspešnom rekanalizacijom, što sugerise da rano poboljšanje u neurološkom statusu predstavlja surogat rekanalizacije
- 10) Uspešna rekanalizacija je snažno povezana sa ranim neurološkim poboljšanjem; bolesnici kod kojih je postignuta rekanalizacija imali su rano neurološko poboljšanje u oko 60% slučajeva
- 11) Uspešna rekanalizacija je snažno povezana sa povoljnim funkcionalnim ishodom; bolesnici kod kojih je postignuta rekanalizacija imali su povoljan tromesečni ishod u preko 80% slučajeva
- 12) Pokazano je da pacijenti sa nižim vrednostima DRAGON skora imaju veću šansu za PNI; vrednosti DRAGON skora manje od 5 predviđaju povoljan tromesečni funkcionalni ishod (senzitivnost 82%, specifičnost 72%)

7 LITERATURA

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors , 2001 : systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;(367):1747–57.
2. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457–507.
3. Barbay M, Taillia H, Arnoux A, Puy L, Wiener E, Canaple S, et al. Vascular cognitive impairment : Advances and trends. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;1–8.
4. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al. Population-based study of event-rate , incidence , case fatality , and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005;(366):1773–83.
5. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Reserch*. 2017;439–48.
6. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse; Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova; 2012.
7. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS, West F. Review Stroke epidemiology : a review of population- based studies of incidence , prevalence , and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2:43–53.
8. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE. Cerebrovascular disease in the community : results of a WHO Collaborative Study *. 1980;58:113–30.
9. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. AHA / ASA Expert Consensus Document An Updated Definition of Stroke for the 21st Century A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2013;(44):2064–89.
10. Albucher JF, Martel P, Mas JL. Clinical Practice Guidelines : Diagnosis and Immediate Management of Transient Ischemic Attacks in Adults. *Cerebrovasc Dis*. 2005;(20):220–5.
11. Easton D, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. AHA / ASA Scientific Statement Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery. *Stroke*. 2009;(40):2276–93.
12. Simmatis LER, Scott SH, Jin AY. The Impact of Transient Ischemic Attack (TIA) on Brain and Behavior. *Front Behav Neurosci*. 2019;13(March):1–6.
13. Coutts SB. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack. *Continuum (N Y)*.

- 2017;(23):82–92.
14. Murray CJ, Lopez AD. GLOBAL BURDEN OF DISEASE AND INJURY SERIES. THE HARVARD SCHOOL OF PUBLIC HEALTH; 1996.
 15. Feigin VL, Krishnamurthi R V. Global Burden of Stroke. In: Grotta JC, Mendelow D, Albers GW, Sacco RL, Broderick JP, Wong LK, et al., editors. Stroke. Sixth Edit. Elsevier; 2016. p. 165–206.
 16. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56–528.
 17. Seshadri S, Beiser A, Kelly-hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, et al. The Lifetime Risk of Stroke Estimates From the Framingham Study. 2006;37:345–51.
 18. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Bennett DA, Moran AE, et al. from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245–54.
 19. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Life Expectancy, All-Cause and Cause-Specific Mortality 1980-2015 | GHDx [Internet]. [cited 2019 Apr 7]. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2015-life-expectancy-all-cause-and-cause-specific-mortality-1980-2015>
 20. Pekmezovic T, Vlajinac H, Sipetic-Grujicic S, Kocev N, Tepavcevic, DK Bumbasirevic L. Burden of Cerebrovascular Diseases (Stroke) in Serbia. In: Preedy V, Watson R, editors. Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures. New York: Springer; 2010. p. 949–64.
 21. Ilic I, Ilic M, Grujicic SS. Trends in cerebrovascular diseases mortality in Serbia , 1997 – 2016 : a nationwide descriptive study. *BMJ Open*. 2019;1–10.
 22. Pekmezovic T, Kistic D, Jarebinski M, Kostic M, Bumbasirevic L. Trends in mortality from different subtypes of stroke in the population of Belgrade (Serbia). *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110:51–7.
 23. Roger L, Go AS, Lloyd-jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive Summary : Heart Disease and Stroke Statistics — 2012 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;188–97.
 24. Christensen H, Bentsen L, Christensen L. Update on specificities of stroke in women. *Presse Med*. 2016;45(12):e409–18.
 25. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Reaserch*. 2017;120(3):472–95.
 26. Cruz-flores S, Rabinstein A, Biller J, Elkind MS V, Griffith P, Gorelick PB, et al. AHA / ASA Scientific Statement Racial-Ethnic Disparities in Stroke Care: The American Experience A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:2091–116.
 27. Seshadri S, Beiser A, Pikula A, Himali JJ, Kelly-hayes M, Debette S, et al. Parental

- Occurrence of Stroke and Risk of Stroke in. *Circulation*. 2010;121(11):1304–12.
28. Seshadri S, Wolf PA. Modifiable Risk Factors and Determinants of Stroke. In: Grotta JC, Mendelow D, Albers GW, Sacco RL, Broderick JP, Wong LK, et al., editors. *Stroke*. Sixth Edit. Elsevier; 2016. p. 217–33.
 29. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007;68(8):556–62.
 30. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Iii AC, Sillese H, Hennerici MG, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial by Stroke Subtypes. *Stroke*. 2009;40(4):1405–9.
 31. Amarenco P. Atorvastatin in prevention of stroke and transient ischaemic attack. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(16):2789–98.
 32. Hill MD. Stroke and diabetes mellitus. In: Zochodne D, Malik R, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 1st ed. Elsevier B.V.; 2014. p. 167–74.
 33. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (N Y)*. 2017;23(1):15–39.
 34. Wolf PA, Agostino RBD, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Stroke. *JAMA*. 1988;259(7):1025–9.
 35. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin [Internet]*. 2015;34(2):255–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2015.12.002>
 36. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation : A Major Contributor to Stroke in the Elderly The. *Arch Intern Med*. 2015;147(9):1561–4.
 37. Marini C, Santis F De, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke Results From a Population-Based Study. *Stroke*. 2005;36(6):1115–9.
 38. Love BB, Bendixen BH. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
 39. Brass LM, Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034–41.
 40. Marcoux FW, Ph D, Fitzgirbon SJ, Degirolami U, Emann RGO. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J og Neurosurg*. 1981;54(6):773–82.
 41. Wu L, Wu W, Tali ET. Oligemia, Penumbra, Infarction -Understanding Hypoperfusion with. *Neuroimaging Clin NA*. 2018;28(4):599–609.
 42. Moustafa RR, Baron J. Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging , and implications for therapy and drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2008;153:44–54.
 43. Vilela P, Rowley HA. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur J Radiol*. 2017;96(August):162–72.

