



Republika e Kosovës
Republika Kosova – Republic of Kosovo
Qeveria – Vlada – Government
Ministria e Shëndetësisë – Ministarstvo Zdravstva – Ministry of Health

TRAJTIMI I SËMUNDJES ISKEMIKE TRUNORE

UDHËRRËFYES KLINIK

TRAJTIMI I SËMUNDJES ISKEMIKE TRUNORE

Këshilli Kosovar për udhërrëfyes dhe protokole klinike:

1. Prof. Ass. Dr. Valdet Hashani – Kryesues
2. Prof. Dr. Salih Ahmeti – Anëtar
3. Prof. Ass. Dr. Shemsedin Sadiku – Anëtar
4. Prof. Dr. Lul Raka – Anëtar
5. Dr. Albana Morina – Anëtar
6. Dr. Teuta Qilerxhiu – Anëtar
7. Z. Mentor Sadiku – Anëtar
8. Mr. Ph. Furtuna Thaqi – Anëtar
9. Dr. Nora Krasniqi – Anëtar
10. Dr. Faik Shatri – Anëtar
11. Z. Ylli Hoti – Anëtar

Komisioni për vlerësimin e metodologjisë së hartimit të udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike:

1. Prof. Asoc. Dr. Merita Berisha – Kryesuese
2. Prof. Ass. Dr. Shaip Krasniqi – Anëtar
3. Dr. Merita Vuthaj – Anëtar
4. Prof. Ass. Dr. Valbona Zhjeqi – Anëtar
5. Ass. Dr. Labinot Shahini – Anëtar

Grupi punues:

1. Dr. Edmond Komoni, PhDc. – Kryesues
2. Dr. Bujar Gjikoili, MSc. – Anëtar
3. Prof. Ass. Dr. Dardan Koqinaj, PhD – Anëtar
4. Dr. Armend Kërveshi – Anëtar
5. Dr. Dren Boshnjaku – Anëtar

Përmbajtja

TRAJTIMI I SËMUNDJES ISKEMIKE TRUNORE	5
1. Hyrje	5
2. Qëllimi dhe fokusi	7
2.1 Objektivat.....	7
2.1.1 Objektivi kryesor	7
2.1.2 Objektivat e veqanta.....	7
2.2 Epidemiologjia.....	8
2.3 Popullata e caktuar	8
2.4 Dedikimi i udhërrëfyesit	9
2.5 Pyetjet klinike	9
3. Metodologjia	10
3.1 Burimet.....	11
4. Rekomandimet	13
4.1 Trajtimi paraspitalorë i insultit iskemik dhe sistemet e kujdesit.....	14
4.1.1 Sistemet paraspitalore	14
4.1.2 Vlerësimi dhe Menaxhimi i Shërbimeve Mjekësore Emergjente (SHME-së)	14
4.1.3 Sistemi i Shërbimeve Mjekësore Emergjente (SHME)	15
4.1.4 Ekipet spitalore për trajtimin e insultit	15
4.1.5 Telemjekësia	16
4.1.6 Organizimi dhe integrimi i sistemit për trajtimin e sëmundjes iskemike trunore.....	17
4.1.7 Themelimi i bazave të të dhënave	17
4.1.8 Procesi i përmirësimit të cilësisë së sistemit për kujdesin e pacientëve me insult.....	18
4.2 Evaluimi Emergjent dhe Trajtimi.....	18
4.2.1 Vlerësimi i insultit	18
4.2.2 Imazheria e trurit.....	20
4.2.3 Testet tjera diagnostike.....	21
4.3 Kujdesi i përgjithshëm dhe trajtimi emergjent	22
4.3.1 Rugët e frymëmarrjes, frymëmarrja dhe oksigjenimi.....	22
4.3.2 Tensioni arterial.....	22
4.3.3 Temperatura trupore	23
4.3.4 Glikemia	24
4.3.5 Alteplaza intravenoze (IV)	24
4.3.6 Terapia tjetër intravenoze trombolitike dhe sonotromboliza.....	34

4.3.7	Trajtimi me antiagregues	34
4.3.8	Antikoagulantët	35
4.3.9	Trombektomia Mekanike.....	36
4.4	Trajtimi spitalor i insultit iskemik: Kujdesi mbështetës i përgjithshëm.....	39
4.4.1	Njësitë e insultit	39
4.4.2	Oksigjenoterapia	39
4.4.3	Tensioni arterial.....	39
4.4.4	Temperatura trupore	40
4.4.5	Glikemia	41
4.4.6	Skriningu për disfagi.....	41
4.4.7	Nutricioni	41
4.4.8	Profilaksa për trombozën e thellë venoze.....	42
4.5	Trajtimi spitalor i insultit iskemik. Mjekimi i komplikimeve akute	43
4.5.1	Edema Cerebellare dhe Cerebrale	43
4.6	Prevenca sekondare tek pacientët me insult iskemik dhe TIA.....	45
4.6.1	Investigimet diagnostike tek pacientët me insult iskemik apo TIA	45
4.6.2	Hipertensioni	46
4.6.3	Dislipidemia	46
4.6.4	Çrregullimet e nivelit të glukozës	46
4.6.5	Obeziteti	47
4.6.6	Aktiviteti fizik.....	47
4.6.7	Nutricioni	47
4.6.8	Konsumimi i duhanit.....	47
4.6.9	Apnea e gjumit	48
4.7	Kontraceptivët oral dhe terapia zëvendësuese hormonale.....	48
4.8	Terapia antiagreguese.....	48
4.9	Fibrilacioni atrial.....	48
4.10	Sëmundja e arterieve ekstrakraniale dhe intrakraniale	49
4.11	Patent foramen ovale (PFO).....	50
5.	Kriteret e auditueshme për zbatim	52
6.	Referencat	53
7.	Shtojcat	82
7.1	Shkurtesat.....	82

TRAJTIMI I SËMUNDJES ISKEMIKE TRUNORE

1. Hyrje

Insulti (stroke) është çrregullim i funksionit të trurit si pasojë e pengesës së furnizimit të tij me gjak. Karakterizohet me ndërperjen e shpejtë të qarkullimit të gjakut në një zonë të caktuar të trurit, zakonisht në terriore përkatëse vaskulare, që ka për pasojë disfunkcionin neurologjik e të disa rsate edhe psikologjik. Insulti shkakton pasoja të rënda dhe shpesh të pakthyeshme në jetën e pacientëve të prekur, e po ashtu edhe një ngarkesë të madhe për familjet e tyre. Një në tre persona që preken nga kjo sëmundje mbetin me invaliditet afatgjatë. Ndër pasojat më të shpeshta mund të përmendim humbjen e aftësisë për të folur, paralizën, problemet në koordinim dhe lëvizje, çrregullimin e kujtesës, depresionin dhe problemet tjera mendore.

Sipas të dhënave të Organizatës Botërore të Shëndetësisë (OBSH-së) insulti është shkaktari i dytë më i shpeshtë i vdekshmërisë, dhe shkaktari më i shpeshtë i invaliditetit në botë. Në Kosovë nuk kemi të dhëna të sakta për numrin e pacientëve me insulte, por nga evidencat e Klinikës së Neurologjisë dhe spitaleve rajonale ato marrin pjesë me numrin më të madh të hospitalizimeve e sidomos prijnë me raste të rënda dhe mortalitet të lartë.

Insulti mund të jetë iskemik, që ndodhë si pasojë e bllokimit të qarkullimit të gjakut në një pjesë të trurit apo hemoragjik që ndodhë si pasojë e rrjedhjes së gjakut në indin trunor. Insultet iskemike për nga mënyra e zhvillimit ndahen në 3 nëntipe: nga arteriet e mëdha, arteriet e vogla-lakunare dhe kardioembolike.

Menaxhimi bashkëkohorë i insulteve iskemike kërkon identifikimin dhe diagnostikimin e hershëm të rasteve në mënyrë që të inicohet terapia adekuate e cila për të pasur rezultate sa më të mira duhet të realizohet brenda 3-6 orësh. Pikërisht kjo kohë e shpejtë e veprimit e bënë të domosdoshëm krijimin e këtij ushërrëfyeti i cili do të përcaktojë modalitetet e menaxhimit.

Zbatimi i UK-së është pjesë e sigurimit të praktikës së mirë mjekësore të bazuar në dëshmi dhe është i detyrueshëm për të gjithë profesionistët shëndetësorë të fushave përkatëse, udhëheqësit e institucioneve shëndetësore relevante janë përgjegjës për sigurimin e zbatimit të tij.

Që të implementohet në mënyrë adekuat ky udhërrëfyeti ekzistojnë disa përparësi, që janë: disponojmë me resurse humane, infrastruktura e mirë rrugore e cila mundëson transportimin e shpejtë të pacientëve në qendrën ku bëhet trajtimi akut i insultit (tromboliza dhe trombektomia), infrastruktura spitalore (tomografia e kompkuterizuar (TK-ja), rezonanca magnetike (MRI-ja), duplex ultrasonografia, etj., gatishmëria e profesionistëve shëndetësor për implementimin dhe menaxhimin më bashkëkohorë për

këtë sëmundje dhe edukim të vazhdueshëm profesional si dhe gatishmëria institucionale për avancimin e këtyre proceseve.

Nga aspekti i barrierave për implementim mund të përmendim: mungesën e njohurive të publikut për insultin dhe rëndësinë e njohjes së hershme të simptomave dhe fillimin sa më të hershëm të trajtimit, mungesa e barnave për realizimin e trombolizës dhe menaxhimin simptomatik para dhe pas trombolizës, kostoja e lartë e barnave, licencimet dhe trajnimet për stafin e mesëm, mosaprovimi i strategjisë nga MSH-ja etj. Për adresimin e këtyre barrierave, vitin e kaluar është themeluar një ekip multidiciplinarë nga Ministria e Shëndetësisë e cila ka për detyrë përpilimin e dokumentit strategjik për trajtimin e pacientëve me insulte.

Sa i përket kostos së implementimit të projektit për organizim dhe menaxhim bashkëkohorë të insultit të paraparë me këtë UK, si dhe duke u bazuar edhe në analizën e detajuar në draft dokumentin e Strategjisë nacionale, vlerësojmë se rregullimi i trajtimit të insulteve në Kosovë ka koston rreth një milion euro për një periudhë dy vjeçare. Meqenëse kemi të bëjmë me implikim të tërë sistemit shëndetësorë të Kosovës, nga niveli primarë deri tek ai terciar, organizimi dhe financimi duhet të mbështetet nga Ministria e Shëndetësisë dhe Qeveria e Kosovës.

Çdo institucion shëndetësor duhet të kryej monitorimin e brendshëm duke zbatuar auditin klinik si mjet për monitorimin e përmirësimit të cilësisë së shërbimeve shëndetësore dhe sigurisë së pacientit. Auditin klinik zhvillohet në çdo institucion shëndetësor nga koordinatorët e cilësisë së shërbimeve shëndetësore gjegjësisht ekipi i emëruar nga menaxheri i institucionit shëndetësor. Divizioni i cilësisë së shërbimeve shëndetësore nga Ministria e Shëndetësisë e monitoron zbatimin e auditeve të brendshme klinike.

2. Qëllimi dhe fokusi

Qëllimi i këtij udhërrëfyese është që të ofrojë udhëzime të bazuara në evidencat e fundit për diagnostikimin dhe menaxhimin e pacientëve me insulte. Me këtë udhërrëfyese synohet që të përmirësohet cilësia e kujdesit shëndetësorë përmes zbatimit të evidencës nga hulumtimet e reja shkencore në punën e përditshme praktike. Në këtë udhërrëfyese nuk është përfshirë menaxhimi i pacientëve me insulte hemoragjike dhe hemoragji subarahnoidale. Poashtu këtu nuk janë përfshirë rekomandimet për prevencën primare të insulteve.

Ky udhërrëfyese do të jetë me interes për të gjithë profesionistët shëndetësor, në të gjitha nivelet, të cilët janë të përfshirë në menaxhimin e pacientëve me insult, duke përfshirë doktorët e mjekësisë, specialistët e mjekësisë familjare, specialistët e mjekësisë emergjente, specialistët e neurologjisë, kardiologjisë dhe kardiokirurgjisë. Po ashtu në këtë udhërrëfyese ka të dhëna të rëndësishme edhe për stafin e mesëm, specialistët e shëndetit publik dhe farmacistët.

Përcjellja e rekomandimeve të dhëna në këtë udhërrëfyese nuk garantonë sukses në trajtimin e secilit pacient. Vlerësimi klinik duhet të bëhet nga profesionistët e duhur shëndetësor të cilët janë përgjegjës për vendimet që i marrin sa i përket planit të trajtimit dhe procedurave diagnostike të nevojshme. Po ashtu, vendimi për përzgjedhjen e metodave të veqanta diagnostike dhe mjekimin duhet të ndërmerret me miratimin e pacientit apo familjarëve të pacientit.

2.1 Objektivat

2.1.1 Objektivi kryesor

- Me këtë udhërrëfyese klinik synohet që të organizohet sistemi shëndetësor që të ofrojë trajtim sa më bashkohorë duke përfshirë numër sa më të madh të pacientëve me insulte qysh në orët e para të shfaqjes së simptomëve në mënyrë që të zvogëlohet mortaliteti dhe shkalla e invaliditetit.

2.1.2 Objektivat e veqanta

- Informimi dhe përgatitja e profesionistëve shëndetësorë të nivelit primar dhe sekondar për identifikim të hershëm të rasteve me insulte dhe transporti me prioritet në qendrën e specializuar për insulte.
- Organizimi dhe koordinimi me qendrën diagnostike radiologjike për realizimin me prioritet, kurdo që është e mundur, të rasteve me dyshim për insult me TK, TK angjio dhe RM në mënyrë që të sigurohet dritarja kohore e përshtatshme terapeutike për rezultate maksimale pozitive.
- Funksionalizimi i qendrës për insulte me ekipe të trajnuara dhe të gatshme me terapi dhe paisje të nevojshme për të aplikuar trajtimin reperfuziv në mënyrë medikamentoze apo intervente neuroradiologjike që të rikthehet qarkullimi i gjakut në zonat iskemike.

- Detektimi dhe trajtimi i hershëm i komplikimeve të insulteve dhe iniciimi i rehabilitimit.
- Hulumtimi i faktorëve të rrezikut dhe menaxhimi i tyre në mënyrë që të zvogëlohet numri i rasteve të insulteve të sërishme (recedivante).

2.2 Epidemiologjia

Insulti iskemik trunor është sëmundja me numrin më të madh të të hospitalizuarve nëpër klinikat neurologjike në mbarë botën. Sipas të dhënave të Organizatës Botërore të Shëndetësisë (OBSH) çdo vit në botë rreth 15 milion njerëz preken nga insultet, ku 5 milion prej tyre vdesin kurse 5 milion të tjerë mbesin me paaftësi të përheshme.

Në Shtetet e Bashkuara të Amerikës (SHBA) shfaqen 795.000 raste të reja me insulte në vit, dhe nga ata 610.000 janë sulme për herë të parë, kurse 1850,00 njerëz përjetojnë insulte të përsëritura (recedivans). Pjesa dërmuese e tyre, rreth 85% janë të tipit iskemik. Nga aspekti gjinorë insultet janë më të shpeshta tek meshkuj me një incidencë prej 62.8 raste në 100.000 raste me shkallë të mortalitetit prej 26.3%, kurse incidenca tek femrat është 59 në 100.000 raste me mortalitet prej 39.2%. Edhe pse insultet llogariten si sëmundje të moshave të shtyera, 1/3 e rasteve paraqiten tek personat nën moshën 65 vjeçare, por në përgjithësi nuk është e kursyer asnjë moshë.

Në Kosovë, deri më sot nuk ka të dhëna të sakëta statistikore në nivel vendi për këtë sëmundje. Sipas një studimi të publikuar në vitin 2013, nga të dhënat e grumbulluara në nivelin e vetëm terciar, në Qendrën Klinike Universitare të Kosovë (QKUK), mbrenda një viti, në Klinikën e Neurologjisë kanë qenë të hospitalizuar 1073 pacientë me insult. Prej këtyre 804 kanë qenë me insult iskemik ndërsa 269 pacientë me insult hemoragjik. Në grupin e pacientëve me insult iskemik 181 (22%) pacientë kane përfunduar me vdekje gjatë qëndrimit në klinikë. Ndërsa vdekshmëria intrahospitalore të insultet hemoragjike ka qenë edhe më e lartë, 48%.

2.3 Popullata e caktuar

- Pacientët me insult iskemik akut dhe atak iskemik tranzitorë
- Pacientët të cilët kanë kaluar insultin iskemik.
- Pacientët me insult iskemik, të përshtatshëm për trajtim me trombolizë apo për intervenim me trombektomi mekanike.
- Pacientët me faktorë rreziku, duke përfshirë këtu: hipertensionin arterial, diabetin mellit tip I dhe II, dislipideminë dhe fibrilacionin atrial.
- Pacientët pas insultit iskemik akut të cilët kanë stenoze të arterieve intrakraniale dhe ekstrakraniale.

2.4 Dedikimi i udhërrëfyesit

Udhërrëfyesi ju dedikohet të gjithë personave me insult iskemik apo atak iskemik transitor (transitory ischemic attack-TIA) dhe të cilët kanë nevojë për trajtim.

Burimet njerëzore të nevojshme për zbatimin e këtij udhërrëfyesi klinik janë specialistët neurolog, specialistët radiolog, specialistët e mjekësisë emergjente, specialistët kardiolog, kirurgët vaskular, neurokirurgët, mjekët e përgjithshëm dhe stafi i mesëm që përkujdeset për pacientët me insulte.

Në mënyrë që ky udhërrëfyes klinik të ketë zbatim dhe ndikim direkt në menaxhimin adekuat të pacientëve me insult, pa dyshim që nevojitet mbështetje nga Ministria e Shëndetësisë dhe institucionet vartëse shëndetësore për sigurim të infrastrukturës së nevojshme dhe që furnizimi me barna dhe mjete që mundësojnë realizimin e trombolizës dhe trombektomisë mekanike të jetë i vazhdueshëm, dhe në këtë mënyrë të mundësohet menaxhimi bashkëkohorë dhe adekuat i pacientëve me insult.

2.5 Pyetjet klinike

Ky udhërrëfyes adreson këto pyetje klinike:

- Si duhet të bëhet organizimi i shërbimeve mjekësore para-spitalore dhe spitalore për identifikimin dhe trajtimin e pacientëve me insulte?
- Si bëhet diagnostikimi dhe trajtimi emergjent i pacientëve me insulte?
- Cila është rëndësia e imazherisë së trurit dhe testeve tjera laboratorike në diagnostikimin dhe trajtimin e insulteve?
- Cili është trajtimi emergjent dhe menaxhimi i faktorëve të riskut gjatë fazës emergjente të insultit?
- Si të bëhet përcaktimi i saktë i pacientëve të përshtatshëm për trajtim me trombolizë?
- Si të administrohet tromboliza me alteplazë?
- Cilat janë indikacionet dhe kundërindikacionet e trajtimit me trombolizë?
- Si trajtohen komplikimet pas administrimit të trombolizës?
- Cilat janë kriteret e trajtimit të pacientëve me trombektomi mekanike?
- Cili është kujdesi mbështetës në trajtimin e pacientëve me insulte?
- Si të bëhet profilaksa e duhur e trombozës së thellë venoze?
- Cili është mjekimi i komplikimeve akute të insultit iskemik?
- Si të bëhet parandalimi i përsëritjes së insultit?

3. Metodologjia

Autorët e udhërrëfyesit klinik janë:

- Dr. Edmond Komoni, PhDc, neurolog/QKUK/Fakulteti i Mjekësisë
- Dr. Bujar Gjiko, Mr.sci., radiolog/QKUK
- Prof. Ass .Dr. Dardan Koqinaj, PhD, kardiolog
- Dr. Armend Kërveshi, PhD/radiolog/QKUK
- Dr. Dren Boshnjaku, neurolog, QKUK/Fakulteti i Mjekësisë
- Ass. Dr. Fisnik Jashari, PhD, neurolog/QKUK/Fakulteti i Mjekësisë
- Ass. Dr. Blerim Myftiu, PhDc, neurolog/QKUK/Fakulteti i Mjekësisë
- Dr. Melihate Pushka, PhDc, neurologë/QKUK/Fakulteti i Mjekësisë
- Dr. Granit Xhiha, neurolog, Spitali Rajonal i Gjakovës
- Dr. Adnan Biçku, neurolog, QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë

Rishqyrtuesit:

- Prof. Asoc. Dr. Zylfije Hundozi, PhD, neuropsikiatër/ QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
- Ass. Dr. Vera Kukaj, PhD, neuropsikiatër/ QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë

Formatimi:

- Formatimi/dizajni i këtij udhërrëfyesi është punuar nga MSc.Niman Bardhi, PhDc., Zyrtar për Cilësi dhe Siguri të Shërbimeve të Kujdesit Shëndetësor, MSh.

Ky udhërrëfyes është përshtatur nga grupi punues profesional multidisiplinar 5 anëtarësh i emëruar nga Ministria e Shëndetësisë të Republikës së Kosovës, me kontributin edhe të shumë bashkëpunëtorëve të jashtëm.

Të gjithë anëtarët e grupit janë trajnuar paraprakisht për metodologjinë e haritmit të UPK-ve.

Anëtarët e grupit punues para fillimit të përgatitjes së këtij udhërrëfyesi janë deklaruar se nuk kanë ndonjë konflikt interes për çka edhe i kanë nënshkruar deklaratat e konfliktit të interesit.

Takimet janë aranzhuar nga kryesuesi i GP ashtu që të marrin pjesë të gjithë anëtarët e grupit dhe çdo herë është mbajtur procesverbal. Që nga takimi i parë janë ndarë detyrat dhe në takimet e radhës secili anëtarë ka raportuar për punën e bërë dhe pastaj janë diskutuar bashkarisht në grup të gjitha paqartësit dhe dilemat.

Pas analizimit të materialit dhe diskutimeve mes anëtarëve të GP janë zgjedhur për tu adaptuar rekomandimet e fundit të literaturës bashkëkohore, qoftë për diagnostikim apo trajtim, të cilat përmbajnë informata të mjekësisë së bazuar në evidencë, por të cilat janë shqyrtuar që të jenë të përshtatshme dhe aplikueshme edhe për rrethanat e venit tonë.

Udhërrëfyesi është hartuar në përputhje me metodologjinë standarde të procesit të përshtatjes së udhërrëfyesve të përcaktuar me Udhëzimin Administrativ Nr. 03/2019 për Udhërrëfyes dhe Protokole Klinike si dhe duke u shërbyer me dokumentin AGREE. Marrja e vendimeve nga anëtarët e grupit punues është bërë me konsensus, pra me pëlqimin e plotë të të gjithë anëtarëve. Në rastet të veqanta kur ka pasur mospajtim, vendimet janë marrur me votim të shumicës së anëtarëve prezent në takim.

Rishqyrtuesit e këtij UK janë konsultuar disa herë gjatë përpunimit të materialit dhe në fund e kanë pasur në dispozicion edhe draftin e plotë. Vërejtjet, këshillat dhe rekomanimet e tyre që i janë dorëzuar grupit punues janë diskutuar dhe analizuar me kujdes, dhe pasi vërtetuar baza shkencore e tyre janë inkorporuar në draftin final.

Gjatë hartimit të këtij udhërrëfyesi klinik janë kontaktuar shoqata e pacientëve si dhe vet pacientët dhe familjarët e tyre gjatë kohës sa kanë qëndruar në Klinikën e Neurologjisë duke i diskutuar dhe sqaruar atë qka ofrohet momentalisht në trajtimin e insulteve iskemike dhe çka synohet të arrihet përmes këtij UK, cilat janë benefitet për pacientin, familjen dhe shoqërinë. Kërkesat e tyre kanë të bëjnë me organizimin e funksionimit më të shpejtë të sistemit shëndetësorë, realizimi i analizave dhe imazherive, sigurimi i terapisë dhe krijimi i qendrave rehabilituese për pacientët me insulte. Mendimet, vërejtjet dhe kërkesat e tyre kanë qenë të vlefshme dhe janë marr parasysh nga GP gjatë hartimit të UK.

Duke u bazuar në trendet shkencore të kësaj lëmie si nga aspekti diagnostik parandalues dhe mjekues, përditësimi i këtij udhërrëfyesi rekomanohet të bëhet pas pesë vitesh, nëse nuk ka arsyeje për ndonjë përditësim më të hershëm.

Pas miratimit ky udhërrëfyesi do të jetë në dispozicion për tu shpërndar dhe prezantuar të gjithë profesionistëve shëndetësorë, të cilët bazuar në kompetencat e tyre të përcaktuara do t'a bëjnë zbatimin e tij. Grupi punues do të jetë i gatshëm për sqarime të përmbajtjes së dokumentit për të gjithë.

3.1 Burimet

Sëmundja iskemike trunore është problematikë e shpesht neurologjike me mortalitet dhe invaliditet të lartë që përveq rëndësisë shëndetsor ka ndikim edhe në aspektin shoqërorë dhe financiar bile edhe për shtetet e zhvilluara. Prandaj vazhdimisht investohet në hulumtime shkencore të reja dhe publikime të literaturës përkatëse.

Për burim të informacioneve janë hulumtuar bazat elektronike të të dhënave si Pubmed, Medline, Conchrane për udhërrëfyes për Diagnostikimin dhe Menaxhimin e Insulteve, të publikuara ndërmjet viteve 2014-2019. Duke përfshirë këtu hulumtimet klinike të randomizuar (RCT) meta-analizat dhe rishikimet sistematike.

Kërkimi është kryer në gjuhën angleze, me fjalët kyqe: stroke, imaging, thrombolysis, alteplase, thrombectomy, secondary stroke prevention. Pas shqyrtimit të materialit të hulumtuar me grupin punues dhe bashkëpunëtorët e jashtëm u vendos që si bazë e adaptimit të merren tre udhërrëfyesit e mëposhtëm.

Ky udhërrëfyes është adaptuar nga:

- a) 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. AHA/ASA Stroke 2018;49:e46–e99.
- b) Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017
- c) 2014 Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischaemic Attack. AHA/ASA; *Stroke*. 2014;45:2160–2236.

Udhërrëfyesit e përzgjedhur kanë përmbushur kriteret e parapara për arsye se kanë dhënë përgjigje në mbi 90% të pyetje klinike të formuluar nga grupi i ekspertëve për hartimin e udhërrëfyesit. Në mes tjerash udhërrëfyesi i parë “2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke, AHA/ASA” është vite me radhë në përdorim në mbarë botën, që vazhdimisht rishikohet dhe plotësohet dhe njëkohësisht rekomanohet e shfrytëzohet edhe nga American Academy of Neurology (AAN), European Academy of Neurology (EAN) dhe OBSH-ja.

4. Rekomandimet

Çelësi për deklaratat e evidencës dhe gradat e rekomandimeve

KLASA (FUQIA) E REKOMANDIMIT		NIVELI (KUALITETI) I EVIDENCËS	
KLASA I (E FORTË) Përfitimi>>>Risku		NIVELI A	
- Rekomandohet - Indikohet/është e përdorshme/efektive/me përfitim - Duhet të realizohet/administrohet etj. - Trajtimi/strategjia A rekomandohet/indikohet në preferencë ndaj trajtimit B - Trajtimi A duhet të përzgjedhet në vend të trajtimit B		- Evidencë e kualitetit të lartë, nga >1 SKR - Meta-analizë e SKR - Një apo më shumë SKR, realizuar nga regjistra kualitativ	
KLASA IIa (E MODERUAR) Përfitimi>>Risku		NIVELI B-R	
- Është e arsyeshme - Mund të jetë efektive/me përfitim - Trajtimi/strategjia A ndoshta rekomandohet/indikohet në preferencë ndaj trajtimit B - Është e arsyeshme që trajtimi A të përzgjedhet në vend të trajtimit B		- Evidencë me kualitet të moderuar nga 1 apo më shumë SKR - Meta-analizë e SKR me kualitet të moderuar	
KLASA IIb (E DOBËT) Përfitimi ≥ Risku		NIVELI B-NR	
- Mund të jetë e arsyeshme - Mund të konsiderohet - Efektiviteti është i panjohur/i pa kuartë/i pacaktuar		- Evidencë e kualitetit të moderuar që derivon nga një apo më shumë studime kualitative të pa randomizuara, observuese, apo të bazuara në regjistra - Meta-analiza të këtyre studimeve	
KLASA III: Pa përfitim (E MODERUAR) Përfitimi=Risku		NIVELI C-LD	
- Nuk rekomandohet - Nuk indikohet/nuk është efektive - Nuk duhet të administrohet/etj.		- Studime observuese të randomizuara apo jo, apo studime të regjistrave me limitime në dizajn apo ekzekutim - Meta-analiza të këtyre studimeve - Studime fiziologjike në subjekte humane	
KLASA III: E dëmshme (E FORTË) Risku > Përfitimi		NIVELI C-EO	
- Potencialisht e dëmshme - E dëmton pacientin - Shoqërohet me rritje të vdekshmërisë - Nuk duhet të preferohet/administrohet/etj.		Koncensus i opinionit të ekspertëve i bazuar në eksperiencën klinike	

SKR-studime klinike të randomizuara

- Class Of Recommendation (COR) - Klasa e Rekomandimit
- Level Of Evidence (LOE) - Niveli i Evidencës

4.1 Trajtimi paraspitalorë i insultit iskemik dhe sistemet e kujdesit

4.1.1 Sistemet paraspitalore

Sistemet paraspitalore	COR	LOE
1. Udhëheqësit e shëndetit publik, së bashku me profesionistët shëndetësorë dhe të tjerët, duhet të hartojnë dhe të zbatojnë programe të edukimit publik, të fokusuara në sistemet e trajtimit të insultit në tru dhe në nevojën për të kërkuar kujdes emergjent (duke telefonuar 194) në mënyrë të shpejtë.	I	B-R
Njohja e hershme e simptomave të insultit është esenciale për të kërkuar kujdesin me kohë. Fatkeqësisht, njohuritë në popullatën e përgjithshme për shenjat fillestare të insultit dhe faktorët e rrezikut mbeten të pakta. Mungesa e njohurive për shenjat e insultit shkakton vonesa paraspitalore në kërkimin e ndihmës. Këta faktorë mund të kontribuojnë në trajtimin adekuat të insultit iskemik. Evidencat në dispozicion sugjerojnë se fushatat për sensibilizimin dhe vetëdijësimin e publikut janë me efektivitet të ndryshëm varësisht nga grupi i synuar. Prandaj, fushatat e edukimit për insultin duhet të hartohen me qëllim të rritjes së efektivitetit të trajtimit të insultit iskemik trunor. ¹⁸		
2. Rekomandohet fuqishëm aktivizimi i sistemit të thirrjes telefonike 194 nga pacientët ose pjesa tjetër e publikut. Dispeçerët 194 duhet ta bëjnë prioritet shpërndarjen e lajmit për insult në tru dhe koha e transportit duhet të minimizohet.	I	B-NR
Përdorimi i shërbimeve mjekësore emergjente (SHME) nga pacientët me insult në tru është e determinuar nga mbërritja sa më e hershme në Qendrën Emergjente (QE), realizimi sa më i shpejtë i imazherisë dhe trajtimi efikas me alteplazë.		
3. Për rritjen e numrit të pacientëve të cilëve u mundësohet trajtimi adekuat dhe për rritjen e cilësisë së shërbimeve, rekomandohen programet edukative lidhur me insultin për mjekë, personelin e spitaleve rajonale dhe personelin e SHME-së.	I	B-NR
Me aktivizimin e sistemit 194, ekipet e SHME-së, duhet t'i japin përparësi rastit me insult iskemik, në mënyrë që të minimizohet koha në vendin e ngjarjes dhe të transportojnë pacientin sa më shpejt të jetë e mundur në spitalin më të përshtatshëm.		

4.1.2 Vlerësimi dhe Menaxhimi i Shërbimeve Mjekësore Emergjente (SHME-së)

Vlerësimi dhe Menaxhimi i Shërbimeve Mjekësore Emergjente (SHME-së)	COR	LOE
1. Rekomandohet përdorimi i një sistemi të vlerësimit të insultit nga ofruesit e ndihmës së parë, duke përfshirë personelin e dispeçimit të SHME-së.	I	B-NR
2. Personeli i SHME-së duhet të fillojë menaxhimin fillestar të insultit në terren. Rekomandohet përpilimi dhe zbatimi i një protokollit për insulte, që do të përdoret nga personeli i SHME-së.	I	B-NR
Në një studim, për parashikimin e qëlluar të diagnozës dalëse nga spitali: insulti iskemik trunor ose TIA, në mesin e 900 rasteve të cilat SHME-ja i ka dërguar si insult i dyshimtë, prej tyre kanë qenë 51% (95% CI, 47-54) dhe parashikimi i qëlluar i diagnozës sipas përshtypjes së personelit ambulatorë ka qenë 58% (95% CI, 52-64).		
3. Personeli i SHME-së duhet ta dërgojë njoftimin paraspitalor, spitalit pritës që një pacient i dyshuar për insult është duke ardhur për trajtim, në mënyrë që burimet e duhura të spitalit të mund të mobilizohen para ardhjes së pacientit.	I	B-NR

4.1.3 Sistemi i Shërbimeve Mjekësore Emergjente (SHME)

Sistemi SHME	COR	LOE
1. Drejtuesit e SHME-së, në koordinim me agjencitë lokale, rajonale dhe shtetërore dhe në konsultim me autoritetet mjekësore dhe ekspertët vendorë, duhet të hartojnë modele dhe protokolle për të siguruar që pacientët me insult ose të dyshuar për insult iskemik të identifikohen dhe vlerësohen me shpejtësi duke përdorur një instrument të vlefshëm dhe të standardizuar për ekzaminimin e insulteve, të tilla si FAST (fytyra, dora, të folurit, koha).	I	B-NR
2. Duhet të zhvillohen sisteme regjionale të kujdesit për insult. Këto duhet të përbëhen nga: (a) objektet e kujdesit shëndetësor që ofrojnë mjekimin emergjent fillestar, duke përfshirë administrimin e alteplazës intravenoze (IV), dhe (b) qendra të afta për selektimin e pacientëve të cilët do të përfitonin nga procedurat endovaskulare, me kujdes gjithëpërfshirës periprocedural dhe transportim të shpejtë në qendrën ku realizohen këto procedura.	I	A
3. Pacientët me vlerësim pozitiv për insult ose me dyshim të fortë për insult duhet të transportohen me shpejtësi në institucionet më të afërta të kujdesit shëndetësor që mund të administrojnë alteplazën IV.	I	B-NR

4.1.4 Ekipet spitalore për trajtimin e insultit

Ekipet Spitalore për trajtimin e insultit	COR	LOE
1. Rekomandohet një protokoll i organizuar për vlerësimin emergjent të pacientëve të dyshuar për insult iskemik trunor.	I	B-NR
2. Rekomandohet që të përcaktohen synimet kohore nga paraqitja e pacientit në emergjencë deri në fillimin e terapisë. Duhet të vendoset si qëllim parësor që caku i mësipërm të jetë brenda 60 minutave për ≥50% të pacientëve me insult iskemik akut trunor, që do të trajtohen me alteplazë IV.	I	B-NR
3. Është e rëndësishme të synohet që koha nga arritja në spital deri te fillimi i terapisë me alteplazë të jetë më pak se 45 minuta për ≥50% të pacientëve me insult iskemik.	IIb	C-EO
4. Rekomandohet caktimi i një ekipi për insult iskemik akut, ku bëjnë pjesë mjekët, infermierët, personeli radiologjik dhe i laboratorit. Pacientët me insult duhet të kenë një vlerësim të kujdesshëm klinik, përfshirë ekzaminimin neurologjik.	I	B-NR
5. Rekomandohen iniciativa shumë komponentëshe për përmirësimin e cilësisë së shërbimit, të cilat përfshijnë edukimin për stafin e shërbimit emergjent, themelimin e ekipeve multidisciplinare me qasje në ekspertizën neurologjike, në mënyrë që të përmirësohet trajtimi me terapi trombolitike.	I	A
Një iniciativë e tillë është treguar e dobishme për avancimin e kujdesit për pacientët me insult trunor.		

4.1.5 Telemjekësia

Telemjekësia	COR	LOE
1. Për vendet pa ekspertizë për interpretimin e imazheve brenda spitalit, rekomandohen sistemet teleradiologjike të aprovuara, për rishikimin me kohë të imazherisë së trurit tek pacientët me dyshim për insult iskemik akut.	I	A
2. Kur zbatohen brenda një rrjeti 'telestroke', sistemet teleradiologjike të aprovuara janë të dobishme për të mbështetur interpretimin e shpejtë dhe me kohë të imazheve për marrjen e vendimeve për dhënien e alteplazës IV.	I	A
Studimet e teleradiologjisë për të interpretuar imazherinë e trurit në insultet iskemike akute kanë lehtësuar me sukses fizibilitetin; marrëveshjen midis neurologëve, radiologëve dhe neuroradiologëve për praninë ose mungesën e kundërlindikacioneve radiologjike ndaj alteplazës IV dhe besueshmërinë e vlerësimeve radiologjike përmes sistemit telestroke.		
4. Vlerësimet telestroke/teleradiologjike për pacientët me insult akut mund të jenë efektive për vendimmarrjen korrekte të trajtimit me alteplazë IV.	Ila	B-R
Studimi STROKEDOC (Stroke Team Remote Evaluation Using a Digital Observation Camera) mbështeti hipotezën që konsultimet telemjekësore, të cilat përfshinin teleradiologjinë, krahasuar me vetëm konsultat telefonike, rezultuan në vendimmarrje më të saktë për administrimin e alteplazës IV për pacientët që shfaqin simptoma dhe shenja të insultit iskemik akut.		
5. Administrimi i alteplazës IV për pacientë me insult iskemik akut, i udhëhequr nga konsulta 'telestroke', mund të jetë po aq i sigurt dhe po aq i dobishëm sa ai i qendrave për insulte.	IIb	B-NR
Një rishikim sistematik dhe meta-analizë u realizua për të vlerësuar sigurinë dhe efikasitetin e alteplazës IV të dhënë përmes rrjeteve 'telestroke' në pacientët me infarkt trunor akut. Shpeshtësia e paraqitjes së hemorragjisë intracerebrale simptomatike ishte e ngjashme midis pacientëve që i nënshtroheshin alteplazës IV të udhëhequr nga telemjekësia dhe atyre që marrin alteplazë IV në qendrat për insult në tru. Nuk kishte asnjë ndryshim në vdekshmërinë ose në pavarësinë funksionale pas 3 muajsh në mes të pacientëve të udhëhequr nga 'telestroke' dhe atyre të menaxhuar në qendrat për insult trunor. Gjetjet tregojnë se shpërndarja e alteplazës IV përmes rrjeteve 'telestroke' është e sigurt dhe efektive në dritaren kohore 3-orëshe.		
6. Sigurimi i mbështetjes përmes konsultimeve telefonike në vendimmarrje për administrimin e alteplazës nga mjekët në komunitet është i mundshëm dhe i sigurt dhe mund të konsiderohet kur një spital nuk ka qasje në një ekip për insult trunor apo në një sistem telestroke.	IIb	C-LD
Përparësitë e konsultimeve telefonike për pacientët me simptoma akute të insultit janë fizibiliteti, historia e përdorimit, thjeshtësia, disponueshmëria, transportueshmëria, koha e shkurtër e këshillimit dhe zbatimi i lehtë.		
7. Rrjetet 'telestroke' mund të jenë të arsyeshme për triazhimin e pacientëve me insult akut të cilët mund të kenë indikacion për transferim në qendrat ku realizohet trombektomia mekanike akute.	IIb	B-NR
Një studim observues krahasoi rezultatet klinike të trajtimit endovaskular midis pacientëve me insult në qarkullimin e përpamë të transferuar pas telekonsultimit dhe atyre të pranuar direkt në një qendër terciare për insult. Studimi vlerësoi 151 pacientë që iu nënshtuan trajtimit endovaskular urgjent për insult në qarkullimin e përpamë. Nga këta, 48 pacientë (31.8%) u transferuan pas telekonsultimit dhe 103 (68.2%) u pranuan kryesisht përmes Qendrës Emergjente. Pacientët e transferuar ishin më të rinj, në numër ishin më të shumtë të trajtuar me alteplazë IV, kishin kohë të zgjatur nga fillimi i insultit deri në fillimin e trajtimit endovaskular dhe kishin tendencë të kishin norma më të ulëta të hemorragjisë intrakraniiale simptomatike dhe të vdekshmërisë se sa pacientët e pranuar direkt. Shkallë të ngjashme të reperfuzionit dhe rezultate të favorshme funksionale janë vërejtur si tek pacientët e trajtuar nga 'telestroke' ashtu dhe te ata që ishin pranuar direkt. Rrjetet 'telestroke' mund të mundësojnë triazhimin dhe dërgimin për trajtim endovaskular të pacientëve të zgjedhur me infarkt akut trunor në spitalet më të largëta.		