44. Heit JJ, Zaharchuk G, Wintermark M. Advanced Neurimaging of Acute Ischemic Stroke Penumbra and Collateral Assessment. *Neuroimaging Clin NA*. 2018;(1).
45. Apostolski S, Bulat P, Bumbaširević L, Carević N, Dragašević N, Jančić J, et al. Cerebrovaskularne bolesti. In: Kostić V, editor. *Neurologija za studente medicine*. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu; 2015. p. 241–68.
46. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J WC. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337(8756):1521–6.
47. Adams HP. Clinical Scales to Assess Patients with Stroke. In: Grotta JC, Mendelow D, Albers GW, Sacco RL, Broderick JP, Wong LK, et al., editors. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Sixth Edit. 2016. p. 308–25.
48. Lyden P, Claesson L, Havstad S, Ashwood T, Lu M. Factor analysis of the National Institutes of Health Stroke Scale in patients with large strokes. *Arch Neurol*. 2004;61(11):1677–80.
49. Woo D, Broderick J, Kothari R, Lu M, Brott T, Lyden P. Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes. *Stroke*. 1999;30:2355–2359.
50. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle JL, Biller J, Love BB, Lee Gordon D, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1993;24:35–41.
51. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(5):688–97.
52. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The causative classification of stroke system. *Stroke*. 2007;38(11):2979–84.
53. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1–5.
54. Jauch E, Saver J, Adams HJ, Bruno A, Connors J, Demaerschalk B, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association The. *Stroke*. 2013;44:870–947.
55. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse; Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za prehospitalno zbrinjavanje hitnih stanja. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova; 2013.
56. Long B, Koefman A. Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Stroke Mimics. *J Emerg Med*. 2016;52(2):176–83.
57. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46–110.

58. Saver JL. Time is brain - Quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263–6.
59. 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.
60. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013 [cited 2019 Apr 10]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000197.pub3>
61. Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of Fibrinolysis and Basic Principles of Management. In: Saba HI, Roberts HR, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Practical Guidelines in Clinical Management*. First Edit. John Wiley & Sons, Ltd.; 2014. p. 169–85.
62. Del Zoppo GJ. Mechanisms of Thrombosis and Thrombolysis. In: Grotta JC, Mendelow D, Albers GW, Sacco RL, Broderick JP, Wong LK, et al., editors. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Sixth Edit. 2016. p. 13–27.
63. Schaller J, Gerber SS. The plasmin-antiplasmin system: Structural and functional aspects. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(5):785–801.
64. Bhaskar S, Stanwell P, Cordato D, Attia J, Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: Dawn of a new era? *BMC Neurol*. 2018;18(1):1–26.
65. Röther J, Ford GA, Thijs VNS. Thrombolytics in acute ischaemic stroke: Historical perspective and future opportunities. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(4):313–9.
66. Logallo N, Kvistad CE, Nacu A, Thomassen L. Novel thrombolytics for acute ischemic stroke: Challenges and opportunities. *CNS Drugs*. 2016;30(2):101–8.
67. Klegerman ME. Translational initiatives in thrombolytic therapy. *Front Med*. 2017;11(1).
68. Van De Werf F, Bergmann S, Fox K. Coronary thrombolysis with intravenously administered human tissue-type plasminogen activator produced by recombinant DNA technology. *Circulation*. 1984;69(3):605–10.
69. 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.
70. Khandelwal P, Yavagal DR, Sacco RL. Acute Ischemic Stroke Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2631–44.
71. Henderson SJ, Weitz JI, Kim PY. Fibrinolysis: strategies to enhance the treatment of acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2018;16(10):1932–40.
72. Bivard A, Huang X, Levi C, Spratt A, Campbell B, Cheripelli B, et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization. *Neurology*. 2017;89:1–6.
73. 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.

74. Li X, Ling L, Li C, Ma Q. Efficacy and safety of desmoteplase in acute ischemic stroke patients. *Med (United States)*. 2017;96(18):1–9.
75. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Review) Thrombolysis for acute ischaemic stroke. 2014;(7).
76. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Von Kummer R, et al. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA J Am Med Assoc*. 1995;274(13):1017–25.
77. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Hamilton SA. Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Treatment of Acute Stroke. 2000;283(9):1145–50.
78. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: Results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *Cmaj*. 2005;172(10):1307–12.
79. 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;369:275–82.
80. The ATLANTIS, ECASS and N rt-PSGI. Association of outcome with early stroke treatment : pooled analysis of ATLANTIS , ECASS , and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768–74.
81. Dorado L, Millan M, Davalos A. Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke: An Update. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(4):327–35.
82. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–29.
83. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695–703.
84. Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, Thijs VN, Saver JL. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified rankin Scale. *Stroke*. 2009;40(6):2079–84.
85. Scherf S, Limburg M, Wimmers R, Middelkoop I, Lingsma H. Increase in national intravenous thrombolysis rates for ischaemic stroke between 2005 and 2012: Is bigger better? *BMC Neurol*. 2016;16(1):1–6.
86. Adeoye O, Hornung R, Khatri P, Kleindorfer D. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Use for Ischemic Stroke in the United States: A Doubling of Treatment Rates Over the Course of 5 Years. *Stroke*. 2011;42(7):1952–5.
87. 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. *Stroke*. 2015;47(2):581–641.
88. Matz K, Brainin M. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients outside the defined criteria: Safety and feasibility issues. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(2):177–85.
 89. Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, Kiphuth IC, Schwab S, Köhrmann M. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: Rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of “minor stroke.” *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(2):177–85.
 90. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9834):2352–63.
 91. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*. 2010 Nov 23;341:c6046.
 92. Fugate JE, Rabinstein AA. Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *The Neurohospitalist*. 2015;5(3):110–21.
 93. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: Retrospective analysis from safe implementation of thrombolysis in stroke-international stroke thrombolysis register (SITS-ISTR). *Stroke*. 2009;40(7):2442–9.
 94. 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.
 95. Yeatts SD, Broderick JP, Chatterjee A, Jauch EC, Levine SR, Romano JG, et al. Alteplase for the treatment of acute ischemic stroke in patients with low National Institutes of Health Stroke Scale and not clearly disabling deficits (Potential of rtPA for Ischemic Strokes with Mild Symptoms PRISMS): Rationale and design. *Int J Stroke*. 2018;13(6):654–61.
 96. Balami JS, Hadley G, Sutherland BA, Karbalai H, Buchan AM. The exact science of stroke thrombolysis and the quiet art of patient selection. *Brain*. 2013;136(12):3528–53.
 97. Köhrmann M, Nowe T, Huttner HB, Engelhorn T, Struffert T, Kollmar R, et al. Safety and outcome after thrombolysis in stroke patients with mild symptoms. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(2):160–6.
 98. Marchidann A, Balucani C, Levine SR. Expansion of intravenous tissue plasminogen activator eligibility beyond national institute of neurological disorders and stroke and european cooperative acute stroke study III criteria. *Neurol Clin*. 2015;33(2):381–400.
 99. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment

- and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(12):e343–61.
100. Trouillas P, Von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37(2):556–61.
 101. O'carroll CB, Aguilar MI. Management of Postthrombolysis Hemorrhagic and Orolingual Angioedema Complications. *The Neurohospitalist*. 2015;5(3):133–41.
 102. SITS - Thrombolysis | SITS International [Internet]. [cited 2019 Apr 17]. Available from: <http://www.sitsinternational.org/registries/sits-thrombolysis>
 103. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *Stroke*. 2012;43(11):2904–9.
 104. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz W-R, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic Transformation of Ischemic Brain Tissue. *Stroke*. 2001;32(6):1330–5.
 105. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, Pitkaniemi J, Putaala J, Salonen O, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011;77(4):341–8.
 106. Fugate JE, Kalimullah EA, Wijdicks EFM. Angioedema after tPA: What neurointensivists should know. *Neurocrit Care*. 2012;16(3):440–3.
 107. Hill M, Lye T, Moss H, Barber P, Demchuk A, Newcommon N, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology*. 2003;60(9):1525–7.
 108. Yayan J. Onset of orolingual angioedema after treatment of acute brain ischemia with alteplase depends on the site of brain ischemia: A meta-analysis. *N Am J Med Sci*. 2013;5(10):589–93.
 109. Meyers PM, Schumacher HC, Connolly ES, Heyer EJ, Gray WA, Higashida RT. Current status of endovascular stroke treatment. *Circulation*. 2011;123(22):2591–601.
 110. Akins PT. Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke. *JAMA J Am Med Assoc*. 2003;283(16):2102–4.
 111. Toni D, Mangiafico S, Agostoni E, Bergui M, Cerrato P, Ciccone A, et al. Intravenous Thrombolysis and Intra-Arterial Interventions in Acute Ischemic Stroke: Italian Stroke Organisation (ISO)-Spread Guidelines. *Int J Stroke*. 2015;10(7):1119–29.
 112. Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G, Caso V, Silvestrelli G, Grotta JC, et al. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and internal carotid artery occlusion: The ICARO study. *Stroke*. 2012;43(1):125–30.
 113. 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.
114. Sit SP, Bose A, Hirsch JA, Lev MH, Grb- FS. Stroke: Implications for IA Therapy. *Stroke*. 2014;44(12):3553–6.
 115. 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.
 116. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2010;41(10):2254–8.
 117. Lee KY, Han SW, Kim SH, Nam HS, Ahn SW, Kim DJ, et al. Early recanalization after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator as assessed by pre- and post-thrombolytic angiography in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2007;38(1):192–3.
 118. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: A practical guide to mechanical thrombectomy. *Pract Neurol*. 2017;17(4):252–65.
 119. 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 randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723–31.
 120. Berkhemer O, Fransen P, van den Berg L, Lingsma F, Yoo A, Schonewille WJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11–20.
 121. 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.
 122. 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.
 123. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, 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.
 124. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel M, Molina C, Rovira A, et al. Thrombectomy within eight hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–306.
 125. 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.
 126. 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.
127. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. *Circulation*. 2014;127(1):143–52.
 128. Rundek T, Sacco RL. Prognosis after Stroke. In: *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Sixth Edit. 2016. p. 234–52.
 129. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS, Burvill PW, et al. Long-Term Disability After First-Ever Stroke and Related Prognostic Factors in the Perth Community Stroke Study, 1989–1990. *Stroke*. 2002;33:1034–40.
 130. Seners P, Turc G, Oppenheim C, Baron JC. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: A systematic review with pathophysiological implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):87–94.
 131. Bustamante A, García-Berrocoso T, Rodriguez N, Llombart V, Ribó M, Molina C, et al. Ischemic stroke outcome: A review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care. *Eur J Intern Med*. 2016;29:9–21.
 132. 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.
 133. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified rankin scale: Implications for stroke clinical trials - A literature review and synthesis. *Stroke*. 2007;38(3):1091–6.
 134. Sulter G, Steen C, Keyser J De. Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials. *Stroke*. 1999;1538–41.
 135. Lees KR, Broderick JP, Selim MH, Molina C. Early vs. Late Assessment of Stroke Outcome. *Stroke*. 2016;47(5):1416–9.
 136. Kwiatkoski T, Libman R, Frankel M, Tilley B, Morgenstern LB, Lu M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med*. 1999;340:1781–7.
 137. Stefanović Budimkić SM. DUGOROČNA PROGNOZA BOLESNIKA SA ISHEMIJSKIM MOŽDANIM UDAROM LEČENIH INTRAVENSKOM TROMBOLITIČKOM TERAPIJOM [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2016.
 138. Towfighi A, Ovbiagele B, Saver JL. Therapeutic Milestone: Stroke Declines from the Second to the Third Leading Organ-and Disease-Specific Cause of Death in the United States. *Stroke*. 2010;41(3):499–503.
 139. Förster A, Gass A, Kern R, Wolf ME, Ottomeyer C, Zohsel K, et al. Gender differences in acute ischemic stroke etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke*. 2009;40(7):2428–32.

140. Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, Mikulik R, Tatlisumak T, Roffe C, et al. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: Answers from safe implementation of treatments in stroke-international stroke thrombolysis register. *Stroke*. 2013;44(12):3401–6.
141. Jovanović DR, Beslač-Bumbaširević L, Budimkić M, Pekmezović T, Živković M, Kostić VS. Do women benefit more from systemic thrombolysis in acute ischemic stroke? A Serbian experience with thrombolysis in ischemic stroke (SETIS) study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(9):729–32.
142. Lee S, Heo S, Ambrosius W, Bushnell C. Factors Mediating Outcome After Stroke: Gender, Thrombolysis, and Their Interaction. *Transl Stroke Res*. 2017;1–7.
143. Adams HJ, Davis P, Leira EC, Chang K, Bendixen B, Clarke W, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53(1):126–31.
144. 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.
145. Kharitonova T, Mikulik R, Roine RO, Soenne L, Ahmed N, Wahlgren N. Association of early national institutes of health stroke scale improvement with vessel recanalization and functional outcome after intravenous thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(6):1638–43.
146. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. 2005;36(8):1705–9.
147. Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, Ghali W, Buchan AM, Michael HD. Admission Hyperglycemia Predicts a Worse. *Diabetes Care*. 2009;32(4):3–8.
148. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Ribó M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, et al. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: Risk stratification in relation to time to reperfusion. In: *Stroke*. 2004. p. 2493–8.
149. Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. 2002;
150. Ahmed N, Dávalos A, Eriksson N, Ford GA, Glahn J, Hennerici M, et al. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: Results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol*. 2010;67(9):1123–30.
151. Yong M, Kaste M. Dynamic of Hyperglycemia as a Predictor of Stroke Outcome in the ECASS-II Trial. 2015;
152. Miedema I, Luijckx G, Brouns R, Keyser J De, Uyttenboogaart M. Admission hyperglycemia and outcome after intravenous thrombolysis: is there a difference among the stroke-subtypes ? *BMC Neurol*. 2016;1–5.

153. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, Connell JEO, Johnston DE, Cartlidge NEF, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol.* 2007;6(5):397–406.
154. Bellolio M, Gilmore R, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1).
155. Ehrlich ME, Liang L, Xu H, Kosinski AS, Hernandez AF, Schwamm LH, et al. Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke Patients With History of Stroke Plus Diabetes Mellitus. *Stroke.* 2019;1–7.
156. Mustanoja S, Meretoja A, Putaala J, Viitanen V, Curtze S, Atula S, et al. Outcome by Stroke Etiology in Patients Receiving Thrombolytic Treatment. *Stroke.* 2010;42(1):102–6.
157. Fuentes B, Martínez-Sánchez P, de Leciñana MA, Egido J, Reig-Roselló G, Díaz-Otero F, et al. Efficacy of intravenous thrombolysis according to stroke subtypes: the Madrid Stroke Network data. *Eur J Neurol.* 2012;19(12):1568–74.
158. Eggers C, Bocksrucker C, Seyfang J. The efficacy of thrombolysis in lacunar stroke – evidence from the Austrian Stroke Unit Registry. *Eur J Neurol.* 2017;24(6):780–7.
159. 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.
160. Perini F, De Boni A, Marcon M, Bolgan I, Pellizzari M, Dionisio L Di. Systolic blood pressure contributes to intracerebral haemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2010;297(1–2):52–4.
161. Tiainen M, Meretoja A, Strbian D, Suvanto J, Curtze S, Lindsberg PJ, et al. Body Temperature, Blood Infection Parameters, and Outcome of Thrombolysis-Treated Ischemic Stroke Patients. *Int J Stroke.* 2013;8(8):632–8.
162. Rocco A, Fam G, Sykora M, Diedler J, Nagel S, Ringleb P. Poststroke infections are an independent risk factor for poor functional outcome after three-months in thrombolysed stroke patients. *Int J Stroke.* 2013;8(8):639–44.
163. Pexman J, Barber P, Hill M, Sevick R, Demchuk AM, Hudon M, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *Am J Neuroradiol.* 2001;117:1–9.
164. Hinduja A. Imaging predictors of outcome following intravenous thrombolysis in acute stroke. *Acta Neurol Belg.* 2014;114(2):81–6.
165. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet.* 2000;355(9216):1670–4.
166. 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.
167. 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.
168. Jensen-Kondering U. Hyperdense artery sign on computed tomography in acute ischemic stroke. *World J Radiol*. 2010;2(9):354.
 169. Qureshi A, Ezzeddine M, Nasar A, Suri M, Kirmani J, Janjua N, et al. Is IV tissue plasminogen activator beneficial in patients with hyperdense artery sign? *Neurology*. 2006;66(8):1171–4.
 170. Kharitonova T, Ahmed N, Thorén M, Wardlaw JM, Von Kummer R, Glahn J, et al. Hyperdense middle cerebral artery sign on admission CT scan - Prognostic significance for ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis in the safe implementation of thrombolysis in stroke international stroke thrombolysis register. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(1):51–9.
 171. Kharitonova T, Thorén M, Ahmed N, Wardlaw JM, Von Kummer R, Thomassen L, et al. Disappearing hyperdense middle cerebral artery sign in ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: Clinical course and prognostic significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(3):273–8.
 172. Nichols C, Khoury J, Brott T, Broderick J. Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Improves Arterial Recanalization Rates and Reduces Infarct Volumes in Patients With Hyperdense Artery Sign on Baseline Computed Tomography. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(2):64–8.
 173. Yang C, Hung C, Su H, Lin H, Chen C, Lin C, et al. Leukoaraiosis and risk of intracranial hemorrhage and outcome after stroke thrombolysis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196505.
 174. Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, Shams S, von Kummer R, Pantoni L, et al. Leukoaraiosis, cerebral hemorrhage and outcome after IV thrombolysis for acute ischemic stroke: A meta-analysis. *Stroke*. 2016;47(9):2364–72.
 175. Streifler J, Maillard P. Thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with leukoaraiosis. *Neurology*. 2017;88(7):612–3.
 176. Kongbunkiat K, Wilson D, Palumbo V, Hill MD, Jung S, Mattle HP, et al. Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and functional outcome after acute stroke thrombolysis. *Neurology*. 2017;88(7):638–45.
 177. Demchuk AM, Khan F, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel S, et al. Importance of leukoaraiosis on CT for tissue plasminogen activator decision making: Evaluation of the NINDS rt-PA stroke study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(2):120–5.
 178. Lin Q, Li Z, Wei R, Lei Q, Liu Y, Cai X. Increased risk of post-thrombolysis intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients with leukoaraiosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(4):1–12.
 179. Wei CC, Zhang ST, Wang YH, Liu JF, Li J, Yuan RZ, et al. Association between leukoaraiosis and hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke due to atrial fibrillation and/or rheumatic heart disease. *J Neurol Sci*. 2017;378:94–9.

180. Arba F, Palumbo V, Boulanger JM, Pracucci G, Inzitari D, Buchan AM, et al. Leukoaraiosis and lacunes are associated with poor clinical outcomes in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Int J Stroke*. 2016;11(1):62–7.
181. Tan IYL, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: Correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(3):525–31.
182. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke*. 2003;34(9):2279–84.
183. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. *Stroke*. 2007;38(3):967–73.
184. Thiebaut AM, Gauberti M, Ali C, Martinez De Lizarrondo S, Vivien D, Yepes M, et al. The role of plasminogen activators in stroke treatment: fibrinolysis and beyond. *Lancet Neurol*. 2018;17(12):1121–32.
185. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007;38(3):948–54.
186. Goyal M. Poor clinical outcome despite successful arterial recanalization. What went wrong? How can we do better? *Neuroradiology*. 2010;52(5):341–3.
187. Nie X, Pu Y, Zhang Z, Liu X, Duan W, Liu L. Futile Recanalization after Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1–5.
188. Molina CA, Alvarez-Sabín J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: A marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2002;33(6):1551–6.
189. Nacu A, Kvistad CE, Naess H, Øyngarden H, Logallo N, Assmus J, et al. NOR-SASS (Norwegian Sonothrombolysis in Acute Stroke Study): Randomized Controlled Contrast-Enhanced Sonothrombolysis in an Unselected Acute Ischemic Stroke Population. *Stroke*. 2017;48(2):335–41.
190. Ntaios G, Papavasileiou V, Michel P, Tatlisumak T, Strbian D. Predicting functional outcome and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke: A glimpse into the crystal ball? *Stroke*. 2015;46(3):899–908.
191. Ntaios G, Gioulekas F, Papavasileiou V, Strbian D, Michel P. ASTRAL, DRAGON and SEDAN scores predict stroke outcome more accurately than physicians. *Eur J Neurol*. 2016;23(11):1651–7.
192. Rempe D. Predicting outcomes after transient ischemic attack and stroke. *Continuum (N Y)*. 2014;20(2):412–28.
193. Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm F, Pitkaniemi J, Lyrer P, Kaste M, et al. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score. *Neurology*. 2012;78(6):427–32.