4.1.6 Organizimi dhe integrimi i sistemit për trajtimin e sëmundjes iskemike trunore

Organizimi dhe integrimi i sistemit për trajtimin e sëmundjes iskemike trunore	COR	LOE
1. Në mënyrë që të shkurtrohet koha e trajtimit endovaskular, është e rëndësishme që edhe qendrat spitalore rajonale të ofrojnë trajtimin urgjent, përfshirë administrimin e alteplazës IV, të mundësojnë kryerjen e imazherisë intrakraniale vaskulare jo invazive si dhe selektimin e pacientëve për transferim në qendrën ku kryhen procedurat intervente endovaskulare.	IIb	C-LD
Prej vitit 2006 deri në vitin 2010, numri i pacientëve me insulte iskemike që kanë realizuar TK angiografi është rritur nga 3.8% në 9.1% (P <0.0001). Imazheria me TK perfuzion u rrit nga 0.05% në 2.9% për të njëjtën periudhë (P <0.0001). Terapia reperfuzive ishte më e shpeshtë në mesin e pacientëve tek të cilët ishte realizuar TK angiografi-në (13.0%) dhe TK perfuzion (17.6%) krahasuar me ata tek të cilët ishte realizuar vetëm TK-në e kokës (4.0%; P <0.0001).		
2. Trombektomia mekanike duhet të realizohet në qendrën për insult (stroke center) me qasje të shpejtë në angiografinë cerebrale, me neurointerventë të kualifikuar si dhe me një ekip gjithëpërfshirës të kujdesit periprocedural. Sistemi duhet të dizajnohet, zbatohet dhe monitorohet për të mundësuar diagnostikim dhe trajtim të shpejtë. Rezultatet e trajtimit duhet të përcillen tek të gjithë pacientët. Menaxhmenti duhet të inkurajohet që të caktojë personelin shëndetësor që mund t'i realizoj procedurat revaskularizuese intra-arteriale në mënyrë të sigurt dhe në kohën e duhur. Institucionet trajnuese për këtë qëllim inkurajohen që të definojnë kritere që mund të përdoren për rekomandimin e individëve, të cilët mund të kryejnë procedura rivaskularizuese intra-arteriale të sigurta dhe në kohën e duhur.	I	C-EO
3. Të gjitha spitalet që ofrojnë shërbime për pacientët me insulte duhet të zhvillojnë, adoptojnë dhe përcjellin udhërrëfyesit e krijuar nga organizatat profesionale nacionale dhe internacionale.	I	C-EO
4. Duhet të përpilohen rregullore për transferimin e pacientëve ndërmjet institucioneve të ndryshme shëndetësore po ashtu edhe për transferimin ndërmjet spitaleve dhe ndërmjet klinikave të ndryshme brenda institucionit në mënyrë që transferimi i pacientëve të jetë efikas 24 orë.	I	C-EO

4.1.7 Themelimi i bazave të të dhënave

Themelimi i bazave të të dhënave	COR	LOE
1. Rekomandohet participimi në bazat e të dhënave për insult për të promovuar trajtimin e bazuar në protokolle, për të mundësuar përmirësim të vazhdueshëm të kualitetit të shërbimeve si dhe për të përmirësuar prognozën e pacientëve.	I	B-NR
Në spitalet GWTC-Stroke, participimi në bazat e të dhënave për insulte është shoqëruar me përshejtim të administrimit të alteplazës pas insultit iskemik, zvogëlimin e mortalitetit intrahospitalor dhe zvogëlimin e shkallës së hemorragjive intrakraniale.		

4.1.8 Procesi i përmirësimit të cilësisë së sistemit për kujdesin e pacientëve me insult

Procesi i përmirësimit të cilësisë së sistemit për kujdesin e pacientëve me insult	COR	LOE
1. Institucionet e kujdesit shëndetësor duhet të organizojnë një komitet multidisiplinar për përmirësimin e cilësisë, për të shqyrtuar dhe monitoruar standardet e cilësisë së kujdesit të insulti, treguesit, praktikën e bazuar në evidencë dhe rezultate. Formimi i një ekipi për përmirësimin e procesit klinik dhe krijimi i një banke të të dhënave për kujdesin e insullit janë të dobishëm për sigurimin cilësor të kujdesit për këta pacientë. Baza e të dhënave mund të përdoret për të identifikuar boshllëqet ose pabarazitë në cilësinë e kujdesit të pacientëve me insult. Pasi të jenë identifikuar mangësitë, mund të fillohen ndërhyrje specifike për t'i adresuar ato.	I	B-NR
Identifikimi i barrierave në trajtimin e pacientëve me insult me intervenimet e caktuara është treguar se ndikon në përmirësimin e trajtimit të insullit.		
2. Me qëllim të përmirësimit të rezultateve rekomandohen procese të vazhdueshme të përmirësimit të cilësisë në secilin element të sistemit të kujdesit ndaj insullit dhe sistemin si tërësi.	Ila	B-NR
3. Matësit e rezultatit të trajtimit duhet të marrin parasysh ashpërsinë e simptomave në fillim të insullit.	I	B-NR
Të dhënat tregojnë se përpjekjet e vazhdueshme për përmirësimin e cilësisë përgjatë hallkave të kujdesit për insult, që nga identifikimi fillestar i pacientit, vlerësimi në nivelin primar shëndetësor, vlerësimi në qendrat emergjente, aktivizimi i ekipit të insullit dhe kujdesi pas insullit, janë të rëndësishme për përmirësimin e rezultateve. ^{35,38,57} Prognoza pas insullit ndikohet fuqimisht nga ashpërsia fillestare e insullit e cila matet me National Institutes of Health StrokeScale(NIHSS). Ndër parashikuesit e tjerë të identifikuar që tregojnë për prognozë të pafavorshme përfshihen mosha, glikemia dhe karakteristikat e iskemisë në imazheri.		

4.2 Evaluimi Emergjent dhe Trajtimi

4.2.1 Vlerësimi i insullit

Vlerësimi i insullit	COR	LOE
1. Rekomandohet përdorimi i testeve vlerësuese për kategorizimin e ashpërsisë së insullit, preferohet NIHSS.	I	B-NR
Vlerësimi i insullit me NIHSS (Tabela 1) mund të kryhet me shpejtësi dhe është treguar i dobishëm. Përdorimi i një vlerësimi të standardizuar përcakton shkallën e deficitit neurologjik, lehtëson komunikimin, ndihmon në identifikimin e pacientëve për ndërhyrje trombolitike ose trombektomi, mundëson matjen objektive të ndryshimit të statusit klinik si dhe identifikon pacientët që janë në rrezik më të lartë për komplikime (hemoragji intracerebrale).		

Tabela 1. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) Adapted from Lyden et al. Copyright © 1994, American Heart Association

Pikët e testuara	Titulli	Përgjigjet dhe pikët
1A	Niveli i vetëdijes	0---i zgjuar
		1---Somnolent
		2---Stupor
		3---Koma
1B	Pyetje për orientim në kohë dhe hapësirë (2)	0---Përgjigjet në të dyja saktë
		1---Përgjigjet në njërin saktë
		2---Përgjigjet në të dyja jo saktë
1C	Reagimi në urdhra (2)	0---Zbaton të dyja saktë
		1---Zbaton njërin saktë
		2---Nuk zbaton asnjërin
2	Lëvizshmëria e konjuguar e syve	0---Lëvizje normale horizontale
		1---Paralizë e përsëritshme
		2---Paralizë e plotë
3	Fusha vizive	0---Nuk ka humbje të fushës vizive
		1---Hemianopsi e pjesërishtme
		2---Hemianopsi e plotë
		3---hemianopsi bilateral
4	Përgjigja e mimikës së fytyrës	0---Normale
		1---Dobësim i lehtë facial
		2---Dobësim i pjesërishtëm facial
		3---Paralizë komplete unilaterale
5	Funksionet motorike (dora)	0---Nuk ka pronacion
	a. E majta	1---Pronacion para 10 s
	b. E djathta	2---Dora bie para 10 s
		3---Nuk ka lëvizje kundër gravitetit
		4---Nuk ka lëvizje
6	Funksionet motorike (këmba)	0---Nuk ka devijim
	a. E majta	1---Devijim para 5 s
	b. E djathta	2---Këmba bie para 5 s
		3---Nuk ka lëvizje kundër gravitetit
		4---Nuk ka lëvizje fare
7	Ataksi e gjymtyrëve	0---Nuk ka ataksi
		1---Ataksi në 1 gjymtyrë
		2---Ataksi në 2 gjymtyrë
8	Sensibiliteti	0---Nuk ka humbje sensibiliteti
		1---Humbje e lehtë e sensibilitetit
		2---Dobësim i rëndë i sensibilitetit
9	Të folurit	0---Normale
		1---Disfazion i lehtë
		2---Disfazion i rëndë
		3---Disfazion global
10	Artikulimi	0---Normal
		1---Dizartri e lehtë
		2---Dizartri e rëndë
11	Çrregullimi i vëmendjes	0---Mungon
		1---Rënie e lehtë (rënie e 1 modaliteti)
		2---Rënie e rëndë (rënie e 2 modaliteteve)

4.2.2 Imazheria e trurit

Imazheria e trurit	COR	LOE
1. Të gjithë pacientët që pranohen në spital dhe dyshohen për insult iskemik duhet t'i nënshtrohen vlerësimit imazherik. Te pjesa më e madha TK-ja pa kontrast jep informata të mjaftueshme për marrjen e vendimeve për menaxhimin e insultit iskemik.	I	B-NR
Testi diagnostik është kosto efektiv nëse ajo ka ndikim jo thjeshtë në ndryshimin e terapisë por në vendosjen e terapisë dhe e cila përmirëson gjendjen e pacientit. Edhe pse imazheria me rezonancë magnetike me difuzion (RM-DWI-ja) është më senzitive se tomografia e kompjuterizuar (TK-ja) në zbulimin e insultit iskemik akut, përdorimi i saj në të gjithë pacientët me insult nuk është kosto-efektive. TK-ja pa kontrast e trurit tek të gjithë pacientët me insult është treguar kosto-efektiv në radhë të parë për shkak të detektimit të hemoragjisë intrakraniale dhe shmangies së trajtimit antitrombotik të këtyre pacientëve. Në një pjesë të pacientëve, diagnoza e insultit iskemik mund të bëhet saktësisht bazuar në prezantimin klinik dhe me TK-në pa kontrast negative ose që tregon ndryshime të hershme iskemike (të cilat mund të detektohen në shumicën e pacientëve pas ekzaminimit të kujdesshëm). Në disa pacientë me TK-në negative të cilët kanë prezantim klinik kompleks apo me lokalizim të paqartë të insultit dhe që janë kandidatë për intervenim të hershëm me endarterektomi apo stentim në arteriet karotide, demonstrimi i një zone me restriktim të difuzionit (në DW-MRI-në) mund të jetë determinues për trajtim. Ekzistojnë të dhëna të pamjaftueshme deri më tani për të vendosur se cilët pacientë do të përfitojnë nga RM-DWI-ja, andaj kërkohen ende hulumtime për përcaktimin e kriterit për shfrytëzimin më kosto-efektiv.		
2. Sistemi duhet të organizohet në atë mënyrë që imazheria e trurit mund të kryhet brenda 20 minutave pas arritjes në njësitë emergjente tek së paku 50% e pacientëve të cilët mund të jenë kandidat për trombolizë dhe/ose trombektomi mekanike.	I	B-NR
Përfitimi nga aplikimi intravenoz i alteplazës dhe trombektomisë mekanike janë të varura nga koha. Realizimi më i hershëm i trajtimit në kuadër të dritares terapeutike do të mundësojë rezultate më të mira. Imazheria e trurit për të përjashtuar gjakderdhjen intracerebrale rekomandohet si pjesë e vlerësimit fillestar tek pacientët e përshtatshëm për këto trajtime. Studimet kanë treguar se mesatarja e kohës prej derës (kontakti me pacientin) deri tek imazheria mund të reduktohet në ≤20 minuta nëse ka organizim të mirëfillt brenda spitalit.		
3. Nuk ka evidencë të mjaftueshme për ta identifikuar prapun e ashpërsisë së hipodensitetit në TK, e cila do të ndikonte në trajtimin me alteplazë IV. Shkalla (madhësia) e hipodensitetit apo ndryshimet e hershme iskemike nuk duhet të përdoren si kriter për mosdhënien e terapisë.	III: Pa përfitime	B-R
Analiza e të dhënave nga hulumtimet klinike të randomizuara (RCT) për alteplazë IV tek insulti iskemik, ka treguar ndërlidhje jo sinjifikante në mes të përqësimit të pasqyrës klinike dhe niveit të hipodenzitetit në TK tek pacientët e trajtur me trombolizë. Në hulumtimin Institutin Nacional të Çrregullimeve Neurologjike me alteplazë, analizat pasuese kanë treguar se nuk ka pasur ndonjë efekt sinjifikant në modifikimin e mjekimit me alteplazë, me të gjeturat e TK-së native: siç janë ndryshimet e hershme (humbja e dallimit në mes të masës së mardheë dhe të hirët, hipdensiteti ose kompresioni në hapsirat e lëngut trunore shpinor), në studimet 'AlbertaStrokeProgramEarlyComputedTomographyScore (ASPECTS)', dhe 'Skoringu i Van Swieten për leukoaraiosis', pacientët me TK-në native me hipodenzitet më të madhe se një e trete e territorit të arteries cerebri media (ACM) janë përjashtuar nga këto hulumtime.		
4. Hiperdensitetit në ACM (arteria cerebri media) në TK-në nuk duhet përdorur si kriter për mosaplikim intravenoz të alteplazës te pacientët që plotesijne kriteret tjera për trombolizë.	III: Pa përfitime	B-R
Analizat e të dhënave nga studimeve klinike të randomizuara (SKR) për dhënies së alteplazës IV te insulti iskemik akut nuk kanë treguar përkeqësime sinjifikant të rezultatit klinik tek pacientët me hiperdensitet në ACM-së, në TK-në standarde (native).		
5. Nuk rekomandohet përdorimi rutinë i rezonancë magnetike për përjashtimin e mikrohemoragjive para aplikimit intravenoz të alteplazës.	III: Pa përfitim	B-NR
Nuk është realizuar asnjë studim klinik i randomizuar i aplikimit intravenoz të alteplazës tek insulti iskemik dhe realizimi të rezonancës magnetike të kokës për të identifikuar mikrohemoragjitë, kështu që nuk është i përcaktuar ndikimi i mikrohemoragjive fillestare në efektin trajtimit me alteplazë. Janë publikuar vetëm disa studime observuese, që tregojnë se shkalla e hemoragjive simptomatike intracerebrale te pacientët me >10 mikrohemoragji cerebrale është 40%, por ky rezultat është i bazuar në vetëm 15 pacientë me >10 mikrohemoragji cerebrale, të cilët kanë përbërë 0.8% të pacientëve të përfshirë në studim.		

6. Përdorimi i kriterëve imazherike për përzgjedhjen e pacientëve për trajtim me alteplazë në rastet kur pacienti është zgjuar nga gjumi me insult iskemik ose kur nuk është e njohur koha e fillimit të simptomave nuk rekomandohet të bëhet, përveç në studimet klinike.	III:Pa përfitim	B-NR
7. Përdorimi multimodal i TK-së dhe RM-së duke përfshirë skenimin me perfuzion, nuk duhet të jetë shkas për vonimin e dhënies intravenoze të alteplazës.	III: I dëmshëm	B-NR
Analiza e hulumtimeve në përdorimin e metodave imazherike si TK-ja dhe RM-ja (me përfshirje të matjes së penumbrës, mospërputhjen e difuzion-perfuzionit- apo arteriografia), para trajtimit intravenoz terapi fibrinolitike ka dështuar të demonstroj efikasitetin klinik në mes të pacientëve me dhe pa biomarker imazherik të ndryshëm.		
8. Te pacientët me insult iskemik akut të cilët përmbushin kriteret për trombektomi endovaskulare, nëse indikohet imazheria joinvazive vaskulare intrakraniale rekomandohet të bëhet gjatë evaluimit fillestar, por nuk duhet ta vonoj trajtimin me alteplazë IV. Pas trajtimit me alteplazë IV, imazheria joinvazive vaskulare duhen të realizohen sa më shpejtë që është e mundur.	I	A
Një rishikim sistematik i publikuar rishtazi ka vlerësuar saktësinë e parashikimit të diagnozës së insultit të shkaktuar nga mbyllja e enëve të mëdha të gjakut. Në institucionet ku pacienti me insult ekzaminohet nga neurologu apo specialisti emergjent, aturorët sugjerojnë se NIHSS vlerësimi është mjeti më i mirë për parashikimin e insultit të shkaktuar nga mbyllja e enëve të mëdha të gjakut.		
9. Për pacientët që dyshohen për insult iskemik të cilët i përmbushin kriteret e trombektomisë endovaskulare dhe të cilët nuk kanë anamnezë pozitive për probleme renale , është e arsyeshme të vazhdohet me realizimin e TKA-së edhe para se të merren analizat e kreatininës në serum.	Ila	B-NR
Analizat nga një numër i studimeve observuese sugjerojnë për rrezik relativisht të ulët për nefropati sekondare të indukuara nga kontrasti i përdorur për TKA-në. Po ashtu, pritja për rezultatet e këtyre analizave laboratorike mund të sjellë deri tek vonesat në realizimin e trombektomisë mekanike.		

4.2.3 Testet tjera diagnostike

Testet tjera diagnostike	COR	LOE
1. Si test i domosdoshëm para fillimit të trajtimit me terapi alteplazë IV është matja e glikemisë.	I	B-R
Vetëm vlerësimi i nivelit të glikemisë është test i domosdoshëm para fillimit të trombolizës dhe duhet të bëhet te të gjithë pacientët. Testet tjera (p.sh. INR, PT, numri i trombociteve) mund të jetë i domosdoshëm në disa rrethana, sic është dyshimi për koagulopati dhe te pacientët që janë duke u trajtuar me antikoagulant. Për shkak se rastet me anormalitet në numrin e trombociteve apo me koagulopati janë ekstremisht të rralla në popullatë, alteplaza intravenoze nuk duhet të vonohet për pritjen e rezultateve të këtyre testeve (hematologjike dhe të koagulimit) nëse nuk ka ndonjë dyshim se rezultatet mund të jenë anormale.		
2. Realizimi i EKG-së rekomandohet te të gjithë pacientët me insult iskemik, por nuk duhet të vonohet inicimi i terapisë me alteplazë IV për realizimin e saj.	I	B-NR
3. Vlerësimi i nivelit të troponinave rekomandohet te pacientët që prezantohen me insult iskemik, por nuk duhet të vonohet inicimi i terapisë me alteplazë IV për realizimin e saj.	I	B-NR
4. Nuk është e qartë nëse realizimi i radiografisë së mushkërive është i dobishëm te pacientët në fazën hiperakute pas insultit iskemik në rast se nuk ka evidencë për problem akute pulmonare apo kardiake. Nëse është e nevojshme, nuk duhet të vonohet fillimi i terapisë me alteplazë IV për shkak të realizimit të saj.	Ila	B-NR
Në një studim është gjetur se realizimi i radiografisë së mushkërive te pacientët me insulte iskemike akute nuk ka sjellë ndonjë përfitim sinjifikant te pacientët.		

4.3 Kujdesi i përgjithshëm dhe trajtimi emergjent

4.3.1 Rrugët e frymëmarrjes, frymëmarrja dhe oksigjenimi

Rrugët e frymëmarrjes, frymëmarrja dhe oksigjenimi	COR	LOE
1. Kujdesi për rrugët e frymëmarrjes dhe mbështetja ventilatore rekomandohen gjatë trajtimit të pacientëve me insult iskemik akut me çrregullim të vetëdije ose difunksion bulbar që kompromiton frymëmarrjen.	I	C-EO
2. Duhet të aplikohet oksigjeni për mbajtje të saturimit me oksigjen >94%.	I	C-LD
3. Aplikimi i oksigjenit nuk rekomandohet te pacientët jo hipoksik me insult iskemik akut.	III: Pa përfitim	B-R
Në mbështetje të këtij rekomandimi është studimi i randomizuar i kontrolluar me 8003 pacientë të randomizuar brenda 24h të pranimit. Nuk është gjetur dobi në aspektin funksional pas 90 ditëve sa i përket aplikimit të oksigjenit me kanulë nazale 2L/min (saturimi fillestar i O ₂ >93%) ose 3L/min (saturimi fillestar i O ₂ ≤93%) në mënyrë kontinuele për 72h ose natën për 3 netë.		
4. Oksigjeni hiperbarik (OHB) nuk rekomandohet për pacientët me insult iskemik akut përveç reasteve kur shkaktohet nga embolizimi ajror.	III: Pa Përfitim	B-NR
Të dhënat e kufizuara në dispozicion mbi dobinë e terapisë me OHB për insult iskemik nuk kanë treguar dobi. Terapia me OHB mund të shoqërohet me klaustrofobi dhe barotraumë e veshit të mesëm, si dhe rrezik të shtuar për konvulziona. Prandaj OHB do të duhej të ofrohej vetëm në kontekstin e hulumtimeve klinike ose te individët me emboli ajrore trunore.		