194. Zhang X, Liao X, Wang C, Liu L, Wang C, Zhao X, et al. Validation of the DRAGON Score in a Chinese Population to Predict Functional Outcome of Intravenous Thrombolysis-Treated Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(8):1755–60.
195. Strbian D, Seiffge DJ, Breuer L, Numminen H, Michel P, Meretoja A, et al. Validation of the DRAGON score in 12 stroke centers in anterior and posterior circulation. *Stroke.* 2013;44(10):2718–21.
196. Cooray C, Mazya M, Bottai M, Dorado L, Skoda O, Toni D, et al. External Validation of the ASTRAL and DRAGON Scores for Prediction of Functional Outcome in Stroke. *Stroke.* 2016;47(6):1493–9.
197. Ovesen C, Christensen A, Nielsen JK, Christensen H. External validation of the ability of the DRAGON score to predict outcome after thrombolysis treatment. *J Clin Neurosci.* 2013;20(11):1635–6.
198. Giralt-Steinhauer E, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Ois Á, Jiménez-Conde J, Soriano-Tárraga C, et al. External validation of the DRAGON score in an elderly spanish population: Prediction of stroke prognosis after IV thrombolysis. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(2):110–4.
199. Wang A, Pednekar N, Lehrer R, Todo A, Sahni R, Marks S, et al. DRAGON score predicts functional outcomes in acute ischemic stroke patients receiving both intravenous tissue plasminogen activator and endovascular therapy. *Surg Neurol Int.* 2017;8(1):149.
200. Turc G, Aguetz P, Ponchelle-Dequatre N, Hénon H, Naggara O, Leclerc X, et al. External validation of the MRI-DRAGON score: Early prediction of stroke outcome after intravenous thrombolysis. *PLoS One.* 2014;9(6).
201. Turc G, Apoil M, Naggara O, Calvet D, Lamy C, Tataru AM, et al. Magnetic Resonance Imaging-DRAGON Score. *Stroke.* 2013;44(5):1323–8.
202. Kent DM, Selker HP, Ruthazer R, Bluhmki E, Hacke W. The stroke-thrombolytic predictive instrument: A predictive instrument for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2006;37(12):2957–62.
203. Molina CA, Alexandrov A V., Demchuk AM, Saqqur M, Uchino K, Alvarez-Sabín J. Improving the Predictive Accuracy of Recanalization on Stroke Outcome in Patients Treated with Tissue Plasminogen Activator. *Stroke.* 2004;35(1):151–6.
204. Kastrup A, Brunner F, Hildebrandt H, Roth C, Winterhalter M, Gießing C, et al. THRIVE score predicts clinical and radiological outcome after endovascular therapy or thrombolysis in patients with anterior circulation stroke in everyday clinical practice. *Eur J Neurol.* 2017;24(8):1032–9.
205. Saposnik G, Ntaios G, Faouzi M, Ferrari J, Lang W, Vemmos K, et al. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score. *Neurology.* 2012;78(23):1916–22.
206. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe implementation of thrombolysis

- in Stroke-MOnitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39(12):3316–22.
207. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM, Kasner S. A Risk Score to Predict Intracranial Hemorrhage After Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(6):331–3.
 208. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, et al. The HAT Score: A simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008;71(18):1417–23.
 209. 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.
 210. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2012;43(9):2293–9.
 211. Saposnik G, Guzik A, Reeves M, Ovbiagele B, Johnston SC. Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100. *Neurology*. 2013;80(1):21–8.
 212. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: The SEDAN score. *Ann Neurol*. 2012;71(5):634–41.
 213. Flint AC, Faigeles BS, Cullen SP, Kamel H, Rao VA, Gupta R, et al. THRIVE Score Predicts Ischemic Stroke Outcomes and Thrombolytic Hemorrhage Risk in VISTA. *Stroke*. 2013;44(12):3365–9.
 214. Asuzu D, Nystrom K, Amin H, Schindler J, Wira C, Greer D, et al. Comparison of 8 Scores for predicting Symptomatic Intracerebral Hemorrhage after IV Thrombolysis. *Neurocrit Care*. 2015;22(2):229–33.
 215. 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). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9136):1245–51.
 216. Shai, I.; Schwarzfuchs, D.; Henkin, Y.; Shahar, D.R.; Witkow, S.; Greenberg, I.; Golan R., Fraser, D.; Bolotin, A.; Vardi H. et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2004;359:229–41.
 217. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9834):2364–72.
 218. 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.
 219. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al.

- Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):866–74.
220. SITS - Thrombolysis | SITS International [Internet]. [cited 2019 Jun 4]. Available from: <https://www.sitsinternational.org/registries/sits-thrombolysis/>
 221. Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, Furtner M, Knoflach M, Werner P, et al. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: Predictors and prognostic implications. *Neurology.* 2007;68(1):39–44.
 222. Alexandrov A, Demchuk A, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke.* 2000;31(3):610–4.
 223. Kwon JH, Kwon SU, Lee JH, Choi CG, Suh DC, Kim JS. Factors affecting the angiographic recanalization and early clinical improvement in middle cerebral artery territory infarction after thrombolysis. *Arch Neurol.* 2004;61(11):1682–6.
 224. Tandberg Askevold E, Naess H, Thomassen L. Predictors for Recanalization After Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007;16(1):21–4.
 225. Mikulik R, Ribo M, Hill MD, Grotta JC, Malkoff M, Molina C, et al. Accuracy of serial national institutes of health stroke scale scores to identify artery status in acute ischemic stroke. *Circulation.* 2007;115(20):2660–5.
 226. Felberg RA, Okon NJ, El-Mitwalli A, Burgin WS, Grotta JC, Alexandrov A V. Early dramatic recovery during intravenous tissue plasminogen activator infusion: Clinical pattern and outcome in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke.* 2002;33(5):1301–7.
 227. Brown DL, Johnston KC, Wagner DP, Haley EC. Predicting Major Neurological Improvement with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment of Stroke. *Stroke.* 2004;35(1):147–50.
 228. MacHumpurath B, Davis SM, Yan B. Rapid neurological recovery after intravenous tissue plasminogen activator in stroke: Prognostic factors and outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(3):278–83.
 229. Dharmasaroja P, Dharmasaroja P, Muengtawepong S. Early outcome after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Neurol India [Internet].* 2011 [cited 2019 May 28];59(3):351. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21743161>
 230. Counsell C, Dennis M. Systematic review of prognostic models in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2001;12(3):159–70.
 231. Blinzler C, Breuer L, Huttner HB, Schellinger PD, Schwab S, Köhrmann M. Characteristics and outcome of patients with early complete neurological recovery after thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(2):185–90.
 232. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, et al. NIHSS

- score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(10):2121–5.
233. Broderick J, Lu M, Kothari R, Levine S, Lyden P, Haley E, et al. Finding the most powerful measures of the effectiveness of tissue plasminogen activator in the NINDS tPA stroke trial. *Stroke*. 2000;31(10):2335–41.
234. Sagnier S, Galli P, Poli M, Debruxelles S, Renou P, Olindo S, et al. The impact of intravenous thrombolysis on outcome of patients with acute ischemic stroke after 90 years old. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):1–8.
235. Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, Kasner SE, Hanson S, Grond M, et al. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology*. 2001;57(3):474–80.
236. The ATLANTIS, ECASS and N rt-PSGI. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768–74.
237. Campbell BC V, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4·5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;6736(19):1–9.
238. Barber P, Demchuk A, Zhang J, Buchan A. Validity and reliability of a quantitative CT score (ASPECTS) in predicting outcome of stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*. 2000;355:1670–4.
239. 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.
240. Hirano T, Sasaki M, Tomura N, Ito Y, Kobayashi S. Low Alberta stroke program early computed tomography score within 3 hours of onset predicts subsequent symptomatic intracranial hemorrhage in patients treated with 0.6 mg/kg alteplase. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(8):898–902.
241. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: Prognostic value of the Alberta Stroke Program early CT score in ECASS II. *Stroke*. 2006;37(4):973–8.
242. Naito T, Takeuchi S, Arai N. Exclusion of Isolated Cortical Swelling Can Increase Efficacy of Baseline Alberta Stroke Program Early CT Score in the Prediction of Prognosis in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(12):2754–8.
243. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke*. 2011;42(5):1237–43.
244. Novotná J, Kadlecová P, Czlonkowska A, Brozman M, Švigelj V, Csiba L, et al. Hyperdense cerebral artery computed tomography sign is associated with stroke severity