4.3.2 Tensioni arterial

3.2. Tensioni arterial	COR	LOE
1. Hipotensioni dhe hipovolemia duhet të korrigjohen në mënyrë që të mirëmbahen nivelet e perfuzionit sistematik të domosdoshme për funksionimin e organeve.	I	C-EO
Nuk dihet niveli i shtypjes arteriale që do të duhej të mbahej te pacientët me insult iskemik në mënyrë që të përmirësohet prognoza. Disa studime observuese kanë treguar lidhshmëri në mes të prognozës së pafavorshme dhe shtypjes së ulët arteriale, përdërisa studimet tjera nuk kanë treguar një gjë të tillë. Nuk ka asnjë hulumtim që e ka studiuar trajtimin e shtypjes së ulët arteriale te pacientët me insult iskemik. Gjatë analizimit sistematik të 12 studimeve që krahasuan terapinë me koloidet me atë me kristaloide, nuk është gjetur ndonjë dallim në shkallën e vdekshmërisë dhe invaliditetit. Nuk ka të dhëna mbi vëllimin dhe kohëzgjatjen e trajtimit me tretësira parenterale. Në asnjë studim nuk janë krahasuar tretësirat e ndryshme izotonike.		
2. Pacientët të cilët kanë tension arteriale (TA) të larë dhe që janë kandidatë për trajtim me alteplazë IV duhet me kujdes të ju ulët TA ashtu që tensioni sistolik të jetë <185mmHg dhe ai diastolik të jetë <110mmHg para se të fillohet terapia trombolitike IV.	I	B-NR
Studimet e randomizuara të kontrolluara me alteplazë IV kërkuar që tensioni arterial sistolik para trajtimit të ishte <185mmHg dhe tensioni arterial diastolik <110mmHg edhe 24 orët e para pas trajtimit <180/105mmHg. Opsionet e trajtimit të hipertensionit arterial te pacientët me insult iskemik që janë kandidatë për terapi akute reperfuzive janë dhënë në Tablën 2. Disa studime observuese sugjerojnë se rreziku për hemoragji pas administrimit të alteplazës është më i lartë te pacientët me TA më të lartë dhe te pacientët me TA variabil (jostabil, të pa rregulluar). Nuk dihet vlera e saktë e TA mbi të cilën rritet rreziku për hemoragji pas trombolizës. Prandaj, është e arsyeshme që të arrihet TA i përdorur në studimet e randomizuara të kontrolluara të trombolizës IV.		
3. Te pacientët me insult iskemik dobia e hipertensionit arterial të indukuar me medikamente nuk është mirë e sqaruar.	IIb	C-LD

Tabela 2. Mundësitë e trajtimit të hipertensionit arterial te pacientët me insult iskemik akut që janë kandidatë për terapi akute riperfuzive

Klasa IIb, LOE C-EO
Pacientët e kualifikuar për terapi akute reperfuzive përveç atyre me TA >185/110mmHg:
Labetalol 10–20 mg IV për 1–2 min, mund të përsëritet një (1) herë; ose
Nicardipine 5mg/h IV, titrohet deri në 2.5mg/h çdo 5–15 min, maksimum 15mg/h; kur arrihet TA i dëshiruar, të rregullohet në mënyrë që të mbahen vlera të dëshiruara të TA; ose
Clevidipine 1–2 mg/h IV, titrohet duke dyfishuar dozën çdo 2–5 min deri sa të arrihet TA i dëshiruar; maksimum 21 mg/h
Barnat tjerë (p.sh. hydalazine, enalapril) mund të konsiderohen
Nëse TA nuk mund të mbahet në ≤185/110 mm Hg, mos administro alteplazë
Menaxhimi i TA gjatë dhe pas aplikimit të alteplazës ose pas ndonjë terapie tjetër akute reperfuzive për mbajtje të TA ≤180/105 mm Hg:
Monitoro TA çdo 15 minuta për 2 orë nga momenti i fillimit të terapisë me alteplazë, pastaj cdo 30 min për 6 orë, dhe pastaj cdo orë për 16 orë
Në rastet e TA sistolik >180–230 mmHg ose TA diastolik >105–120 mmHg:
Labetalol 10 mg IV përcjellë nga infusion kontinual IV 2–8 mg/min; ose
Nicardipine 5 mg/h IV, titroje deri në arritjen e efektit të dëshiruar për 2.5 mg/h çdo 5–15 min, maksimum 15 mg/h; ose
Clevidipine 1–2 mg/h IV, titroje duke dyfishuar dozën çdo 2–5 min deri sa TA i dëshiruar arrihet; maksimum 21 mg/h
Nëse TA nuk kontrollohet ose TA diastolik >140 mmHg, konsiderojë natrium nitroprusidin IV

TA, Tensioni Arterial; IV, intravenoze; dhe NIE, Niveli I Evidencës (Fakteve).

*Mundësi të ndryshme trajtimi mund të jenë të përshtatshme te pacientët që kanë komorbiditete që mund të kishin dobi nga reduktimi akut i vlerave të TA si ngjarje akute koronare, insuficiencë (pamjaftueshmëri) akute të zemrës, disekcion të aortës, ose preeklampsia/ eklampsia.

4.3.3 Temperatura trupore

Temperatura trupore	COR	LOE
1. Shkaqet e hipertermisë (temperatura trupore >38°C) duhet të identifikohen dhe trajtohen, dhe medikamentet antipiretike duhet të përkthehen te pacientët hipertermik me insult.	I	C-EO
Mbështetja për këtë rekomandim ofrohet nga një studim i madh retrospektiv i zhvilluar në periudhën 2005-2013 te pacientët e hospitalizuar në Njësitë e Kujdesit Intenziv në Australi, Zelandë e Re, dhe Mbretërinë e Bashkuar. Te 9366 pacientë me insult iskemik, temperatura trupore <37°C dhe >39°C në 24h e para ishte shoqëruar me vdekshmëri më të lartë intrahospitalore krahasuar me pacientët tjerë me normotermi. ¹³⁴		
2. Dobia nga hipotermia e indukuar për trajtimin e pacientëve me insult iskemik nuk është e definuar. Hipotermia duhet të ofrohet vetëm në kontekst të studimeve klinike aktuale.	IIb	B-R
Hipotermia është strategji neuroprotektive premtuese, por dobia te pacientët me insult iskemik nuk është vërtetuar. Shumë studime sugjerojnë se indukimi i hipotermisë shoqërohet me rrezik të shtuar për infeksione, përfshirë pneumoninë. Hipotermia terapeutike duhet të ndërmerret vetëm në kontekst të studimeve klinike.		

4.3.4 Glikemia

Glikemia	COR	LOE
1. Evidencat tregojnë se hiperglikemia perzistente intrahospitalore gjatë 24h të para pas insultit iskemik është e shoqëruar me prognozë më të keqe se normoglikemia, prandaj është e arsyeshme të trajtohet hiperglikemia dhe të arrihet niveli 7.8-10 mmol/l (140-180 mg/dL) i glikemisë, poashtu duhet të monitorohet dhe të parandalohet hipoglikemia.	Ila	C-LD
2. Hipoglikemia (glikemia <60 mg/dL) duhet të trajtohet te pacientët me insult iskemik.	I	C-LD

4.3.5 Alteplaza intravenoze (IV)

Alteplaza IV	IVCOR	LOE
1. Alteplaza IV (0.9 mg/kg, doza maksimale 90mg për 60 minuta, 10% e dozës fillestare administrohet si bolus për 1 min) rekomandohet për pacientët e përzgjedhur të cilët mund të trajtohen brenda 3 orëve të fillimit të simptomave, apo prej kohës së fundit kur pacienti dihet se ka qenë stabil. Mjeku duhet t'i rishqyrtoj kriteret e paraqitura në tabelën 6 për të determinuar nëse trajtimi është i përshtatshëm për pacientin	I	A
Siguria dhe efikasiteti i këtij trajtimi, kur administrohet brenda 3 orëve të para pas fillimit të insultit iskemik, janë fuqishëm të mbështetura nga shumë studime klinike të randomizuara si dhe të konfirmuara nga praktikatat mjekësore në shumë vende. Përzgjedhja e kriterëve për trajtimin me alteplazë IV kanë evoluar përgjatë kohës kur edhe janë bërë të qarta përfitimet dhe rreziqet nga ky bar. Kriteret përzgjedhëse për trajtim me alteplazë IV te pacientët me insult iskemikakut janë të përmbledhura në Tabelën 3. Përfitimi nga alteplaza është mjaft mirë i njohur te pacientët adult me simptoma të insultit pavarësisht moshës apo ashpërsisë së insultit. Për shkak të përfitimeve të konfirmuara nga ky trajtim, në rastet kur pacienti nuk mund të jep pëlqimin (p.sh. pacienti është afazik apo konfuz) dhe atë nuk e shoqëron ndonjë person i autorizuar për të dhënë pëlqimin, është e justifikueshme që të procedohet me aplikimin e trombolizës IV nëse pacienti përmbush kriteret e përcaktuara për këtë trajtim. Rishtazi, në një studim është konstatuar se doza e vogël e alteplazës IV (0.6mg/kg) nuk është treguar ekuivalente me dozën standarde (0.9 mg/kg) për zvogëlimin e shkallës së vdekshmërisë dhe pa aftësisë pas 90 ditësh. Elementet kryesore për kujdesin e pacientëve pas trombolizës janë të listuara në Tabelën 4.		
2. Alteplaza IV (0.9 mg/kg, doza maksimale 90mg për 60 minuta, 10% e dozës fillestare administrohet si bolus për 1 minutë) rekomandohet edhe për pacientët e përzgjedhur të cilët mund të trajtohen brenda periudhës 3 deri 4.5 orë pas fillimit të simptomave apo nga koha kur pacienti është parë të jetë stabil. Mjeku duhet t'i rishikoj kriteret e përcaktuara në Tabelën 3 për të përcaktuar nëse trajtimi është i përshtatshëm për pacientin.	I	B-R
Një studim (ECASS-III) ka hulumtuar në mënyrë specifike efikasitetin e alteplazës brenda 3 dhe 4.5 orëve pas fillimit të simptomave ¹⁴⁴ duke e mbështetur rëndësinë e aplikimit të trombolizës deri në 4.5 orë pas fillimit të simptomave. Nga studimi ECASS-III ishin përjashtuar pacientët të cilët ishin duke u trajtuar me warfarin pavarësisht vlerës së INR-së, pacientët me anamnezë pozitive të kombinuar për diabet dhe insult iskemik, si dhe pacientët me insult të rëndë (NIHSSs >25) për shkak të rrezikut të shtuar për transformim hemoragjik te këto raste. Mirëpo sipas të dhënave të publikuara nga AHA/ASA, përjashtimi i këtyre kriterëve mund të mos justifikohet në praktikë (Tabela 3).		
3. Për pacientët e me insult trunor mesatar, të cilët i plotësojnë kriteret tjera dhe që prezantohen në dritaren kohore 3 deri 4.5 orë, trajtimi me alteplazë mund të jetë i arsyeshëm. Rreziku i shkaktuar nga trajtimi duhet të balancohet me përfitimet e mundshme.	Ilb	B-NR

Në studimin ECASS-III, nuk kishte interaksion sinjifikant në përfitim (mRS score 0-1 pas 90 ditësh) apo siguri (hemoragji intracerebrale simptomatike apo vdekje) me ashpërsinë e insultit, në rastet kur pacientët ishin kategorizuar në bazë të NIHSSs 0-9, 10-19, dhe >20. Në studimin SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke—International Stroke Thrombolysis Registry) prognoza e mirë klinike (mRS score 0–1 pas 90 ditësh) dhe rezi­ku për hemoragji simptomatike intracerebrale ishte i ngjashëm te pacientët me insult trunor mesatar të trajtuar në intervalet 0-3 dhe 3-4.5 orë. Rezultate të njëjta janë treguar edhe në GWTG regjistrin, ku prognoza e mirë funksionale, hemoragjitë intracerebrale simptomatike dhe risku për mortalitet ishin të njëjta te pacientët me insult trunor mesatar të trajtuar në intervalet 0-3 dhe 3-4.5 orë.		
4. Te pacientët që i plotësojnë kriteret tjera, të cilët kanë demonstruar për numër të vogël (1-10) të mikrohemoragjive cerebrale (MHC) në MRI-në, administrimi i alteplazës IV është i arsyeshëm.	Ila	B-NR
5. Te pacientët që i plotësojnë kriteret tjera dhe qëmë herët kanë treguar shkallë të lartë të MHC-ve (>10) në MRI-në, trajtimi me alteplaza IV mund të shoqërohet me rritje të rrezikut për hemoragji intracerebrale simptomatike, dhe përfitimet nga trajtimi janë të paqarta. Trajtimi mund të jetë i arsyeshëm nëse ka mundësi substanciale për përfitim.	Ilb	B-NR
RM-ja me sekuenca senzitive në hemosiderinë ka treguar se MHC-të e qeta ndodhin rreth një në 4 pacientë të trajtuar me alteplazë IV. Nuk ka studime të randomizuara që tregojnë për efektin e alteplazës te pacientët me MHC-të e identifikuar para fillimit të trajtimit. Kështu që nuk dihet se si do të ndryshoj një MHC paraprake pas trajtimit me alteplazë. Dy meta-analiza kanë treguar se pacientët që kanë pasur MHC para trajtimit me alteplazë IV kanë pasur më shpesh MHC pas trajtimit (OR, 2.18; 95% CI, 1.12–4.22; OR, 2.36; 95% CI, 1.21–4.61).^{85,86} Mirëpo, hemoragjitë simptomatike intracerebrale te pacientët me MHC paraprake nuk ishte më e shpeshtë (6.1 dhe 6.5%) sesa në NINDS rtPA studimet (6.4%). Te pacientët me numër të madh të MHC-ve >10, rezi­ku për hemoragji simptomatike intracerebrale ishte 40%, mirëpo numri i pacientëve me këtë numër të MHC-ve ishte shumë i vogël në mostër, vetëm 0.8% pacientëve kishin >10 MHC. Një meta-analizë e 4 studimeve tjera ka gjetur se pacientët me prezencë të MHC-ve kishin prognozë me të pafavorshme 3 deri në 6 muaj pas trajtimit krahasuar me pacientët pa MHC (OR, 1.58; 95% CI, 1.18–2.14; P=0.002).⁸⁵ Pra, në bazë të këtyre të dhënave, prania e MHC-ve e rritë rrezikun për prognozë të pafavorshme, mirëpo këto të dhëna nuk janë të mjaftueshme për ta përjashtuar trajtimin me alteplazë te pacientët me insult iskemik. Po ashtu nuk dihet nëse lokalizimi dhe numri i MHC-ve mund të influencojë prognozën. Këto pikëpyetje kërkojnë hulumtime të mëtejshme.		
6. Alteplaza IV për adultët të diagnostikuar me drepanocitozë që prezantohen me insult iskemik akut mund sjellë përfitim.	Ila	B-NR
Një studim rast-kontrollë me 832 raste me drepanocitozë (të gjithë adult) dhe 3328 raste kontrolli pa drepanocitozë me deficit të ngjashëm neurologjik, ka treguar se drepanocitoza nuk ka ndikim sinjifikant në prognozë pas trajtimit me alteplazë IV.		
7. Abciximabi (abciximab) nuk duhet të administrohet njëkohësisht me alteplazën IV	III: I dëmshëm	B-R
8. Alteplaza IV nuk duhet të administrohet te pacientët të cilët janë trajtuar me një dozë terapeutike të heparinave me peshë molekulare të vogël (LMWH) gjatë 24 orëve të fundit.	III: I dëmshëm	B-NR
Rekomandimi i referohet dozave të plota trajtuese dhe jo dozave profilaktike të antikoagulantëve. Në rekomandimin e vitit 2015 “Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke” ishte rekomanduar që alteplaza të mos aplikohet te pacientët e trajtuar me LMWH, pavarësisht dozës (<i>Klasalll; NIVELI I EVIDENCËS B</i>). Mirëpo ky rekomandim tani ka ndryshuar duke mos përfshirë pacientët të cilët kanë marrë doza profilaktike të LMWH.		
9. Në vendimin për trajtim me trombolizë duhet të diskutohet mbi rrezikun potencial dhe përfitimet që sjell trajtimi	I	C-EO
10. Për shkak të rrezikut shumë të ulët për ndonjë anomali që prek numrin e trombociteve apo procesin e koagulimit, është e arsyeshme që trajtimi urgjent me alteplazë IV të mos vonohet duke pritur rezultatet hematologjike apo testet e koagulimit nëse nuk ka arsye të dyshohet për abnormalitet në rezultate.	Ila	B-NR

11. Duhet pasur parasysh se hipoglikemia dhe hiperglikemia mund të kenë prezantim që imiton insultin iskemik, niveli i glikemisë duhet të determinohet para fillimit të trajtimit me alteplazë IV. Alteplaza IV nuk rekomandohet për çrregullimet që nuk kanë natyrë vaskulare.	III: Pa përfitim	B-NR
12. Trajtimi me alteplazë IV i insultit iskemik trunor nuk duhet të vonohet, për shkak se koha që kalon nga fillimi i simptomave deri te fillimi i trajtimit ka ndikim të fuqishëm në prognozën e sëmundjes.	III: I dëmshëm	C-EO
13. Te pacientët që fillojnë terapinë trombolitike, duhet pasur parasysh trajtimin e efekteve anësore emergjente duke përfshirë gjakderdhjet dhe angioedemën, e cila mund të shkaktojë obstuksion të rrugëve të frymëmarrjes.	I	B-NR
Shiko tabelën 5 për opsionet e trajtimit të gjakderdhjes intracerebrale simptomatike e cila ndodhë brenda 24 orëve pas administrimit të alteplazës IV për trajtim të insultit iskemik akut dhe Tablën 6 për opsionet e trajtimit të angioedemës orolinguale të shkaktuar nga administrimit i alteplazës IV.		
14. Tensioni arterial duhet të mbahet <180/105 mmHg për së paku 24 orë pas trajtimit me alteplazë IV.	I	B-NR
15. Rreziku i administrimit të terapisë antitrombotike brenda 24 orëve të para pas trajtimit me alteplazë IV (me ose pa trajtim endovasular) është i pa përcaktuar. Përdorimi mund të konsiderohet nëse ka çrregullime konkomitate për të cilat ky trajtim do të aplikohet në mugesë të alteplazës IV.	IIb	B-NR
Një studim retrospektiv i realizuar në një qendër të vetme në Seul të Koresë së Jugut ka rekomanduar se nuk ka rrezik për hemoragji pas administrimit të hershëm të terapisë antitrombotike apo antukoagulate (<24 orë) pas trajtimit me alteplazë IV apo trajtimit endovaskular krahasuar me rastet kur terapi është iniciuar pas 24 orëve. Sidoqoftë, konsiderohet se ky studim mund të ketë qenë subjekt i përzgjedhjes jo të duhur të rasteve, kështu që iniciimi i terapisë antitrombotike dhe asaj me antikoagulant duhet të bazohet në rastet individuale duke balancuar rrezikun dhe përfitimin.		
16. Te pacientët të cilët plotësojnë kriteret tjera për trajtim me alteplazë IV, përfitimi nga terapia është e varur nga koha kur ajo administrohet, kështu që trajtimi duhet të filloj sa më shpejtë të jetë e mundur.	I	A

Tabela 3. Rekomandimet për pacientët me insult iskemik trunor që përbushin kriteret për alteplazë IV

Indikacionet (Klasa I)	
Brenda 3 orësh	Alteplaza IV (0.9 mg/kg, doza maksimale 90 mg – 10%-shi i dozës jepet bolus për 1 minutë, pjesa tjetër prej 90% jepet për 60 minuta) rekomandohet për pacientët e zgjedhur të cilët mund të trajtohen brenda 3 orëve nga fillimi i insultit iskemik apo nga koha kur për herë të fundit pacienti ka qenë në gjendje të mirë ose gjendje stabile. Mjekët duhet t'i vlerësojnë kriteret e dhëna në këtë tabel për të përcaktuar nëse pacientët janë të përshtatshëm për këtë lloj trajtimi. †(Class;LOEA)
Mosha	Dhënia e alteplazës IV brenda 3 orëve rekomandohet barabartë për pacientët e moshës <80 dhe >80, sikur për të gjithë pacientët mbi moshën 18-vjeçe. † (Class I; LOE A)
Ashpërsia e tablos klinike	Për simptomat e rënda të insultit iskemik trunor, indikohet dhënia e alteplazës IV brenda 3 orëve që prej fillimit të insultit iskemik trunor Përkundër rrezikut të shtuar për transformim hemoragjik, ekzistojnë dëshmi për dobinë klinike të aplikimit të terapisë edhe në pacientët me simptoma të rënda të insultit iskemik trunor.†(Class;LOEA)
	Për pacientët me simptoma të lehta por hendikepuese të insultit iskemik trunor, indikohet dhënia e alteplazës IV brenda 3 orëve që prej fillimit të simptomave të insultit iskemik. Pacientët me simptoma të lehta por hendikepuese të insultit iskemik nuk duhet të

	përrjashtohen nga dhënia e alteplazës IV, sepse ekzistojnë dëshmi për dobinë klinike të saj për këta pacientë. <i>(Class I; LOEB-R)†</i>
3-4.5 orë	Alteplaza IV (0.9 mg/kg, doza maksimale 90 mg – 10%-shi i dozës jepet bolus për 1 minutë, pjesa tjetër prej 90% jepet për 60 minuta) rekomandohet po ashtu për pacientët e zgjedhur të cilët mund të trajtohen brenda 3 deri në 4.5 orësh nga fillimi i simptomave të insultit iskemik apo nga koha kur për herë të fundit pacienti është parë në gjendje të mirë. Mjekët duhet t'i vlerësojnë kriteret e dhëna në këtë tabel për të përcaktuar nëse pacientët janë të përshtatshëm për këtë lloj trajtimi. <i>†(Class I; LOEB-R)†</i>
Mosha Diabeti Mellitus Rëndesa e insultit iskemik të mëhershëm Antikoaguluesit oralë Imazheria	Trajtimi me alteplazë IV në dritaren terapeutike 3-4.5 orë është i rekomanduar për pacientët e moshës ≤80-vjeçe, pa histori paraprake të diabetit dhe insultit iskemik, me pikë NIHSS ≤25, për ata që nuk marrin antikoagulues oralë dhe për ata që në imazherinë trunore nuk kanë lezion iskemik që e përfshin më shumë se një të tretën e territorit të arteries cerebri media. <i>†(Class I; LOEB-R)†</i>
Emergjencia	Mjekimi me trobolitik duhet të jepet sa më shpejt të jetë e mundur, sepse koha e fillimit të trajtimit ndërlidhet fuqishëm me rezultatet e tij. <i>†(Class I; LOEA)</i>
Shtypja e gjakut	Alteplaza IV rekomandohet për pacientët ku shtypja e gjakut mund të ulet në mënyrë të sigurt me barna antihipertensive (në <185/110mmHg), me kushtin që mjeku e vlerëson stabilitetin e shtypjes së gjakut para fillimit të trajtimit me alteplazë IV. <i>†(Class I; LOEB-NR)†</i>
Glikemia	Aplteplaza IV rekomandohet për pacientët me nivel të glikemisë >3 mmol/dl (50 mg/dL). <i>†(Class I; LOE A)</i>
Tomografia e Kompjuterizuar (TK-ja)	Dhënia e alteplazës IV rekomandohet në ndryshimet e hershme iskemike (të përmasave të lehta dhe mesatare) në tomografinë e kompjuterizuar pa kontrast (pa praninë e hipodensitetit të dukshëm qartë). <i>†(Class I; LOEA)</i>
Terapia paraprake me antiagregues	Dhënia e alteplazës IV rekomandohet për pacientët që para insultit iskemik kanë përdorur barna antiagreguese në bazë të dëshmive, se dobia e alteplazës është më e madhe se sa rreziku, lehtësisht, i rritur për gjakderdhje intrakraniale. <i>†(Class I; LOEA)</i>
	Dhënia e alteplazës IV rekomandohet për pacientët që para insultit iskemik kanë përdorur terapi të dyfishtë antiagreguese (p.sh. aspirin dhe klopidoqrel) në bazë të dëshmive se dobia e alteplazës është më e madhe se sa rreziku, lehtësisht, i rritur për gjakderdhje intrakraniale. <i>†(Class I; LOEB-NR)†</i>
Sëmundja renale terminale	Alteplaza IV rekomandohet për pacientët me sëmundje renale terminale në dializë dhe aPTT normale. Megjithatë, ata me aPTT të zgjatur mund të kenë rrezik të shtuar për komplikime hemorragjike. <i>†(Class I; LOEC-LD)†</i>
Kundërrindikacionet (Klasa III)	
Koha e fillimit të simptomave	Alteplaza IV nuk rekomandohet për pacientët me insult iskemik, të cilëve nuk u dihet koha e saktë e fillimit të simptomave dhe tek ato ku koha gjendjes stabile shëndetësore paraprake është mbi (>) 3 ose 4.5 orë. <i>†(Class III: Pa përfitim; LOEB-NR)†§</i>
	Alteplaza IV nuk rekomandohet për pacientët me insult iskemik, të cilët zgjohen me këto simptoma dhe nuk mund të konstatohet gjendja e më parshme shëndetësore në >3 apo 4.5 orët e fundit. <i>†(Class III: Pa përfitim; LOEB-NR)†§</i>
Tomografia e Kompjuterizuar (TK-ja)	Alteplaza IV nuk duhet t'ju jepet pacientëve në TK-në e të cilëve shihet hemorragjia intrakraniale akute. <i>†(Class III: I dëmshëm; LOE C-EO)†§</i>
	Ka dëshmi të pamjaftueshme për identifikimin e pragut të shkallës apo përmasës së hipodensitetit e cila ndikon në përgjigjen terapeutike ndaj alteplazës. Megjithatë, nuk rekomandohet dhënia e alteplazës IV pacientëve të cilët në TK-në e tyre shprehin territor të gjerë të hipodensitetit të qartë. Këta pacientë kanë prognozë të keqe përkundër terapisë me alteplazë IV dhe hipodensiteti i qartë paraqet lezionin e pakthyesëm. <i>†(Class III: Pa përfitim; LOEA)§</i>

Gjendja pas insultit iskemik brenda 3 muajve të fundit	Përdorimi i alteplazës IV te pacientët që në 3 muajt e fundit kanë pasur një insult iskemik mund të jetë i dëmshëm. †(ClassIII: I dëmshëm; LOEB-NR)‡§
Trauma e rëndë e kokës brenda 3 muajve të fundit	Për pacientët me insult iskemik që kanë pësuar traumë të rëndë koke (brenda 3 muajve të fundit), alteplaza IV është e kundërrindikuar. †(ClassIII: I dëmshëm; LOEC-EO)‡§
	Marrë parasysh komplikimet e gjakderdhjes nga trauma e pësuar e kokës, alteplaza IV nuk duhet të jepet në rastet e insulteve iskemike posttraumatike që shfaqen gjatë fazës akute brendasptalore. †(ClassIII: I dëmshëm; LOEC-EO)‡§
Kirurgjia intrakraniale / intraspinal brenda 3 muajve të fundit	Për pacientët me insult iskemik dhe histori të kirurgjisë intrakraniale/intraspinal brenda 3 muajve të fundit, alteplaza IV është potencialisht e dëmshme. †(ClassIII: I dëmshëm; LOEC-EO)‡§
Anamneza për gjakderdhjes intrakraniale	Dhënia e alteplazës IV pacientëve që kanë histori të gjakderdhjes intrakraniale është potencialisht e dëmshme. †(ClassIII: I dëmshëm; LOEC-EO)‡§
Gjakderdhja subarahnoidale	Alteplaza IV është e kundërrindikuar për pacientët që paraqiten me simptoma dhe shenja të cilat përputhen me gjakderdhjen subarahnoidale. †(ClassIII: I dëmshëm; LOEC-EO)‡§
Malinjiteti gastrointestinal apo gjakderdhja gastrointestinale brenda 21 ditëve të fundit	Pacientët me malinjitet struktural gastrointestinal apo gjakderdhje brenda 21 ditëve të fundit duhet të konsiderohen raste të shkallës së lartë dhe dhënia e alteplazës IV është potencialisht e dëmshme. †(ClassIII: I dëmshëm; LOEC-EO)‡§
Koagulopatia	Siguria dhe efikasiteti i alteplazës IV për pacientët që kanë numër trombocitesh <100000/mm ³ , INR>1.7, aPTT>40sekonda apo PT>15sekonda janë të panjohura dhe alteplaza IV nuk duhet të jepet. †(ClassIII: I dëmshëm; LOEC-EO)‡§ (Në pacientët me histori të trombocitopenisë, trajtimi me alteplazë IV mund të fillohet para se ta kemi në dispozicion numrin e trombociteve, por ai duhet të ndërpritet nëse numri i trombociteve <100000/mm ³ . Në pacientët me përdorim rishtas të antikoagulesve oralë apo të heparinës, trajtimi me alteplazë IV mund të fillohet para se t'i kemi në dispozicion rezultatet e testeve të koagulimit, por ai duhet të ndërpritet nëse INR është >1.7 apo PT është e rritur jashtëzakonisht mbi standardet e laboratorit lokal.)
Heparinë me peshë molekulare të ulët (LMWH)	Alteplaza IV nuk duhet t'ju jepet pacientëve që kanë marrë dozë trajtues të LMWH brenda 24 orëve të fundit. †(Class III: I dëmshëm; LOEB-NR)‡
Inhibitorët e trombinës apo inhibitorët e faktorit Xa	Përdorimi i alteplazës IV tek pacientët që marrin inhibitorë direktë të trombinës apo inhibitorë direktë të faktorit Xa nuk është i përcaktuar, por mund të jetë i dëmshëm. †(ClassIII: I dëmshëm; LOEC-EO)‡§ Alteplaza IV nuk duhet t'u jepet pacientëve që marrin inhibitorë direktë të trombinës apo inhibitorë direktë të faktorit Xa përderisa testit si aPTT, INR, numri i trombociteve, koha e koagulimit ekarín*, koha e trombinës apo analizat përkatëse të aktivitetit të faktorit direkt Xa nuk janë normale apo nëse pacienti nuk ka marrë dozën e këtyre barnave brenda 48 orëve të fundit (marrë parasysh që funksioni metabolik i veshkave është normal). *enzim e derivuar nga helmi i gjarëri indian <i>Echis carinatus</i>, reagjent primar në kohën e koagulimit ekarín
Inhibitorët e receptorit glikoproteinik IIb/IIIa	Barnat antiagreguese që e inhibojnë receptorin glikoproteinik IIb/IIIa nuk duhet të jepen njëkohsisht me alteplazën IV, jashtë studimit klinik. †(ClassIII: I dëmshëm; LOEB-R)‡§
Endokarditi infektiv	Për pacientët me insult iskemik dhe simptoma që përputhen me endokarditin infektiv, alteplaza IV nuk duhet të jepet për shkak të rrezikut të shtuar për gjakderdhje intrakraniale. †(ClassIII: I dëmshëm; LOEC-LD)‡§

Diseksioni i harkut të aortës	Në rastet kur insult iskemik ndërlidhet me diseksionin e njohur apo të dyshuar të harkut të aortës, alteplaza IV është potencialisht e dëmshme dhe nuk duhet të jepet. †(ClassIII:I dëmshëm;LOEC-EO)‡§
Neoplazma intrakraniiale intraaksiale	Trajtimi me alteplazë IV për pacientët me insult iskemik që kanë neoplazmë intrakraniiale intraaksiale është potencialisht i dëmshëm. †(ClassIII:I dëmshëm; LOEC-EO)‡§
Rekomandime shtesë për trajtimin me alteplazë IV të pacientëve me insult iskemik akut (Klasa II)	
Dritarja terapeutike e zgjatur 3 deri në 4.5 orë	Për pacientët mbi 80 vjeç që paraqiten në dritaren terapeutike 3 deri 4.5 orë, alteplaza IV është e sigurt dhe mund të jetë efektive sikur tek pacientët më të rinj. (Class IIa; LOEB-NR)‡
Ashpërsia e sulimit në dritaren terapeutike 0-3 orë	Tek pacientet që prezantohen me insult iskemik me simptoma të lehta, që nuk shkaktojnë hendikep, trajtimi me alteplazë IV brenda 3 orëve mund të konsiderohet. Rreziku i trajtimit duhet të matet me dobitë eventuale; megjithatë, duhen studime të mëtejme për ta përcaktuar raportin rrezik-dobi. †(ClassIIb;LOEC-LD)‡
Ashpërsia e insultit në dritaren terapeutike 3-4.5 orë	Për pacientët me simptoma të lehta të insultit iskemik, që paraqiten në dritaren terapeutike 3-4.5 orë, alteplaza IV mund të jetë po aq efektive si në dritaren 0-3 orë dhe mund të jetë opsion i arsyeshëm i mjekimit. Rreziku i trajtimit duhet të matet me dobitë eventuale.(ClassIIb; LOEB-NR)‡
	Tek pacientët me insult iskemik të rëndë (NIHSS>25), dobia e alteplazës IV ndërmjet 3 dhe 4.5 orë prej fillimit të simptomave, është e paqartë. † (Class IIb; LOEC-LD)
Insultet iskemike gjatë procedurës	Alteplaza IV është e arsyeshme për trajtimin e insulteve iskemike që ndodhin si komplikim i procedurave angiografike kardiake apo cerebrale. †(Class IIa;LOEA)‡
Malinjiteti sistematik	Siguria dhe efikasiteti i alteplazës IV në pacientët me malinjitet aktual nuk janë përcaktuar qartë. †(ClassIIb;LOEC-LD)‡ Pacientët me malinjitet sistematik dhe pritshmëri të arsyeshme mbijetese (>6muaj) mund të përfitojnë nga alteplaza IV nëse nuk ekzistojnë kundërrindikacionet e tjera, siç janë anormalitetet e koagulimit, intervenim kirurgjik rishtas apo gjakderdhjet sistemike.
Shtatzënia	Dhënia e alteplazës IV në shtatzëni mund të konsiderohet kur dobia e pritit e trajtimit të insultit mesatar apo të rëndë e tejkalon rrezikun e pritit të gjakderdhjes nga mitra. †(Class IIb; LOEC-LD)‡
	Siguria dhe efikasiteti i alteplazës IV në periudhën e hershme të paslindjes (<14ditë pas lindjes)nuk janë përcaktuar qartë.† (Class IIb; LOEC-LD)‡
Problemet oftalmologjike	Është i arsyeshëm rekomandimi i përdorimit të alteplazës IV për pacientët me insult iskemik që kanë histori të retinopatisë hemorragjike diabetike apo të rrethanave të tjera hemorragjike oftalmologjike, por rreziku i shtuar potencial i humbjes së të pamurit duhet të peshohet karshi dobisë së pritit të zbutjes së pasojave neurologjike. †(Class Iia; LOEB-NR)‡
Drepanocitoza	Alteplaza IV mund të jetë e dobishme për të rriturit me insult iskemik që vuajn nga drepanocitoza. (Class Iia; LOEB-NR)‡
	Për pacientët që marrin varfarinë dhe kanë INR ≤1.7 dhe që paraqiten në dritaren terapeutike 3-4.5 orë, alteplaza IV duket të jetë e sigurt dhe mund të jetë e dobishme. † (Class IIb; LOEB-NR)‡
	Për pacientët me insult iskemik të mëhershëm dhe diabet që paraqiten në dritaren terapeutike 3-4.5 orë, alteplaza IV mund të jetë po aq efektive sa trajtimi në dritaren terapeutike 0-3 orë dhe mund të jetë opsion i arsyeshëm. †(ClassIIb;LOEB-NR)‡
Hendikepi paraekzistues	Hendikepi paraekzistues nuk duket se e shton rrezikun për gjakderdhje intrakraniiale pas alteplazës IV, por mund të shoqërohet me më pak përmirësim neurologjik dhe vdekshmëri më të lartë. Terapia trombolitike për pacientët me insult iskemik dhe hendikep paraekzistues (mRSscore≥2) mund të jetë e arsyeshme, por duhet të merren parasysh faktorët relevantë, siç janë cilësia e jetës, mbështetja sociale, vendbanimi, nevoja për kujdestar, preferencat e pacientëve dhe të familjarëve, si edhe qëllimet e kujdesit. (Class IIb; LOEB-NR)‡

	Pacientët me demencë paraekzistuese mund të kenë dobi nga alteplaza IV. Duhet të merren parasyshë karakteristikat individuale, siç janë pritja jetësore dhe niveli i funksionalitetit para insultit, janë të rëndësishme për të përcaktuar nëse alteplaza mund të ofrojë dobi sinjifikante. †(Class IIb; LOE B-NR)‡
Përmirësimi i hershëm	Trajtimi me alteplazë IV është i arsyeshëm për pacientët që paraqiten me insult iskemik mesatar apo të rëndë dhe demonstrojnë përmirësim të hershëm, por mbesin me simptoma mesatare dhe potencialisht hendikepuese në gjykimin e ekzaminuesit. †(Class Iia; LOE A)
Kriza e vetëdijes	Alteplaza IV është e arsyeshme te pacientët me insult iskemik, i cili fillon me krizë të vetëdijes, nëse ka dëshmi që deficitet neurologjike janë pasojë e insultit dhe nuk janë fenomen postiktal. †(ClassIIa; LOE C-LD)‡
Glikemia	Tek pacientët me insult iskemik akut, të cilët paraqiten me nivel të glikemisë <3 apo >22 mmol/L (<50 apo >400mg/dL), trajtimi me alteplazë IV mund të jetë i arsyeshëm pas normalizimit të vlerave të glikemisë. (ClassIIb; LOE C-LD)‡
Koagulopatia	Siguria dhe efikasiteti i alteplazës IV për pacientët me insult iskemik që kanë histori klinike për diatezë poteonciale të gjakderdhjes apo koagulopati janë të panjohura. Alteplaza IV mund të konsiderohet sipas rastit. †(Class IIb; LOE C-EO)‡
	Alteplaza IV mund të jetë e arsyeshme te pacientët që kanë histori të përdorimit të varfarinës dhe INR≤1.7 dhe/apo PT<15sekond. †(Class lib; LOE B-NR)‡a
Punksioni lumbal	Alteplaza IV mund të konsiderohet për pacientët me insult iskemik edhe në rastet kur i janë nënshtruar punksionit lumbal në 7 ditët paraprake. †(Class lib; LOE C-EO)‡
Punksioni arterial	Siguria dhe efikasiteti i dhënies së alteplazës IV për pacientët me insult iskemik të cilët kanë pasur punksion arterial në 7 ditët paraprake në një arterie të pakompresueshme mbetet e paqart. †(Class lib; LOE C-LD)‡
Trauma e madhe rishtas	Alteplaza IV mund të konsiderohet me kujdes në pacientët me insult iskemik që kanë pasur traumë koke brenda 14 ditëve të fundit, duke peshuar rrezikun e gjakderdhjes nga dëmtimet e traumës me ashpërsin dhe hendikepin potencial të insultit iskemik. (ClassIIb; LOE C-LD)‡
Kirurgjia e madhe rishtas	Përdorimi i alteplazës IV mund të konsiderohet në pacientët e zgjedhur me insult iskemik që i janë nënshtruar ndërhyrjes së madhe kirurgjike brenda 14 ditëve të fundit, duke peshuar rrezikun e gjakderdhjes nga vendi i ndërhyrjes me dobinë e pritur nga aplikimi i terapisë. †(Class lib; LOEC-LD)‡
Gjakderdhja gastrointestinale dhe gjenitourinare	Raportimet në literature tregojnë për rrezik të ulët të gjakderdhjes pas dhënies së alteplazës IV te pacientët me histori të gjakderdhjes gastrointestinale/gjenitourinare. †(Class IIb; LOE C-LD)‡ Shënim: Dhënia e alteplazës nuk rekomandohet brenda 21 ditësh pas gjakderdhjes gastrointestinale.
Menstruacioni	Te gratë që paraqiten me insult iskemik dhe janë me cikël menstrual, alteplaza IV mund të aplikohet, me kusht që ato nuk kanë histori të menorrhagjisë. Megjithatë, gratë duhet të paralajmërohen që alteplaza mund ta shtojë shkallën e gjakderdhjes menstruale. †(ClassIIa;LOEC-EO)
	Për shkak të përfitimeve potenciale nga alteplaza IV në raport me rrezikun e gjakderdhjes serioze, administrimi i saj mund të konsiderohet te pacientët me anamnezë pozitive për menorrhagi aktive apo rishtas, nëse pacientja nuk ka anemi klinikisht sinjifikante apo hipotension. (Class IIb; LOEC-LD)‡
	Kur ekziston anamneza pozitive për gjakderdhje aktive apo rishtas vagjinale me anemi sinjifikante klinike, konsultimi urgjent i gjinekologut është i indikuar para vendimit për dhënien e alteplazës IV. †(ClassIIa;LOEC-EO)‡
Diseksionet cervikale ekstrakraniale	Alteplaza IV te insulti iskemik që dihen apo dyshohen të jenë shoqëruar me diseksion arterial cervical ekstrakranial është e sigurt brenda 4.5 orësh dhe e rekomanduar. †(ClassIIa;LOEC-LD)‡

Diseksionet arteriale intrakraniale	Dobia dhe rreziku për hemorragji nga alteplaza IV te insulti iskemik që dihen apo dyshohen të jenë shoqëruar me diseksion arterial intrakranial janë të panjohura, dhe të paqarta. †(Class IIb; LOEC-LD)‡
Aneurizma intrakraniale e paruptuar	Dhënia e alteplazës IV është e arsyeshme dhe e rekomandueshme për pacientët me insult iskemik të cilët dihet se kanë aneurizëm të vogël apo mesatare (<10 mm), të pa ruptuar dhe të pa intervenuar. † (Class IIa; LOE C-LD)‡
	Dobia dhe rreziku i alteplazës IV për pacientët me insult iskemik që kanë aneurizëm të madhe të pa ruptuar dhe të pa intervenuar nuk janë të përcaktuara mirë. .† (Class IIb; LOE C-LD)‡
Keqformimet vaskulare intrakraniale	Dobia dhe rreziku i alteplazës IV për pacientët me insult iskemik të cilët dihet se kanë keqformim vaskular intrakranial të pa ruptuar dhe të pa intervenuar nuk janë të përcaktuara mirë. † (Class IIb; LOE C-LD)‡
	Për shkak të rrezikut të shtuar për gjakderdhje intrakraniale në këta pacientë, alteplaza IV mund të konsiderohet në pacientët me insult iskemik që shoqërohen me deficite të rënda neurologjike dhe me gjasa të larta të sëmundshmërisë dhe të vdekshmërisë, të cilat i tejkalojnë rreziqet e gjakderdhjes intrakraniale si pasojë e trombolizës. † (Class IIb; LOE C-LD)‡
Mikrogjakderdhjet cerebrale	Dhënia e alteplazës IV është e arsyeshme te pacientët që kanë pasur numër të ulët të mikrohemoragjive cerebrale (1-10) në rezonancën magnetike. (Class IIa; Level B-NR).
	Trajtimi me alteplazë IV mund të shoqërohet me rrezik të shtuar për gjakderdhje intrakraniale te pacientët me numër të madh të mikrohemoragjive cerebrale (>10) në rezonancën magnetike dhe dobitë e trajtimit janë të paqarta. Trajtimi mund të jetë i arsyeshëm nëse ekziston potenciali për dobi substanciale. (Class IIb; Level B-NR)II
Neoplazmat intrakraniale ekstraaksiale	Trajtimi me alteplazë IV rekomandohet për pacientët me insult iskemik që kanë neoplazmë intrakraniale ekstraaksiale. † (Class IIa; LOE C-EO)‡
Infarkti akut i miokardit	Për pacientët që paraqiten me insult iskemik dhe infarkt të miokardit njëkohësisht, është i arsyeshëm trajtimi me alteplazë IV në dozën e përshtatshme për iskemi cerebrale i përcjellë me angioplastinë koronare perkutane dhe stentim nëse është e indikuar. † (Class IIa; LOE C-EO)‡
Infarkti rishtas akut i miokardit	Për pacientë që paraqiten me insult iskemik dhe histori të infarktit akut të miokardit në 3 muajt e fundit, trajtimi i insultit me alteplazë IV është i arsyeshëm nëse infarkti përkatës i miokardit ka qenë non-STEMI. † (Class IIa; LOE C-LD)‡
	Për pacientë që paraqiten me insult iskemik dhe histori të infarktit akut të miokardit në 3 muajt e fundit, trajtimi i insultit me alteplazë IV është i arsyeshëm nëse infarkti përkatës i miokardit ka qenë STEMI dhe që e ka përfshirë miokardin e djathtë apo të poshtëm (inferior). † (Class IIa; LOE C-LD)‡
	Për pacientë që paraqiten me insult iskemik dhe histori të infarktit akut të miokardit në 3 muajt e fundit, trajtimi i insultit me alteplazë IV është i arsyeshëm nëse infarkti përkatës i miokardit ka qenë STEMI dhe që e ka përfshirë miokardin e majtë të përparmë (anterior). † (Class IIb; LOE C-LD)‡
Sëmundjet e tjera kardiake	Trajtimi me alteplazë IV mund të jetë i arsyeshëm për pacientët me insult iskemik të madh të trurit që do të lë potencialisht pasoja të rënda dhe me perikardit akut njëkohësisht; (Class IIb; LOE C-EO)‡; konsultimi urgjent me kardiologun është i rekomanduar.
	Dobia e trajtimt me alteplazë IV është e paqartë për pacientët me insult iskemik mesatar të trurit që do të lë potencialisht pasoja të lehta, të cilëtnjëkohësisht janë me perikardit akut. † (Class IIb; LOE C-EO)‡
	Trajtimi me alteplazë IV mund të jetë i arsyeshëm për pacientët me insult iskemik të madh të trurit që do të lë potencialisht pasoja të rënda dhe tromb të njëkohshëm në atriumin apo ventrikulin e majtë. † (Class IIb; LOE C-LD)‡

	Dobia e trajtimit me alteplazë IV është e paqartë për pacientët me insult iskemik mesatar të trurit që do të lë potencialisht pasoja të lehta dhe tromb të njëkohshëm në atriumin apo ventrikulin e majtë. † (Class IIb; LOE C-LD)‡
	Trajtimi me alteplazë IV mund të jetë i arsyeshëm për pacientët me insult iskemik të madh të trurit që do të lë potencialisht pasoja të rënda dhe miksomë të njëkohshme të zemrës. (Class IIb; LOE C-LD)‡
	Trajtimi me alteplazë IV mund të jetë i arsyeshëm për pacientët me insult iskemik të madh të trurit që do të lë potencialisht pasoja të rënda dhe fibroelastomë të njëkohshme papilare. (Class IIb; LOE C-LD)‡
Përdorimi i substancave të paligjshme	Mjekët duhet të jenë të vëmendshëm se përdorimi i barnave të paligjshme mund të kontribuojnë në insultin iskemik. Alteplaza IV është e arsyeshme në rastet e insultit iskemik të trurit të shoqëruara me përdorimin e substancave të paligjshme. †(ClassIIa;LOEC-LD)‡
Imituesit e insultit iskemik	Imituesit e insultit iskemik kanë rrezik të ulët në shkaktimin e hemorragjisë sipmtomatike pas trajtimit me alteplazë IV, andaj rekomandohet fillimi i alteplazës IV në vend të shtyrjes së kohës së fillimit të trajtimit për shkak të ekzaminimeve shtesë diagnostike. † (Class IIa; LOE B-NR)

Tablela 4. Trajtimi i insultit iskemik me alteplazë IV.