- rather than stroke subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(10):2533–9.
245. Topcuoglu MA, Arsava EM, Kursun O, Akpinar E, Erbil B. The Utility of middle cerebral artery clot density and burden assessment by noncontrast computed tomography in acute ischemic stroke patients treated with thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(2):e85–91.
 246. Kuo KH, Chang FC, Lai YJ, Pan YJ. Hyperdense Artery Sign, Clot Characteristics, and Response to Intravenous Thrombolysis in Han Chinese People with Acute Large Arterial Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(3):695–701.
 247. Ariës MJH, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, De Keyser J, Luijckx GJ. TPA treatment for acute ischaemic stroke in patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol.* 2010;17(6):866–70.
 248. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341(7767):288.
 249. Demchuk AM, Khan F, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel S, et al. Importance of leukoaraiosis on CT for tissue plasminogen activator decision making: Evaluation of the NINDS rt-PA stroke study. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26(2):120–5.
 250. Gill D, Cox T, Aravind A, Wilding P, Korompoki E, Veltkamp R, et al. A fall in systolic blood pressure 24 hours after thrombolysis for acute ischemic stroke is associated with early neurological recovery. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(6):1539–43.
 251. Rusanen H, Saarinen JT, Sillanpää N. The association of blood pressure and collateral circulation in hyperacute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39(2):130–7.
 252. Mattle HP, Kappeler L, Arnold M, Fischer U, Nedeltchev K, Remonda L, et al. Blood pressure and vessel recanalization in the first hours after ischemic stroke. *Stroke.* 2005;36(2):264–8.
 253. Tsvigoulis G, Saqqur M, Sharma VK, Lao AY, Hill MD, Alexandrov A V. Association of pretreatment blood pressure with tissue plasminogen activator-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2007;38(3):961–6.
 254. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, et al. Relationship of Blood Pressure, Antihypertensive Therapy, and Outcome in Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis. *Stroke.* 2009;40(7):2442–9.
 255. Brott T, Lu M, Kothari R, Fagan S, Frankel M, Grotta JC, et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA stroke trial. *Stroke.* 1998;29(8):1504–9.
 256. Kellert L, Martin E, Sykora M, Bauer H, Gussmann P, Diedler J, et al. Cerebral oxygen transport failure?: Decreasing hemoglobin and hematocrit levels after ischemic stroke predict poor outcome and mortality: Stroke: relevant impact of hemoglobin, hematocrit and transfusion (STRAIGHT) - An observational study. *Stroke.* 2011;42(10):2832–7.
 257. Li Z, Zhou T, Li Y, Chen P, Chen L. Anemia increases the mortality risk in patients with stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep.* 2016;6:1–8.

258. Bellwald S, Balasubramaniam R, Nagler M, Burri MS, Fischer SDA, Hakim A, et al. Association of anemia and hemoglobin decrease during acute stroke treatment with infarct growth and clinical outcome. *PLoS One*. 2018;13(9):1–13.
259. Wang TY, Newby LK, Chen AY, Mulgund J, Roe MT, Sonel AF, et al. Hypercholesterolemia paradox in relation to mortality in acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2009;32(9):22–8.
260. Galimanis A, Jung S, Mono ML, Fischer U, Findling O, Weck A, et al. Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke. *Stroke*. 2012;43(4):1052–7.
261. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Gold- LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack The. *New Engl J Med*. 2006;549–59.
262. Kim J, Lee HS, Nam CM, Heo JH. Effects of Statin Intensity and Adherence on the Long-Term Prognosis After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017;(48):1–8.
263. Ahmed N, Steiner T, Caso V. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference , Stockholm 13 – 15 November 2016. *Eur Stroke J*. 2017;0(0):1–8.
264. Nardi K, Engelter S, Strbian D, Sarikaya H, Arnold M, Casoni F, et al. Lipid profiles and outcome in patients treated by intravenous thrombolysis for cerebral ischemia. *Neurology*. 2012;79(11):1101–8.
265. Lin S-F, Chao A-C, Hu H-H, Lin R-T, Chen C-H, Chan L, et al. Low Cholesterol Levels Increase Symptomatic Intracranial Hemorrhage Rates After Intravenous Thrombolysis: A Multicenter Cohort Validation Study. *J Atheroscler Thromb*. 2018;1–15.
266. Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, Vroomen PC, Luijckx GJ, De Keyser J. Lipid profile, statin use, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Neurol*. 2008;255(6):875–80.
267. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: A magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002;52(1):20–8.
268. Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, Ghali W, Buchan AM, Michael HD. Admission Hyperglycemia Predicts a Worse Outcome in Stroke Patients Treated With Intravenous Thrombolysis. *Diabetes Care*. 2009;32(4):3–8.
269. Saqqur M, Shuaib A, Alexandrov A V., Sebastian J, Khan K, Uchino K. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: A multi-centre TCD study. *Int J Stroke*. 2015;10(7):1087–92.
270. Padjen V. Akutni ishemijski moždani udar kod bolesnika sa atrijsalnom fibrilacijom: kliničke karakteristike i ishod [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2013.
271. Feng S, Jiang Y, Lin Z, Guo P, Wu Y, Ling P. Influence of atrial fibrillation on prognosis of thrombolytic therapy in stroke patients: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(6):9203–10.

272. Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Iwanaga T, Yamashita S, Aoki J. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci.* 2009;276(1–2):6–8.
273. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, Zhou L, Hart RG. Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke. *Stroke.* 2012;44(1):99–104.
274. Frank B, Fulton R, Weimar C, Shuaib A, Lees KR. Impact of atrial fibrillation on outcome in thrombolized patients with stroke: Evidence from the virtual international stroke trials archive (VISTA). *Stroke.* 2012;43(7):1872–7.
275. Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Aoki J, Uemura J. Early recanalization rate of major occluded brain arteries after intravenous tissue plasminogen activator therapy using serial magnetic resonance angiography studies. *Eur Neurol.* 2009;62(5):287–92.
276. Sun X, Berthiller J, Trouillas P, Derex L, Diallo L, Hanss M. Early fibrinogen degradation coagulopathy: A predictive factor of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis. *J Neurol Sci.* 2015;351(1–2):109–14.
277. Trouillas P, Derex L, Philippeau F, Nighoghossian N, Honnorat J, Hanss M, et al. Early fibrinogen degradation coagulopathy is predictive of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis: A study of 157 cases. *Stroke.* 2004;35(6):1323–8.
278. Larrue V, von Kummer R, Müller A, Bluhmki E. Risk Factors for Severe Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *Stroke.* 2011;32(2):438–41.
279. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurol.* 2003;2(4):238–45.
280. 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.
281. Shobha N, Fang J, Hill MD. Do lacunar strokes benefit from thrombolysis? Evidence from the registry of the canadian stroke network. *Int J Stroke.* 2013;8(100 A):45–9.
282. 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;1–9.
283. Schmitz ML, Simonsen CZ, Svendsen ML, Larsson H, Madsen MH, Mikkelsen IK, et al. Ischemic stroke subtype is associated with outcome in thrombolized patients. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(2):176–82.
284. Anticoli S, Cristina Bravi M, Perillo G, Siniscalchi A, Pozzessere C, Romana Pezzella F, et al. Effect of Cardioembolic Etiology on Intravenous Thrombolysis Efficacy for Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res.* 2016;13(3):193–8.
285. Paci M, Nannetti L, Dippolito P, Lombardi B. Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community Stroke Project: A systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2011;47(1):19–23.