Dhënja me infuzion 0.9 mg/kg (doza maksimale 90 mg) përgjatë 60 minutave, me 10% të dozës që jepet fillimisht si bolus për 1 minutë.
Hospitalizoni pacientin në njësinë e kujdesit intensiv apo të në njësinë e insultit për monitorim.
Nëse pacienti zhvillon kokëdhembje të fortë, hipertension akut, nauze apo vjellje apo përkeqësim të statusit neurologjik, ndalini infuzionin (nëse është duke u dhënë alteplaza IV) dhe bëni TK-në urgjente të kokës.
Mateni shtypjen e gjakut dhe bëni vlerësimin neurologjik çdo 15 minuta gjatë dhe pas dhënies së alteplazës IV për 2 orë, më pas çdo 30 minuta për 6 orë, më pas çdo orë deri në 24 orë pas dhënies së terapisë.
Shtoni shpeshtësinë e matjes së shtypjes së gjakut nëse shtypja sistolike është >180mmHgose ajo diastolike >105mmHg; jepni barna antihipertensive për ta mbajtur shtypjen e gjakut nën këto vlera. (Tablea 5)
Shtyni vendosjen e sondës nazogastrike, kateterave urinarë apo kateterave për matjen e shtypjes intraarteriale nëse pacienti mund të menaxhohet sigurt pa to.
Bëni TK-në apo RM-së kontrolluese të trurit 24 orë pas fillimit të terapisë me alteplazë IV para fillimit të terapisë me antikoagulues apo antiagregues.

Tabela 5. Trajtimi i gjakderdhjes intrakraniale simptomatike, që paraqitet brenda 24 orëve, pas dhënies së alteplazës IV.

Klasa IIb, LOE C-EO
Ndalen infuzionin e alteplazës
Hemogrami, PT (INR), aPTT, fibrinogjeni dhe reaksioni i kryqëzuar (cross-match)
TK-ja e trurit urgjente pa kontrast
Krioprecipitati (përfshirë faktorin VIII): 10 njësi infuzion për 10-30 minuta (fillimi në orën e parë, piku në orën e 12); jepni dozë shtesë për nivel të fibrinogjenit <200mg/dL.
Acid traneksamik 1000 mg IV infuzion për 10 minuta apo acid aminokaproik 4-5 g për 1 orë, pasuar me 1 g IV nëse gjakderdhja është e kontrolluar (piku në 3 orë).
Konsultimi i hematologut dhe neurokirurgut
Terapia mbështetëse, përfshirë trajtimin e shtypjes së gjakut, temperaturës dhe glikemisë.

Tabela 6. Trajtimi i angioedemës orolinguale që ndërlidhet me dhënien e alteplazës IV për insult iskemik.

Klasa IIb, Niveli i Evidences (LOE) C-EO
Siguroni rrugët e frymëmarrjes
Intubimi endotrakeal mund të mos jetë i domosdoshëm nëse edema është e kufizuar në pjesën e përparme të gjuhës dhe buzës.
Edema që e përfshin laringun, qiellzën, dyshemenë e gojës apo orofaringun me përkeqësim të keq (brenda 30 minutave) paraqet rrezik të shtuar për nevojën e intubimit.
Intubimi fiberoptik në gjendje të zgjuar është optimal. Intubimi nazal-trakeal mund të jetë i nevojshëm, por paraqet rrezik për gjakderdhje pas alteplazës IV. Krikotiroidotomia rrallë duhet dhe është po ashtu problematike pas alteplazës IV.
Ndalen infuzionin me alteplazë IV, ndalen ACEi (angiotensin converting enzyme inhibitor)
Jepni metilprednizolon IV 125 mg
Jepni difenhidramin IV 50 mg
Jepni ranitidin IV 50 mg apo famotidin IV 20 mg
Nëse angioedema shtohet më tej, jepni epinefrin (0.1%) 0.3 ml nën lëkurë apo përmes inhaluesit 0.5 ml
Dhënja e icatibanit, një antagonist selektiv B ₂ i bradikininës, 3 ml (30mg), subkutan në zonën e barkut; dhënje e dozës shtesë prej 30mg mund të bëhet në intervale kohore prej 6 orësh, mos të tejkalohet numri total prej 3 administimeve brenda 24 orësh; po ashtu me sukses janë përdorur edhe derivati plasmatik C1 i inhibitor esterases (20IU/kg) tek angioedema hereditare dhe angioedeme e ndërlidhur me ACEI.
Kujdesi mbështetës

4.3.6 Terapia tjetër intravenoze trombolitike dhe sonotromboliza

Terapia tjetër intravenoze trombolitike dhe sonotromboliza	COR	LOE
1. Rezultatet e terapisë me agjent defibrinogjenes dhe agjent fibrinolitik tjerë përveç alteplazës dhe tenekteplazës (tenecteplase) janë të paprovuara; kështu që, administrimi i tyre nuk rekomandohet, përveç rasteve kur pacientët janë të rekrutuar në ndonjë studim të randomizuar.	III: Pa përfitim	B-R
Studimet e randomizuara placebo-kontrollë nuk kanë treguar për përfitim pas administrimit të streptokinazës IV brenda 6 orëve dhe desmoteplase brenda 3 dhe 9 orëve pas fillimit të insultit iskemik te pacientët me penumbër të madhe ose okluzion apo stenoze të shprehur të arterieve të mëdha intrakraniale.		
2. Tenekteplaza e administruar me rrugë IV si bolus 0.4 mg/kg nuk është treguar siperiore apo inferiore ndaj alteplazës, por mund të konsiderohet si alternativë e alteplazës te pacientët me deficit të lehtë neurologjik apo me okluzion të arterieve të vogla intrakraniale.	IIb	B-R
Tenekteplaza IV është krahasuar me alteplazën IV deri në 6 orë pas fillimit të simptomave dhe ka rezultuar të ketë siguri të ngjashme, por ende nuk është e qartë nëse ajo është efektive sa alteplaza apo më efektive se alteplaza. Në studimin më të madh ku janë krahasuar këto dy medikamente, me 1100 pacientë me insult iskemik të lehtë (median NIHSSs 4), tenekteplaza në dozën prej 0.4 mg/kg ka dështuar të tregojë superioritet ndaj alteplazës, mirëpo efikasiteti dhe siguria kanë qenë të ngjashme. Tenekteplaza administrohet si një dozë e vetme bolus IV krahasuar me alteplazën e cila administrohet si infuzion për një orë.		
3. Përdorimi i sonotrombolizës si terapi shtesë bashkë me trombolizën IV nuk rekomandohet.	III: Pa përfitim	B-R
Studimi NOR-SASS (Norwegian Sonothrombolysis in Acute Stroke Study), ku ishin përfshirë 183 pacient në mënyrë të randomizuar dhe 93 ishin trajtuar me alteplazë të kombinuar me sonotrombolizë dhe 90 pacientë vetëm me alteplazë. Përmirësimi neurologjik pas 24 orëve dhe 80 ditëve nuk kishte dallim sinjifikant ndërmjet grupeve, të njëjta ishin edhe komplikimet (hemoragjia simptomatike intracerebrale). Deri më tani, nuk ka ndonjë studim të rëndësishëm që mbështet përdorimin e sonotrombolizës përkrah trombolizës IV.		

4.3.7 Trajtimi me antiagregues

Trajtimi me antiagregues	COR	LOE
1. Dhënia e aspirinit është e rekomanduar te pacientët me insult iskemik, brenda 24 deri 48 orëve. Për ata që trajtohen me alteplaze intravenoze, dhënia e aspirinës shtyhet pas 24 orëve, por mund të merret në konsideratë edhe me herë te prezenca e ndonjë gjendje ku dhënia e aspirinës, edhe nëse nuk jipet altepleza, mund të jep përfitime ose ndërprerja e e saj dihet se mund të shkaktojë rrezik substancial për pacientin.	I	A
Siguria dhe përfitimi i trajtimit me aspirinë te pacientët me insult iskemik është vendosur nga dy hulumtime të mëdha klinike me dozat në mes 160 dhe 300mg. Kjo është konfirmuar edhe tani nga rishikimi i hulumtimeve, Cochrane, për aspirinë. Te rastet ku nuk është e sigurt marrja orale e aspirinit apo nuk mund të gëlltiten, dhënia rektale ose përmes sondës nasogastrike është e rekomanduar. Ekzistojnë të dhëna të limituara për shfrytëzimin e barërave tjera antiagreguese në trajtimin e iskemisë akute trunore. Dosido, tek pacientët që kontraindikohet aspirina, dhënia e barërave tjera antiagreguese mund të jetë e arsyeshme. Një analizë retrospektive konsekuative të pacientëve me iskemi trunore që janë pranuar në qendrën e Seulit, të Koresë Jugore, është gjetur se nuk e rritë rrezikun për hemorragji, edhe fillimi i mëhershëm të terapisë antitrombotike ose antikoagulante, (<24 orë) pas aplikimit të alteplazës intravenozë ose trajtimit endovaskular në krahasim me fillimin e terapisë pas >24 orëve. Megjithatë, ky studim mund të jetë subjekt i përzgjedhjes me paragjykim të pacientëve dhe kohë së fillimit të terapisë antitrombotike ose antikoagulante, andaj duhet të bëhet në nivel individual, duke balancuar përfitimin dhe rrezikun.		
Trajtimi me antiagregues	COR	LOE
1. Aspirina nuk rekomandohet si trajtim zëvendësues te pacientët me insult iskemik akut trunor, e që i plotësojnë kriteret për alteplazë intravenoze apo trombektomi mekanike.	III: Pa përfitim	B-R
2. Efektiviteti i trioifibanit dhe eptifibatides intravenose nuk është vendosur qartë. Nevojiten ende hulumtime klinike.	IIb	B-R

Hulumtimet prospektive, të randomizuar, të tipit të hapur (open-label) faza II për tirofiban dhe eptifibatide kanë sugjeruar sigurinë për trajtimin e pacientëve me insult iskemik akut trunor. Studimet një kahore (single-arm) për eptifibatide si terapi shtesë të alteplazës intravenoze mbështesin hulumtimet e kontrolluar të randomizuar që janë duke u zhvilluar për vendosjen e sigurisë dhe efikasitetit.		
3. Administrimi i antagonistëve tjerë të receptorit glikoprotein IIb/IIIa, ku përfshihet abciximabi, në trajtimin e insultiskemik akut trunor është potencialisht i dëmshëm dhe nuk duhet të jepet. Kërkohen hulumtime edhe më shumë për sigurinë dhe efikasitetin e këtyre medikamenteve për trajtimin e pacientëve me insultiskemikakuttrunor.	III: I dëmshëm	B-R
Rishikimi i fundit, Cochrane, për antagonistet e receptorit glikoprotein IIb/IIIa në trajtimin e insultit iskemik akut, ka gjetur se këto barna ndërlidhen me rritje të rrezikut për hemorragji intracerebrale, pa ndonjë përmirësim të matshëm të vdekshmërisë ose disabilitetit. Pjesa më e madhe e të dhënave të hulumtimit janë aplikuar për abciximab, i cili është studiuar në hulumtin AbESTT (AStudyofEffectivenessand SafetyofAbciximabinPatientsWithAcuteIschemicStroke). Hulumtimi në fazën III është ndërprerë për shkak të analizës jo të favorshme rrezik-përfitim.		
4. Tek pacientët që paraqiten me insult të lehtë iskemik, trajtimi për 21 ditë me terapi dyshe antiagreguese (aspirinë dhe klopitogrel) të filluar brenda 24 orësh, mund të jetë me përfitime për parandalimin e insultit iskemik sekondar të hershëm, për një periudhë kohorë prej 90 ditësh, që nga fillimi i simptomave.	IIa	B-R
Rishikimi i fundit Hulumtimi CHANCE ishte një hulumtim randomizuar, dyfishtë i verbër, me placebo-kontroll i kryer në Kinë për të studiuar efektin afat shkurtër të terapisë dyshe antiagreguese brenda 24 orëve, klopitogrel plus aspirinë për 21 ditë, përcjellur vetëm me klopitogrel deri 90 ditë, tek pacientët me insulte të vogla (NIHSS score<3) ose me rrezik të lartë për TIA (ABCD ² ≥4). Rezultati primar tek insulti i përsëritur brenda 90 ditëve (iskemike ose hemorragjike) e favorizon terapisë dyshe antiagreguese në krahasim me vetëm aspirinë (raporti i rrezikut-hazard ratio eHR, 0.68; 95%CI, 0.57-0.81; p<0.001). Raportimi i vazhduar për një vit i rezultateve, ka gjetur një efekt të qëndrueshëm, por HR-ja për parandalimin sekondar të insultit iskemik ka qenë sinjifikant i dobishëm vetëm në 90 ditët e para. Përgjithësimi e këtij intervenimi tek popullata jo-aziatike mbete të vendoset, po ashtu një hulumtim i madh multicentrik në fazën III është ka vazhdon në Shtetet e Bashkuara të Amerikës, Kanada, Europë dhe Australi.		
5. Tikagrelor (ticagrelor) nuk rekomadohet (në krahasim me aspirinën) në trajtimin e pacientëve me iskeimi akute të vogla.	III: Pa përfitim	B-R
Hulumtimi i fundit i kompletuar SOCRATES (Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes), ishte i randomizuar dhe dyfishtë-i verbër, placebo-kontrolluar i tikagrelor në krahasim me aspirinë, të filluar në 24 orët e para tek pacientët me iskeimi të vogël. (NHSS rezultati ≤5) ose TIA (ABCD ² ≤4). Me një rezultat kohor primar të përzier për iskeimin trunor, infarktin e miokardit ose vdekjen përgjatë 90 ditëve, ku tikagrelor nuk është treguar superior karshi aspirinës (HR, 0.89; 95% CI, 0.78-1.01; P=0.07). Megjithatë, për shkak se nuk ka ndonjë ndryshim sa i përket sigurisë në mes dy grupeve, tikagrelor mund të jetë një alternativë e sigurtë të pacientët me iskeimi trunor kur kontraindikohet aspirina.		

4.3.8 Antikoagulantët

Antikoagulantët	COR	LOE
1. Antikuagulimi urgjent nuk rekomandohet për trajtimin e pacientëve me iskeimi akute trunore, me qëllimin të parandalohet iskeimia e hershme e përsëritur, ndalohet përkeqësimit neurologjik ose të përmirësohen rezultatet pas iskemisë akute trunore.	III: Pa përfitim	A
Mbështetje shtesë për këtë rekomandim të pa ndryshuar nga Udhërrëfyesi i 2013 është siguruar nga 2 meta analiza të përditësuara, që konfirmojnë mungesën e përfitimit nga antikoagulimi urgjent. Një studim shtesë, i cili nuk është përfshirë në këto meta analiza, ka hulumtuar efikasitetin e LMWH në krahasim me aspirinën në parandalimin e përkeqësimit të hershëm neurologjik, hulumtim i randomizuar i kontrolluar, jo i verbër. Megjithatë ka pasur një ndryshim në sinjifikancën statistikore të përkeqësimit të hershëm neurologjik në 10 ditët pas pranimit, nuk ka pasur ndryshim në periudhën 6 mujore, mRS rezultati 0 deri 2 (LMWF, 64,2% në krahasim me aspirinën, 62,5%; P=0,33).		
2. Dobia e antikoagulimit urgjent tek pacientët me stenoze të rëndë të arteries korotide ipsilateral me insult iskemik trunor, nuk është sqaruar mirë.	IIb	B-NR
3. Siguria dhe dobia e antikoagulimit afat shkurtër për trombin intraluminal ekstrakranial jo okluziv në suaze të insultit iskemik akut, nuk është sqaruar mirë.	IIb	C-LD

Menaxhimi optimal medikamentoz i pacientëve me iskemi akute trunore dhe me dëshmi radiologjike të trombit intraluminal jo okluziv (p.sh: arteria karotide cervikale, arteriet vertebrobasilare), mbetet i pa qartë. Disa nga studimet observuese kanë sugjeruar sigurinë e heparinisë ose LMWH në afat shkurtër në këto kushte por kërkohen hulumtime të tjera për të vendosur sigurinë dhe efektivitetin e këtij trajtimi.		
4. Tani për tani, dobia e argatobanit, dagibatranit, ose inhibitorëve tjerë të trombinës për trajtimin e pacientëve me iskemi akute trunore nuk është sqaruar mirë. Kërkohen me tepër hulumtime klinike.	IIb	B-R
Disa studime observuese kanë demonstruar sigurinë dhe mundësinë e trajtimit të insultit akut iskemik me inhibitor të trombinës, si terapi e vetme po ashtu edhe shtesë e alteplazës. Terapija orale inhibitore e trombinës me dagibatran është studiuar në 53 pacientë me insult iskemik akut ose insulte të vogla (NIHSS rezultati ≤3) pa paraqitje të hemorragjisë intracerebrale brenda 30 ditëve. ²⁰¹ ARTTSS (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke)-i pari ka qenë studim i hapur, pilot sudim i sigurisë për argatroban infuzion plus alteplazë intravenoze në 65 pacient me okluzion trombotik komplet ose parcial, i diagnostikuar me Dopler ekstrakranial. ²⁰⁵ Në ARTSS-2 faza II e studimit, pacientët me insulte akute iskemike të trajtuar me alteplazë (N=90), janë randomizuar (me zgjedhje të rastësishme) për të marrë placebo ose argatroban (100- µg/kg bolus), të përcjellura me një (dozë e ulët) ose tri doza (dozë e lartë) µg/kg për minutë për 48 orë. Shkalla e hemorragjisë intracerebrale ka qenë e njëjtë me grupin e kontrollës, me dozë të ulët dhe me dozë të lartë: 3 prej 29 (10%), 4 prej 30 (13%), dhe 2 prej 31 (7%), respektivisht. 206		
5. Siguria dhe dobia e inhibitorëve të faktorit Xa për trajtimin e insultit iskemik akut nuk është sqaruar mirë. Kërkohen me tepër hulumtime klinike.	IIb	C-LD
Ka të dhëna të limituar për përdorimin e inhibitorëve të faktorit Xa (p.sh.: rivaroksabanit, apiksabanit, edoksabanit) për trajtim të pacientëve me insulte akute iskemike trunore. Disa studime prospektive observuese dhe hulumtime në fazat e hershme janë duke u kryer.(NCT02279940, NCT02042534, NCT02283294).		