LISTA SKRAĆENICA

AF – atrijalna fibrilacija

AIMU – akutni ishemijski moždani udar

ASPECT - *Alberta Stroke Program Early CT*

CT – kompjuterizovana tomografija

DM – dijabetes melitus

DNT – *door-to-needle time*

DTCT – *door-to-CT time*

DWI – *diffusion weighted imaging*

FDP – fibrin degradacioni produkti

HT – hemoragijska transformacija

HTA – hipertenzija

HZ – hiperdenzni znak

IVT – intravenska tromboliza

JMU – Jedinica za moždani udar

MRI – magnetno rezonantni imidžing

mRS – modifikovani Rankinov skor

OAKT – oralna antikoagulatna terapija

OTT – *onset-to-treatment time*

PNI – povoljan neurološki ishod

RNP – rano neurološko poboljšanje

SAP – sistolni arterijski pritisak

sICH – simptomatska intrakranijalna hemoragija

UC – Urgentni centar

Prilog 1. NIHSS

1.a Stanje svesti	0 - budan 1 - somnolentan 2 - sopor 3 - koma
1.b Stanje svesti - Pitanja	0 - tačno odgovara 1 - na 1 tačno odgovara 2 - netačna oba odgovora
1.c Stanje svesti - Nalozi	0 - tačno izvršava 1 - jedan tačno izvršava 2 - netačno izvršava oba naloga
2. Pokreti bulbusa	0 - normalni 1 - paraliza pogleda 2 - parakiza i devijacija pogleda
3. Širina vidnog polja	0 - normalno 1 - parcijalna hemianopsija 2 - potpuna hemianopsija 3 - slepilo
4. Mimična motorika	0 - normalna 1 - minimalna pareza 2 - parcijalna pareza 3 - kompletna paraliza
5. Motorika ruke	0 - bez tonjenja posle 10 s 1 - pronacija i tonjenje u 10 s, ali ne dotiče krevet 2 - ruka tone do kreveta, ali moguć otpor 3 - ruka pada, nema otpora, minimalan pokret 4 - bez pokreta
6. Motorika noge	0 - bez tonjenja posle 5 s 1 - tonjenje unutar 5-10 s, noga ne dotiče krevet 2 - noga tone, ali moguć otpor 3 - noga pada, nema otpora, minimalan pokret 4 - bez pokreta
7. Ataksija ekstremiteta	0 - ne postoji 1 - postoji na ruci ili nozi 2 - i na ruci i na nozi
8. Senzibilitet	0 - normalan 1 - lakši ispad, spontana utrnulost 2 - teži ispad, postoji hipestezija
9. Govor	0 - nema afazije 1 - blaga do umerena disfazija 2 - teška disfazija 3 - globalna afazija, mutističnost
10. Dizartrija	0 - ne postoji 1 - blaga do umerena 2 - teška
11. Fenomen neglekt (istovremena vizuelna, auditivna ili taktilna stimulacija sa obe strane)	0 - ne postoji 1 - parcijalni neglekt 2 - potpun neglekt za sve modalitete
ukupno	

Prilog 2. OCSF klasifikacija (prema kliničkoj prezentaciji AIMU)

<p style="text-align: center;">Lakunarni infarkti (eng. <i>Lacunar Infarcts - LACI</i>)</p>	<p>Jedno od</p> <ul style="list-style-type: none"> • čisto motorni deficit • čisto senzorni deficit • senzori-motorni deficit • hemiataksijska hemipareza
<p style="text-align: center;">Totalni infarkti prednje cirkulacije (eng. <i>Total Anterior Circulation Infarct - TACI</i>)</p>	<p>Kombinacija</p> <ul style="list-style-type: none"> • disfunkcije viših kortikalnih funkcija (disfazija, diskalkulija vizuospacijalni poremećaj, ..) • ispad u polovini vidnog polja i • ipsilateralna slabost/trnjenje polovine tela (lice, ruka, noga – bar dva)
<p style="text-align: center;">Parcijalni infarkti prednje cirkulacije (eng. <i>Partial Anterior Circulation Infarcts - PACI</i>)</p>	<p>Jedno od</p> <ul style="list-style-type: none"> • dva od tri kriterijuma za TACI • postojanje samo disfunkcije viših kortikalnih funkcija • slabost/trnjenje polovine tela (ne ispunjava kriterijume za LACI)
<p style="text-align: center;">Posteriorni cirkulatorni infarkti (eng. <i>Posterior Circulation Infarct -POCI</i>)</p>	<p>Jedno od</p> <ul style="list-style-type: none"> • izolovana hemianopsija • ipsilateralna paraliza kranijalnog nerva sa kontralateralnim motornim/senzornim deficitom • poremećaj konjugovanog pogleda očiju • cerebelarna disfunkcija bez ipsilateralnog zahvatanja dugih puteva

Prilog 3. TOAST klasifikacija (prema etiologiji AIMU)