4.3.9 Trombektomia Mekanike

Trombektomia Mekanike	COR	LOE
1. Pacientët e përshtatshëm për alteplazë IV duhet të trajtohen me alteplazë IV edhe nëse është duke u konsideruar trombektomia mekanike endovaskulare.	I	A
2. Te pacientët që janë duke u konsideruar për trajtim me trombektomi mekanike, nuk rekomandohet observimi pas alteplazës IV për të vlerësuar përgjigjen klinike.	III: Harm	B-R
Ne te dhenat e kombinuara nga pesë hulumtime klinike mundësia e përmirësimit të prognozës 90 dite pas intervenimit zvogëlohet me kalimin e kohës pas fillimit të simptomave, nëse intervenohet brenda 3 orëve OR është 2.79 (95% CI, 1.96–3.98), pas 6 orëve 1.98 (95% CI, 1.30–3.00) dhe pas 8 orëve 1.57 (95% CI, 0.86–2.88). Në mesin e 390 pacientëve të cilët ishte realizuar riperfuzioni me trombektomi endovaskulare, cdo një orë vonesë deri në fillimin e procedurës ishte shoqëruar me shkallë më të lartë të invaliditetit, pavarësim më të vogël funksionale (në aktivitetet e përditshme jetësore) por pa efekt në mortalitet. Për këtë arsyeje edhe pas realizimit të trombolizës nuk është e arsyeshme që të humbet kohë në observimin e pacientëve për reagim në trombolizë, por duhet shpejt të procedohet në realizimin e trombektomisë mekanike.		
3. Përdorimi i mjeteve tjera për realizimin e trombektomisë përveç stenteve tërheqëse mund të konsiderohet në rrethana të caktuara, por stent tërheqësit duhet gjithmonë të konsiderohen si zgjidhje e parë.	IIb	B-R
Hulumtimi ASTER (Contact Aspiration vs Stent Retriever for Successful Revascularization) ka krahasuar teknikën e aspirimit të trombit me trajtimin standard me stent tërheqës për realizimin e revaskularizimit të suksesshëm brenda 6 orëve pas fillimit të simptomave te pacientët me insult iskemik në qarkullimin e përparëm. Përqindja e pacientëve me rivaskularizim të suksesshëm në grupin e pacientëve të trajtuar me kontakt aspirator ishte 85.4%, ndërsa në grupin e pacientëve të trajtuar me stent tërheqës 83.1%, p=0.53. Dallimi në mes të dy procedurave ishte josingjifikat edhe përsa i përket përmirësimit të statusit neurologjik pas 90 ditëve, p=0.38.		
Trombektomia mekanike endovaskulare e okluzioneve tandem, (intra dhe ekstrakranial) gjatë kohës së trombektomisë akute mund të jetë e arsyeshme.	IIb	B-R
5. Gjatë trajtimit endovaskular duhet të përdoren teknika anestetike në baze të vlerësimit individual të faktorëve të riskut të pacienti. Për këtë çështje nevojiten hulumtime tjera klinike në të ardhmen.	IIa	B-R

Sedacioni është përdorur rishtazi në studimet e randomizuara pa të dhëna për impakt pozitiv apo negativ në prognozë. Në analizat post hoc të studimit MR CLEAN është treguar zvogëlim për 51% i efektit të trajtimit të rastet kur trajnimi është realizuar nën anestezion të përgjithshëm. Në studimin THRACE nuk ka pasur dallim sinjifikant ndërmjet sedacionit apo anestezionit të përgjithshëm për sa i përket efektit të rikanalizimit apo prognozës pas 90 ditëve. Poashtu, edhe dy studime tjera të randomizuara nuk kanë treguar superioritet të ndonjëres nga metodat. Kështu që në bazë të dhënave të deritanishme mund të përzgjidhet cilado nga këto dy metoda.		
6. Te pacientët te të cilët realizohet trombektomia, TA duhet të mahet <180/105 mmHg për 24 orë pas procedurës.	Ila	B-NR
7. Te pacientët te të cilët realizohet trombektomia mekanike me riperfuzion të suksesshëm, TA arterial duhet të mbahet <180/105mmHg.	Ilb	B-NR
Rekomandimet për kontrollimin e TA gjatw apo pas procedurave rivaskularizuese bazohen në hulumtimet e randomizuara që kanë realizuar trombektominw mekanike dhe të cilat kanë rekomanduar mbajtjen e TA ≤80/105mmHg në 24 orw e para pas procedurw. Për kontrollimin e tensionit wshtw përdorur kryesisht Labetaloli, në disa raste edhe beta bllokatorw tjerw sic wshtw metoprololi në dozë të vogla. Protokoli DAWN rekomandon mbajtjen e tensionit sistolik <140mmHg në 24 orw e para pas riperfuzionit me trombektomi mekanike.		
8. Pacientët duhet t'i nënshtrohen trombektomisë mekanike me stent tërheqës (stent retriever) nëse plotësojnë kriteret në vazhdim: (1) Vlerësimi mRS para insultit 0 deri 1; (2) shkaktari okluzion i arteries karode interne ose segmentit 1 i ACM-it (M1); (3) mosha ≥18 vjeçare; (4) vlerësimi NIHSS≥6 (5)SPECTS ≥6 dhe (6) trajtimi (punksion inguinal) mund të fillojë brenda 6 orëve prej fillimit të simptomave.	I	A
Rezultatet nga 6-të hulumtimet e fundit të randomizuara, për trombektomi mekanike duke përdorur pajisjen kryesisht stent tërheqës (MR CLEAN, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, ESCAPE, REVASCAT, THRACE) ka mbështetjen e Klasës I.		
9. Edhe pse përfitimet nuk janë të qarta, përdorimi i trombektomisë mekanike me stent tërheqës mund të jetë i arsyeshëm për pacientët e përzgjedhur me kujdes me insult iskemik akut, te të cilët trajtimi mund të fillojë brenda 6 orëve prej simptomave dhe si shkaktar kanë okluzionin e segmentit 2 (M2) ose segmentin3 (M3), pjesë të ACM-së.	Ilb	B-R
Të dhënat për pacient të grubullaura nga 5 hulumtime (HERMES, MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, and EXTEND-IA), që krahasuan efektin e trajtimit të trombektomisë mekanike në krahasim me kujdesin standard ka qenë i favorshëm për okluzionin e M2, por OR nuk ka qenë sinjifikante (1.28; 95% CI, 0.51–3.21). Bazuar në të dhënat e studimeve DEFUSE 2 dhe IMS III, te pacientët me okluzion të M2 riperfuzioni është ndërlidhur me rezultate shumë të mira funksionale (prognostike) (mRS score 0–1; OR, 2.2; 95% CI, 1.0–4.7).		
10. Edhe pse përfitimet nuk janë të qarta, përdorimi i trombektomisë mekanike me stent tërheqës mund të jetë i arsyeshëm për pacientët e përzgjedhur me kujdes me insult iskemik akut, te të cilët trajtimi mund të fillohet brenda 6 orëve prej fillimit të simptomave dhe si shkaktar kanë okluzionin të arteries cerebrale anteriore, arterieve vertebrale, arteries bazilare dhe arteries cerebrale posteriore.	Ilb	C-EO
11. Edhe pse përfitimet nuk janë të qarta, përdorimi i trombektomisë mekanike me stent tërheqës mund të jetë i arsyeshëm për pacientët e përzgjedhur me kujdes me insult iskemik akut, te të cilët trajtimi mund të fillohet (punksioni inguinal) brenda 6 orëve prej fillimit të simptomave dhe kanë vlerësim mRS >1, ASPECTS <6, ose vlerësim NIHSS <6 dhe janë shkaktar nga okluzioni i arteries karotis interna ose ACM-së proksimale (M1). Nevojiten të dhëna shtesë nga hulumtimet e randomizuara.	Ilb	B-R
12. Te pacientet e përzgjedhur me insult iskemik akut, me gjendje normale brenda 6 deri 16 orë, që kanë okluzionin i arterive të mëdha në qarkullim të përparëm dhe i përmbushin kriteret tjera të DAWN (Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo) ose DEFUSE 3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke), rekomandohet trombektomia mekanike.	I	A
13. Në pacientët e përzgjedhur me insult iskemik akut, me gjendje normale brenda 16 deri 24 orëve, që kanë okluzionin të arterive të mëdha në qarkullim të përparëm dhe i përmbushin kriteret tjera të DAWN (Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo), trombektomia mekanike është e arsyeshme.	Ila	B-R

Në hulumtimin DAWN për mospërputhjen klinko-imazherike (kombinim i vlerësimit NIHSS dhe të gjeturave në mes CTP ose DW-MRI) si kriter i pranueshëm për përzgjedhjen e pacientëve me okluzion të arterieve të mëdha anteriore të trajtuar me trombektomi mekanike në mes 6 deri 24 orë prej fillimit të simptomave ka rezultuar në përfitim për pacientët në 90 ditët në grupin e trajtuar. Hulumtimi DEFUSE 3 e ka përdorur mospërputhjen në perfuzionit-bërthamor tek okluzioni i arterieve të qarkullimit anteriore të trajtuar me trombektomi mekanike brenda 6 deri 16 prej fillimit të simptomave, ka treguar përfitim për pacientët brenda 90 ditëve në grupin e trajtuar. DAWN dhe DEFUSE 3 janë hulumtimet e vetme të randomizuara që tregojnë për përfitim nga trombektomia >6 orë prej momentin të fillimit të simptomave. Kështu, që përbushja e kriterëve të parapara nga këto hulumtime janë të domosdoshme për pacientët e përzgjedhur.		
14. Qëllimi teknik i procedurës së trombektomisë duhet jetë reperfuzioni i shkallës 2b/3 sipas modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI)*, që reflekton rezultatin angiografik për maksimalizimin e mundësisë për prognozë të mirë klinike.	I	A
Trombektomia mekanike ka për qëllim arritjen e riperfuzionit, dhe jo vetëm rikanalizimin. Hulumtimet e fundit e shfrytëzojnë prapën 2b/3 mTICI për riperfuzion adekuar, me një nivel të lartë të arritjes.. në HERMES, 402 prej 570 pacientëve (71%) janë riperfuzionuar me sukses në 2b/3 mTICI. Për perfitime shtesë në arritjen e 3 mTICI në vend të 2b nevojiten hulumtime shtesë. * Vlerësimit i trajtimit i modifikuar i iskemisë cerebrale [Modified treatment in cerebral ischemia (mTICI score)] . mTICI score është zhvilluar si rekomandim për të rritur shfrytësimin e terapisë endovaskulare për insulte ku kategorizmi mTICI 2a përfshinë me pak se gjysmën e territorit vaskular 2b mTICI më shumë se gjysmën e tij. <i>Klasifikimi:</i> Grada 0: pa perfuzion Grada 1: riperfuzion anterogra kalon fillimin e okluzionit, por i limituar në mbushjen e degëve distale me perfuzion të vogël apo të ngadalshëm distal. Grada 2: Grada 2a: riperfuzion anterograde më pak se gjysma e territorit iskemik të vaskularizuar nga arteria e okluduar (psh.: njëra ndarje e madhe e arteries cerebrale mediale (ACM-së) dhe territorit të saj) Grada 2b: riperfuzion anterograde më shumë se gjysma e territorit iskemik të vaskularizuar nga arteria e okluduar (psh.: në dy ndarjet e madhe e arteries cerebrale mediale (ACM-së) dhe territoret e saj). Grada 3: riperfuzion anterograde komplet të territorit iskemik të vaskularizuar nga arteria e okluduar, me mungesë të vizualizimit të okluzionit në të gjitha degët distale.		
15. Sikurse tek alteplaza IV, zvogëlimi i kohës prej fillimit të simptomave dhe reperfuzionit me terapi nedovaskulare ndërlihet me rezultat më të mirë klinik. Për të siguruar benefiti, reperfuzioni TICI gradës 2b/3 duhet të arrihet sa më shpejtë që të jetë i mundur brenda dritares terapeutike.	I	B-R
Në mesin e 390 pacientëve, ku është arritur një riperfuzion substancial me trombektomi endovaskulare, cdo orë vonesë në riperfuzion ka ndikuar në rezultate me pak të favoreshme si në invaliditet (cOR, 0.84; 95% CI, 0.76–0.93; ARD, -6.7%) po ashtu edhe në funksionimin e pavarur (OR, 0.81; 95% CI, 0.71–0.92; ARD, -5.2%; 95% CI, -8.3 to -2.1).		
16. Përdorimi i pajisjes stent tërheqës është preferencë e rekomanduar në Largimit Mekanik të Embolusit tek Iskemia Cerebrale (MERCi)	I	A

4.4 Trajtimi spitalor i insultit iskemik: Kujdesi mbështetës i përgjithshëm

4.4.1 Njësitë e insultit

Njësitë e insultit	COR	LOE
1. Rekomandohet që trajtimi i pacientëve me insult iskemik të realizohet në qendra të specializuara të insultit të cilat kanë të inkuorporuar edhe rehabilitimin	I	A
2. Rekomandohet përdorimi i protokoleve të standardizuar për insult me qëllim të përmirësimit të trajtimit të përgjithshëm.	I	B-NR

4.4.2 Oksigjenoterapia

Oksigjenoterapia	COR	LOE
1. Rekomandohet mbështetja e frymëmarrjes (rrugët e frymëmarrjes) dhe ventilimi i asistuar për trajtim të pacientëve me insult iskemik që kanë rënje të vetëdijes ose të ata që kanë disfunktion bulbar që kompromiton frymëmarrjen.	I	C-EO
2. Oksigjenoterapia duhet të aplikohet për të mbajtur saturimin me oksigjen >94%.	I	C-LD
3. Nuk rekomandohet oksigjenoterapia të pacientët me insult iskemik të cilët nuk janë hipoksik.	III: Pa përfitim	B-R
Mbështetje shtesë për këtë rekomandim të pandryshuar nga Udhërrëfyesi mbi insult iskemik 2013 ofrohet nga Studimi I randomizuar I kontrolluar të 8003 pjesëmarrës të randomizuar brenda 24h të hospitalizimit. Nuk u tregua asnjë rezultat I dobishëm në aspektin funksional pas 90 ditëve të administrimit të oksigjenit me kanulë nazale 2L/min (saturimi bazik i O ₂ >93%) ose 3L/min (saturimi bazik i O ₂ ≤93%) në mënyrë kontinuale për 72 orë ose natën për 3 netë.		

4.4.3 Tensioni arterial

Tensioni arterial	COR	LOE
1. Te pacientët me insult iskemik, trajtimi i hershëm i hipertensionit indikohet kur e kërkon prania e gjendjeve komorbide (p.sh. ngjarja akute koronare konkomitante, insuficienca (pamjaftueshmëria) akute e zemrës, disekcioni i aortës, hemoragjia intrakraniale pas trombolizes, preeclampsia/ eklampsia). Ulja e tensionit arterial (TA) fillimisht për 15% do të ishte e sigurtë.	I	C-EO
Pacientët me insult iskemik mund të kenë gjendje të rënda akute komorbide që kërkojnë reduktim emergjent të TA-së në mënyrë që të parandalohen komplikimet serioze. Megjithatë, është e rëndësishme të dihet se reduktimi tej mase i TA-së, ndonjëherë mund të përkeqësojë iskeminë trurorë. Trajtimi ideal në këto situata duhet të jetë individual, por, në përgjithësi, reduktimi fillestar i TA-së për 15% është cak i arsyeshëm.		
2. Te pacientët me TA ≥220/120mmHg që nuk janë trajtuar me alteplazë IV ose me trajtim endovaskular dhe që nuk kanë komorbiditete që kërkojnë trajtim akut antihipertensiv, dobia nga fillimin ose rifillim i trajtimit të hipertensionit brenda 48-72h është e pasigurtë.	IIb	C-EO

Pacientët me hipertension të rëndë (malinj) (zakonisht >220/120 mm Hg) ishin të përjashtuar (nuk u përfshinë) nga studimet klinike që vlerësuan reduktimin e TA pas insultit iskemik. Reduktimi i TA-së të këto raste gjithmonë është rekomanduar, por dobia nga këto trajtime, në mungesë të komorbiditeteve që do të përkeqësoheshin nga hipertensioni i rëndë (malinj) nuk është studiuar formalisht.		
3. Edhe pse nuk ka të dhëna të qëndrueshme për të na udhëhequr drejt zgjedhjes së barnave antihipertensive pas insult iskemik, barnat antihipertensive dhe dozat që janë në tabelën 5 janë zgjedhje arsyeshme.	Ila	C-EO
Nuk ka të dhëna që tregojnë se një strategji për ulje të TA ka përparësi (është më e mirë) ndaj tjetrës pas INSULT ISKEMIK. Medikamentet dhe dozat në tabelën 5 janë opsione të arsyeshme.		
4. Fillimi ose rifillimi i terapisë antihipertenzive gjatë hospitalizimit të pacientët me TA >140/90 mmHg, të cilët janë stabil në aspektin neurologjik, është i sigurtë dhe i arsyeshëm për të përmirësuar kontrollin afatgjatë të TA-së përveç nëse është e kontraindikuar.	Ila	B-R
Në dy studime, fillimi ose rifillimi i terapisë antihipertenzive, është treguar që shoqërohet me kontrollë të përmirësuar të TA pas lëshimit. Prandaj është e arsyeshme të fillohet apo rifillohet me terapi antihipertenzive gjatë hospitalizimit të pacientët që vazhdojnë të jenë hipertenziv por stabil në aspektin neurologjik. Studimet që e kanë vlerësuar këtë çështje përfshinë vetëm pacientë të diagnostikuar paraprakisht me hipertension ose përfshinë më së shumti pacientë me hipertension të mëparshëm. Megjithatë, për arsye që hipertensioni jo rrallëherë diagnostikohet (për herë të parë) gjatë hospitalizimit për insult iskemik, është e arsyeshme të aplikohet ky rekomandim edhe të pacientët pa hipertension pre ekzistues.		
5. Hipotensionin dhe hipovolemia duhet të korrigjohen në mënyrë që të mbahet niveli i perfuzionit sistematik i nevojshëm për funksionim të organeve.	I	C-EO
Nuk dihet niveli i TA-së që duhet të mbahet të pacientët me insult iskemik që të sigurohet rezultati më i mirë. Sipas disa studimeve observuese është treguar lidhmëri në mes të rezultateve më të këqija dhe TA-së të ulët, përderisa të të tjerat jo. Në asnjë studim nuk është adresuar trajtimi i TA-së të ulët të pacientët me insult iskemik. Në analizën sistematike të 12-të studimeve që i krahasuan koloidet me kristaloide, ndodhitë e vdekjes dhe varshmërisë ishin të ngjashme. Dobitë ose dëmet e rëndësishme klinike nuk mund të përjashtohen. Nuk ka të dhëna lidhur me vëllimin dhe kohëzgjatjen e trajtimit parenteral (me fluide). Në asnjë studim nuk u krahasuan tretjet e ndryshme izotonike.		

4.4.4 Temperatura trupore

Temperatura trupore	COR	LOE
1. Shkaqet e hipertermisë (temperature trupore >38°C) duhet të identifikohen dhe trajtohen. Barnat antipiretike duhet të përshkruhen të pacientët hipertermik me insult.	I	C-EO
Mbështetje shtesë për këtë rekomandim mbështetet në një studim të madh retrospektiv të zhvilluar në periudhën 2005-2013 të pacientët e hospitalizuar në Njësitë e Kujdesit Intenziv në Australi, Zelandë e Re, dhe Mbretërinë e Bashkuar. Te 9366 pacientë me insult iskemik vlera më e lartë e temperaturës trupore në 24h e para <37°C dhe >39°C ishte shoqëruar me rrezik të shtuar nga vdekjet brenda spitalore kur u krahasuan me normotermi.		
2. Dobia nga hipotermia e shkaktuar qëllimshëm (e qëllimshme) për trajtimin e pacientëve me insult nuk është krejtësisht (përfundimisht) e definuar. Hipotermia duhet të ofrohet vetëm në kontekst të studimeve klinike aktuale.	Ilb	B-R
Hipotermia është strategji premtuese neuroprotektive, por dobia të pacientët me insult iskemik nuk është vërtetuar. Shumë studime sygjerojnë se indukimi i hipotermisë shoqërohet me rrezik të shtuar për infeksione, përfshirë pneumoninë. Hipotermia terapeutike duhet të ndërmirret vetëm në kontekst të studimeve klinike.		