Ateroskleroza velikih krvnih sudova (<i>eng. Large artery atherosclerosis – LAA</i>) <ul style="list-style-type: none">• Klinička prezentacija kortikalnog ili cerebelarnog infarkta• Kortikalni, cerebelarni, infarkt moždanog stabla ili subkortikalni infarkt >1.5-2 cm (CT ili MRI)• Stenoza velikog krvnog suda, intra ili ekstrakranijalno, u odgovarajućoj vaskularizacionoj teritoriji<ul style="list-style-type: none">✓ Stenoza >50%✓ Stenoza <50% uz prisustvo egzulcerisanog plaka• Bez dokaza o kardiološkom uzroku visokog rizika za embolizaciju	
Bolest malih krvnih sudova (<i>eng. Small artery atherosclerosis – SAA</i>) <ul style="list-style-type: none">• Klinički dokaz o tradicionalnom lakunarnom sindromu• Subkortikalni ili infarkt moždanog stabla < 1.5-2.0 cm (CT ili MRI)• Bez dokaza o ipsilateralnoj aterosklerozi velikih krvnih sudova ili kardiološkom uzroku visokog rizika za embolizaciju	
Kardioembolizacija (<i>eng. Cardioembolisation – CE</i>) <ul style="list-style-type: none">• Klinički dokaz o kortikalnoj cerebralnoj leziji ili cerebelarnoj leziji• Kortikalni, cerebelarni ili infarkt moždanog stabla >1.5-2.0 cm (CT ili MRI)• Pronađen izvor kardijalnog embolizma• Bez dokaza o ipsilateralnoj aterosklerozi velikih krvnih sudova	
Kardiološki uzrok visokog rizika za embolizaciju <ul style="list-style-type: none">✓ atrijalna fibrilacija✓ mitralna stenoza✓ veštačka valvula✓ tromb u levoj komori✓ atrijalni miksom✓ infektivni endokarditis✓ dilatativna kardiomiopatija✓ infarkt miokarda (pre <4 nedelje)✓ akinezija zida leve komore	Kardiološki uzrok umerenog rizika za embolizaciju <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> prolaps mitralne valvule✓ teška mitralna kalcifikacija<input type="checkbox"/> prolazni foramen ovale<input type="checkbox"/> atrijalna septalna aneurizma<input type="checkbox"/> kalcifikovana aortna stenoza✓ neinfektivni trombotički endokarditis<input type="checkbox"/> ateromatoza aortnog luka<input type="checkbox"/> infarkt miokarda (pre >4 nedelje, <6 meseci)
Drugi utvrđen uzrok <ul style="list-style-type: none">• ređi uzroci poput neaterosklerotske vaskulopatije, hiperkoagulabilnog stanja ili hematološkog poremećaja	
Neutvrđen uzrok (kriptogeni) <ul style="list-style-type: none">• prisustvo dva ili više uzroka• nekompletna evaluacija• uzrok nije pronađen ni posle ekstenzivne evaluacije	

Prilog 4. DRAGON skor (0-10 poena) za predikaciju tromesečnog ishoda kod pacijenata sa AIMU lečenih intravenskom trombolitičkom terapijom

Kategorija	Poeni
(Hiper) Densni znak srednje moždane arterija ili rani znaci infarkta na inicijalnom CT mozga	
Nijedan	0
Jedno od dva	1
Oba	2
Premorbidni mRS skor veći od 1	
Ne	0
Da	1
Godine života (eng. Age)	
<65 g	0
65-79 g	1
≥80	2
Glikemija na prijemu	
≤8 mmol/l	0
>8 mmol/l	1
Vreme od nastanka moždanog udara do primene terapije (eng. Onset to treatment time - OTT)	
≤90 min	0
>90 min	1
NIHSS skor na prijemu	
0-4	0
5-9	1
10-15	2
>15	3

Prilog 5. Indikacije i kontraindikacije za primenu intravenske trombolitičke terapije kod pacijenata sa AIMU u Kliničkom centru Vojvodine

<p><i>Indikacije za intravensku primenu rt-PA:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• ishemijski moždani udar sa tačno definisanim vremenom početka simptoma• neurološki deficit koji se može meriti NIHSS skalom• mogućnost započinjanja terapije u prvih 4,5 sata od pojave simptoma
<p><i>Apsolutne kontraindikacije za intravensku primenu rt-PA:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• teža povreda glave u poslednja 3 meseca• veći ishemijski moždani udar u poslednja 3 meseca• ranije intrakranijalno krvarenje• neurohirurška operacije (kranijalna ili spinalna) u poslednja 3 meseca• punkcija arterija koja nije dostupna kompresiji u poslednjih 7 dana• lumbalna punkcija u poslednjih 7 dana• simptomi koji sugerišu na intrakranijalnu hemoragiju i pored negativnog KT pregleda mozga• primena niskomolekularnog heparina u prethodna 24 sata• upotreba direktnih oralnih antikoagulantnih lekova u poslednjih 48 sati• poznata koagulopatija• vrednosti trombocita $<100.000/mm^3$, APTT >40 sek., PT >15 sek. ili INR $>1,7$ (napomena: ukoliko nema podataka o ranijem hemoragijskom poremećaju ili upotrebi oralnih antikoagulanasa, terapija se započinje bez odlaganja, a u slučaju pristizanja patoloških nalaza, terapija se obustavlja)• akutni/subakutni infektivni endokarditis• disekcija aorte• KT pregledom mozga utvrđeno krvarenje• prisustvo intrakranijalne anurizme ili arterijsko-venskog malformata• nekontrolisana hipertenzija (TA $> 185/115$ mmHg)• teška anemija (hematokrit $<30\%$)• terminalna faza maligne ili druge hronične bolesti
<p><i>Relativne kontraindikacije za intravensku primenu rt-PA:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• životna dob <18 i >80 godina• NIHSS skor <4 i >25• Nivo glikemije $<2,7$ mmol/l ili $>22,2$ mmol/l

Prilog 6. Anketni list

Redni broj _____

Broj istorije bolesti _____

Ime i prezime _____

Adresa i broj telefona _____

Starost _____

Pol _____

Premorbidni mRS: _____

Vreme nastanka MU	Vreme ulaska u UC	Vreme CT pregleda mozga

Nalaz CT pregleda mozga:

CT - Rani znaci ishemije	CT – Hiperdenzni znak ACM	CT - Leukoarajoza	CT - ASECTS	CT angiografija

Vreme pregleda pre IVT	NIHSS	SAP (mmHg)	DAP (mmHg)	MAP (mmHg)

Laboratorijski nalazi na prijemu:

Hgb (g/l)	Glikemija (mmol/l)	Trombociti (x 10 ⁹)	PTT	PT (INR)

Neurološki nalaz:

Kardiološki nalaz:

Ranija terapija:

- Antiagregaciona (koja) _____
- Antikoagulantna (koja) _____

- Statini _____
- Druga _____

Telesna masa: _____

Doza TPA: _____

Vreme započinjanja TPA: _____

NIHSS nakon 2h: _____

NIHSS nakon 24h: _____

SAP nakon TPA	DAP nakon TPA	MAP nakon TPA

Protokol odstupanja:

Antiagregaciona terapija nakon 24h:

Antikoagulantna terapija:

- **Koja** _____
- **Kada** _____

Nalaz CT pregleda mozga nakon 24h:

Prisustvo simptomatske intrakranijalne hemoragije: _____

Prisustvo hemoragijske transformacije infarkta na CT-u (ukoliko postoji odrediti tip – HI1, HI2, PH1, PH2):

Nalaz CT angiografije nakon 24h:

MRI endokranijuma (kada je rađen i nalaz):

Dupleks skener krvnih sudova vrata (kada je rađen i nalaz):

TCD VB sliva (kada je rađen i nalaz):

EHO srca (kada je rađen i nalaz):

Lipidni status:

Faktori rizika za ishemijski moždani udar:

Tip moždanog udara prema OCSP klasifikaciji: _____

Etiologija moždanog udara prema TOAST klasifikaciji: _____

Datum otpusta	Ukupan broj bolničkih dana	NIHSS na otpustu	mRS na otpustu	Gde je otpušten

Terapija na otpustu:

KONTROLNI PREGLED NAKON 3 MESECA

mRS: _____

Terapija: _____

Ponovljeni moždani udar: _____

Druge komplikacije: _____

Smrtni ishod: _____

Uzrok smrti: _____