4.4.5 Glikemia

Glikemia	COR	LOE
1. Evidencat tregojnë se hiperglikemia perzistente brenda spitalore gjatë 24h epara pas insultit iskemik është e shoqëruar me prognozë më të keqe se normoglikemia, prandaj është e arsyeshme të trajtohet hiperglikemia dhe të arrihet niveli 7.8-10 mmol/l (140-180 mg/dL) i glikemisë dhe të monitorohet që të parandalohet hipoglikemia te pacientët me insultiskemikakut në tru.	Ila	C-LD
2. Hipoglikemia (glikemia <3mmol/L [<60 mg/dL]) duhet të trajtohet te pacientët me insult iskemik.	I	C-LD

4.4.6 Skriningu për disfagi

Skriningu për disfagi	COR	LOE
1. Skriningu për disfagi dihet të bëhet nga logopedi apo nga punëtorët tjerë shëndetësirë të trajnuar për këtë skrining.	Ila	C-LD
2. Vlerësimi instrumental është i arsyeshëm për pacientët që dyshohet për aspirim në mënyrë që të verifikohet prania/mungesa e aspirimit dhe të determinohen shkaktarët fiziologjik për disfagi dhe më pas të përcaktohet plani i trajtimit.	Ila	B-NR
3. Nuk është mirë e përcaktuar cili instrument të përdoret për vlerësim të gëlltitjes, përzgjedhja mund të bazohet në instrumentet që mund të sigurohen ose nëse për ndonjërin nga evaluimet ka kontraindikacione (p.sh. evaluimi fiberopik i gëlltitjes, video fluoroskopia apo evaluimi fiberoptik endoskopik).	Ilb	C-LD

4.4.7 Nutricioni

Nutricioni	COR	LOE
1. Dieta enterale duhet të filloi brenda shtatë ditëve të pranimit pas insultit akut.	I	B-R
2. Për pacientët me disfagi, është e arsyeshme të iniciohet përdorimi i tubës nazogastrike për ushqim në fazat e hershme pas insultit (duke filluar brenda 7 ditëve të para) dhe gastrostomia perkutane të aplikohet për pacientët me pamundësi persistente për gëlltitje të sigurt (>2 deri 3 javë pas insultit).	Ila	C-EO
Studimi FOODRCTs(FeedOrOrdinaryDiet;phasesI–III) I realizuar në 131 spitale në 18 vende, ka treguar se dieta suplementare është shoqëruar me zvogëlim absolut të vdekshmërisë për 0.7% dhe se ushqimi I hershëm me tubë (brenda 7 ditësh pas pranimit) është shoqëruar me zvogëlim absolut të vdekshmërisë për 5.8% dhe zvogëlim të riskut për prognozë të pafavorshme për 1.2%. Krahasuar me ushqimin me tubë nazogastrike, ushqimi me gastostomi perkutane është shoqëruar me rritje absolute të rrezikut për 1.0% si dhe rritje të rrezikut për prognozë të pafavorshme për 7.8%. Konkludimi i këtij studimi ishte se dieta enterale te pacientët me insult trunor duhet të filloi Brenda 7 ditësh pas hospitalizimit. Një studim tjetër ka treguar se prognozë gastostomia perkutane ka disa përparësi krahasuar me tubën nazogastrike duke përfshirë shkallën më të ulët të dështimit në trajtim si dhe shkallën më të ulët të gjakderdhjeve gastrointestinale. Në këtë studim nuk kishte të dhëna bindëse për të treguar nëse ka dallim në shkallën e vdekshmërisë ndërmjet dy metodave.		
3. Suplementet nutricionalë janë të nevojshme të konsiderohen për pacientët me malnutricion apo te ata në rrezik për malnutricion.	Ila	B-R
4. Zbatimi i protokollit për higjenën orale është i asyeshëm për zvogëlimin e rrezikut për pneumoni pas insultit iskemik,.	Ilb	B-NR

Hulumtime të limituara sugjerojnë se protokollet e higjienës intensive orale mund të zvogëlojnë rrezikun e pneumonisë aspirative. Tek pacientët me insulte akute, Sørensen et al, kanë treguar se intervenimi me skringing të standardizuar për disfagi dhe ushqim si dhe higjienë orale të standardizuar me klorheksidine, shpërlarës oral antibakterial, e ka zvogëluar pneumoninë (7% përkundër 28%), krahasuar me grupin “historik” të kontrollit, në të cilin grup pacientët janë kontrolluar në mënyrë jo sistematike për disfagi brenda 24 orëve dhe iu kanë nënshtruar higjienës orale jo sistematike dhe arbitrare pa klorheksidine.

Në këtë dizajnë eksperimental, efikasiteti i higjienës së standardizuar orale në pjesën e grupit intervenues nuk ka mundur të ndahet nga kontrolla e standardizuar e difagisë dhe dieta. Për më shumë, për shkak të natyrës historike të grupit të kontrollit, është e mundur që edhe ndryshimet tjera në kujdes që kanë mundur të ndodhin në mes të subjektit historik të grupit të kontrollit dhe grupit intervent, ndryshime të cilat kanë mundur të ndikojnë në rrezikun e zhvillimit të pneumonisë. Rishikimi i Cochrane, që ka përfshirë tri studime, ka gjetur se kujdesi oral dhe dekontaminimi me xhel në krahasim me kujdesin oral dhe placebo xhelin, ka zvogëluar incidencën e pneumonisë në grupin intervent. (P=0.03) ²³⁸. Wagner et al²³⁹ kanë kryer një studim kohort duke krahasuar shkallën e pneumonisë tek pacientët e hospitalizuar me insulte iskemik para edhe pas aplikimit të sistemit të kujdesit të higjienës orale. Incidenca e pa rregulluar e pneumonisë së fituar intraspitalore ka qenë më ulët në grupin me higjienë orale në krahasim me subjektin e kontrollit (14% përkundër 10.33%; P=0,022), me pjesën e pa rregulluar OR prej 0.68 (95%CI, 0.51-0.98; P=0.041).

4.4.8 Profilaksa për trombozën e thellë venoze

Profilaksa e trombozës së venave të thella	COR	LOE
1. Te pacientët e palëvizshëm me insult iskemik dhe që nuk kanë kundërrindikacione, përveç kujdesit rutinë (aspirina dhe hidratim) rekomandohet kompresioni pneumatik intermitent (KPI) për të zvogëluar rrezikun e trombozës së venave të thella (TVTh).	I	B-R
CLOTS 3 (Clots in Legs or stockings After Stroke) ishte një studim multicentrik me 2867 pacientë në 94 qendra në Mbretërinë e Bashkuar dhe hulumtoi efektin e përdorimit të KPI-së për profilaksë të trombozës së venave të thella tek pacientët e palëvizshëm me insult në tru. Në hulumtim ishin përfshirë pacientët branda 3 diteve pas insultit trunor, të cilët nuk mund të shkonin deri në tualet pa ndihmën e përcjellësit. TVTh ndodhi në 122 nga 1267 pacientët e trajtuar me KPI (9.6%) krahasuar me 174 nga 1245 pjesëmarrës pa KPI-në (14.0%), OR 0,65 (95% CI, 0,51–0,84; P = 0,001). Në mesin e pacientëve të trajtuar me KPI, pati një përmirësim statistikiqsh të rëndësishëm në mbijetesën 6 mujore (HR, 0.86; 95% CI, 0.73–0.99; P = 0.042) por nuk pati efekt në invaliditet. Dëmtimet e lëkurës ishin më të zakonshme në grupin KPI (3.1% përkundërt 1.4%; P = 0.002). Kundërrindikacionet për KPI-në përfshijnë ndryshimet në këmbë si: dermatiti, gangrena, edema e rëndë, staza venoze, sëmundjet e rënda vaskulare periferike, lidhja e venave pas operacionit, ose grafti, si dhe enjtja ekzistuese ose shenja të tjera për TVTh ekzistuese.		
2. Përfitimi nga doza profilaktike e heparinës subkutane (heparina jo e fraksionuar (UHF) ose heparina me peshë molekulare të vogël (LMWH)) të pacientët e palëvizshëm me insult iskemik nuk është vërtetuar mirë.	IIb	A
Në një meta-analiza të publikuar rishtazi përdorimi i antikoagulantëve profilaktikë nuk është shoqëruar me ndonjë efekt domethënës vdekshmërinë apo statusin funksional të pacientët me insult iskemik. Ka pasur efekt statistikiqsh sinjifikante në zvogëlimin rrezikut për emboli pulmonare simptomatike (OR, 0.69; 95% CI, 0.49–0.98) dhe në zvogëlimin e TVTh, shumica e të cilave ishin asimptomatike (OR, 0.21; 95% CI, 0,15–0,29). Por, kishte rritje statistikiqsh sinjifikate të hemoragjive simptomatike intrakraniale (OR, 1.68; 95% CI, 1.11–2.55) dhe ekstrakraniale (OR, 1.65; 95% CI, 1.0-2.75). Mund të ketë një nëngrup të pacientëve tek të cilët përfitimet e zvogëlimit të rrezikut të tromboembolizmit venoz janë mjaft të larta për të kompensuar rreziqet e rritura të gjakderdhjes intrakraniale dhe ekstrakraniale; megjithatë, ende nuk është identifikuar një nëngrup i tillë i pacientëve.		
3. Kur përdoret antikoagulimi profilaktik, nuk është e sigurtë nëse doza profilaktike me LMWH sjell më shumë përfitim krahasuar me dozë profilaktike të UHF.	IIb	B-R

Një meta-analizë që krahason LMWH ose heparinoidin me UFH për profilaksën e TVTh pas insultit trunor përfshiu një studim të madh (n =1762) dhe 6 studime më të vogla. Nuk pati efekte domethënëse në vdekshmëri ose paaftësi për LMWH/ heparinoide në krahasim me UFH. Përdorimi i LMWH/heparinoideve u shoqërua me një ulje statistikisht të rëndësishme në TVTh (OR, 0.55; 95% CI, 0.44-0.70), të cilat ishin kryesisht asimptomatike, me një rrezik të shtuar të hemorragjive të mëdha ekstrakraniale (OR, 3.79; 95% CI, 1.30-11.03).LMWH mund të administrohet një herë në ditë dhe kështu është më e përshtatshme për infermierët dhe për pacientët.Kostoja më e lartë dhe rreziku i rritur i gjakderdhjes tek pacientët e moshuar me dëmtim të veshkave janë disavantazhe të LMWH që duhet të merren në konsideratë.		
4. Çorapet elastike kompresive tek pacientët me insult iskemik nuk duhet të përdoren.	III: I dëmtshëm	B-R

4.5 Trajtimi spitalor i insultit iskemik. Mjekimi i komplikimeve akute

4.5.1 Edema Cerebellare dhe Cerebrale

Edema Cerebellare dhe Cerebrale	COR	LOE
1. Ventrikulostomia rekomandohet për trajtimin e hidrocefalusit obstruktiv pas një iskemie cerebellare.Kraniektomia dekompressive shoqëruese ose e mëvonshme mund të jetë ose mund të mos të jetë e nevojshme në bazë të faktorëve si: madhësia e iskemisë (infarkt), gjendja neurologjike, shkalla e kompresionit të trungut trunor dhe efektiviteti i trajtimit mjekësor.	I	C-LD
Ventrikulostomia është një trajtim efektiv mirë i njohur për menaxhimin e hidrocefalusit obstruktiv akut dhe shpesh është efektiv në izolimin dhe lehtësimin e simptomave, madje edhe te pacientët me insulte akute iskemike. Kështu që, te pacientët që zhvillojnë simptoma të hidrocefalusit obstruktiv nga një insult në crebellum, ventrikulostomia emergjente është një hap i parë i arsyeshëm në menaxhimin kirurgjik.Nëse stabilizimi cerebrospinal nga ventrikulostomia nuk arrin të përmirësojë funksionin neurologjik, duhet të realizohet kraniektomia dekompressive subokcipitale. Megjithatë ekziston rreziku i hernacionit nga lart në rastet kur realizohet vetëm ventrikulostomia, kjo mund të minimizohet me drenazhin pasuese të lëngut cerebrospinal ose dekompresionin pasues nëse infarkti cerebellar shkakton edemë sinjifikante ose efekt mase.		
2. Kraniektomia dekompressive subokcipitale me zgjerim dural duhet të kryhet te pacientët me infarkt cerebellar i cili shkakton përkeqësim neurologjik nga kompresioni i trungut të trurit pavarësisht terapisë maksimale medikamentoze.Kur vlerësohet i sigurt dhe indikohet, hidrocefalusi obstruktiv duhet të trajtohet njëkohësisht me ventrikulostomi.	I	B-NR
Të dhënat mbështesin kraniektominë cerebellare dekompressive për trajtimin e insultit akut iskemik cerebellar me efekt mase. Ky operacion indikohet si një ndërhyrje terapeutike në rastet e përkeqësimit neurologjik të shkaktuar nga edema cerebrale si rezultat i infarkt cerebellar që nuk mund të menaxhohet me terapi medikamentoze ose ventrikulostomi në kuadrin e hidrocefalusit obstruktiv.		
3. Kur merret parasysh kraniektomia subokcipitale dekompressive për infarkt cerebellar, mund të jetë e arsyeshme të informoni anëtarët e familjes që prognoza te pacienti me infarkt cerebellar mund të jetë mirë pas kraniektomisë subokcipitale.	IIb	C-LD
4. Pacientët me infarkte të mëdha territoriale supratentoriale janë në rrezik të lartë për të zhvilluar edemë trunore dhe rritje të presionit intrakranial.Diskutimi për opsionet e trajtimit dhe rezultatet e mundshme duhet të zhvillohet shpejt me pacientët (nëse është e mundur) dhe kujdestarët.Profesionistët mjekësorë dhe kujdestarët duhet të kenë në qendër të vëmendjes pacientin gjatë vendimmarrjes së përbashkët, veçanërisht gjatë formulimit të prognozës.	I	C-EO

Edema cerebrale mund të shkaktojë komplikime serioze, jetë kërcënuese, për pacientët me infarkt të madhsupratentorial. Edhe pse edema e lehtë mund të trajtohet në mënyrë medikamentoze, trajtimi kirurgjikal mund të jetë opsioni i vetëm efektiv për raste shumë të rënda; në raste të tilla, kirurgjia dekompressive e realizuar në kohën e duhur është dëshmuar se zvogëlon vdekshmërinë. Sidoqoftë, ka prova që tregojnë për persistencë të shpeshtë të morbiditetit dhe për këtë arsye duhet të konsiderohet shkalla e rëndë e dëmtimit neurologjik te këta pacientë para vendimit për trajtim.		
5. Pacientët me infarkte të mëdha janë në rrezik të lartë për edemë trunore të komplikuar. Rekomandohen masa për të zvogëluar rrezikun e edemës dhe monitorimi i afërt i pacientit për shenja të përkeqësimit neurologjik gjatë ditëve të para pas insultit. Duhet të merret në konsideratë transferimi i hershëm i pacientëve në rrezik për të zhvilluar edemë malinje të trurit në një institucion me eksperiencë neurokirurgjike.	I	C-LD
6. Te pacientët e moshës ≤60 vjeç me insulte unilaterale të ACM-it të cilët përkeqësohen neurologjikisht brenda 48 orëve përkundër terapisë medikamentoze, kraniektomia dekompressive me zgjerim dural është e arsyeshme sepse zvogëlon vdekshmërinë afër 50%, me 55% të të mbijetuarve kirurgjikalë që arrijnë paaftësi të moderuar (të aftëpër të ecuar) ose më mirë (rezultati SHRM 2 ose 3) dhe 18% arrijnë pavarësinë (rezultati SHRM 2) në 12 muaj.	Ila	A
Rezultatet e grumbulluara të SKR-së treguan një ulje të konsiderueshme të vdekshmërisë kur kraniektomia dekompressive u krye brenda 48 orëve pas infarktit malinj të ACM te pacientët <60 vjeç, me një ulje të rrezikut absolut të vdekshmërisë prej 50% (95% CI, 34-66) në 12 muaj. Këto rezultate ishin të pavarura nga dallimet në studimet klinike për sa i përket kriterëve të përfshirjes dhe të përjashtimit, përqindjes së territorit të ACM me infarkt si dhe nga koha e intervenimit kirurgjik. Në periudhën 12 mujore, në grupin e pacientëve tek të cilët është realizuar intervenimi kirurgjikal paaftësia e moderuar (aftësia për të ecuar) ose më mirë (rezultati SHRM 2 ose 3) u arrit në 43% të rasteve dhe mbijetesa në 55% krahasuar me 21% dhe 75% respektivisht te pacientët tek të cilët nuk ishte intervenuar kirurgjikisht. Pas 12 muajve, pavarësia (rezultati SHRM 2) u arrit në 14% të pacientëve nga grupi i përgjithshëm, të trajtuar me intervenim kirurgjik, krahasuar me 2% të grupit të përgjithshëm jokirurgjik.		
7. Tek pacientët e moshës >60 vjeçare me infarkte unilaterale të ACM-së të cilët përkeqësohen neurologjikisht brenda 48 orëve pavarësisht trajtimit medikamentoz, mund të konsiderohet kraniektomia dekompressive me zgjerim të durës sepse është treguar se zvogëlon vdekshmërinë afërsisht 50%, me 11% të të mbijetuarve kirurgjikë që arrijnë paaftësi të moderuar (të aftë që të ecin ë rezultat 3 i SHRM) por që asnjëri nuk pavarësohet (rezultati i SHRM ≤2) pas 12 muajve.	Ilb	B-R
Studimi DESTINY (Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery) II ka treguar se pacientët mbi moshën 60 vjeçare mund të kenë një ulje të vdekshmërisë prej ≈50% pas intervenimit kirurgjikal dekompresiv. Sidoqoftë, rezultatet funksionale te pacientët e moshuar duket se janë më të këqija se ato te pacientët <60 vjeçare. Pas 12 muajve nuk kishte dallim sinjifikat ndërmjet grupeve për sa i përket aftësisë së moderuar. Ndërsa pavarësia nuk u arrit në asnjërin nga grupet.		
8. Edhe pse nuk ka ndonjë indikacion optimal për të realizuar kraniektominë dekompressive, mund të jetë e arsyeshme që çrregullimi i nivelit të vetëdijes si pasojë e edemës së trurit të përdoret si kriter.	Ila	A
9. Është i arsyeshëm përdorimi i terapisë osmotike për pacientët me infarkt trunor gjendja klinike e të cilëve përkeqësohet si pasojë e edemës trunore.	Ila	C-LD
10. Hiperventilimi i moderuar për kohë të shkurtër (me cak PCO₂= 30-34 mm Hg) është një trajtim i arsyeshëm për pacientët me çrregullim akut dhe të rëndë neurologjik të shkakuar nga edema e trurit para se të vendoset për trajtimin definitiv.	Ila	C-EO
Hiperventilimi është një trajtim shumë efektiv për të përmirësuar me shpejtësi edemën e trurit, por mekanizmi funksional i kësaj metode, duke nxitur vazokonstrukcionin cerebral, mund të përkeqësojë iskemien nëse hipokapnia është e zgjatur ose është e thellë. Kështu, hiperventilimi duhet të induktohet me shpejtësi, por duhet të përdoret sa më shkurt që të jetë e mundur dhe të shmanget hipokapnia e tepërt (<30 mm Hg).		

11. Te pacientët me edemë iskemike cerebrale apo cerebellare nuk rekomandohet indukimi i hipotermisë apo trajtimi me barbiturate.	III: pa përfitim	B-R
Të dhënat për përdorimin e hipotermisë dhe barbiturateve për trajtimin e insultit iskemik akut vazhdojnë të jenë të kufizuara. Rishtazi, në një meta-analizë të gjashtë studimeve klinike ka treguar se indukimi i hipotermisë nuk ka ndikim në prognozën e pacientëve me insult sikemik. Rekomandohen kërkime të mëtutjeshme shkencore.		
12. Për shkak të mungesës së provave të efikasitetit dhe rrezikut të shtuar për komplikime infektive, kortikosteroidet (në doza konvencionale ose të mëdha) nuk duhet të administrohen për trajtimin e edemës cerebrale dhe rritjes së presionit intrakranial te pacientët me insult iskemik.	III: I dëmshëm	A

4.6 Prevenca sekondare tek pacientët me insult iskemik dhe TIA

Pacientët me insult iskemik apo TIA janë të rrezikuar për përsëritje të insultit po ashtu edhe për sëmundjet tjera kardiovaskulare. Kështu që, te këta pacientë rekomandohet zvogëlim përmes trajtimit strikt të faktorëve të rrezikut vaskular. Rekomandimet për prevencën sekondare të insultit të dhëna në këtë dokument janë të orientuara në faktorët më relevant të riskut për insulte sic janë: stili i jetës (ushqimi, aktiviteti fizik, pesha, konsumimi i duhanit dhe alkoolit), hipertensioni, dislipidemia, fibrilacioni atrial dhe stenoza e arterieve karotide.

4.6.1 Investigimet diagnostike tek pacientët me insult iskemik apo TIA

	COR	LOE
1. Pacientët të cilët dyshohen për insult iskemik të lehtë (jo-hendikepuese) apo TIA duhet t'ju nënshtrohen disa testeve fillestare që përfshijnë: imazherinë e trurit, imazherinë jo invazive vaskulare, EKG me 12 elektroda si dhe investigimet tjera laboratorike.	I	B-R
1a.Rekomandohet të bëhet Imazheria e trurit (CT-ja apo MRI-ja) dhe CTA-ja që përfshinë vaskularizimin extra- dhe intrakranial duke filluar nga harku i aortës deri në vertex, e cila mund të realizohet në kohën kur realizohet edhe CT e trurit.	I	B-R
1b. Dupleks ultratingulli i arterieve karotide dhe vertebrale apo MRA-ja janë si alternativa të pranueshme në vend të CTA-së. Përzgjedhja e metodave imazherike vaskulare jo invazive duhet të bwhet në vartësi nga qasja në metoda dhe karakteristikat e pacientit.	I	B-R
2. Analizat laboratorike të cilat duhet të realizohen te pacientët me insult apo TIA janë: hemogrami me formulë leukocitare, elektrolitët, testet e koagulimit (PTT, INR), testet e funksioneve të veshkave (kreatinina, urea, e-shkalla e filtrimit glomerular), glikemia, HbA1c, lipidogrami (kolesteroli total, LDL, VLDL, HDL, trigliceridet) dhe troponina.	I	C-LD
3. Për pacientët te të cilët dyshohet se insulti iskemik apo TIA është me etiologji embolike kardiake duhet të realizohet EEG monitorimi për >24 orë për detektimin e fibrilacionit atrial paroksizmal dhe ekokardiografia. Te pacientët me insult embolik me natyrë të panjohur, në rast se fibrilacioni atrial nuk detektohet gjatë monitorimit afatshkurtër, rekomandohet të bëhet EKG monitorimi me kohëzgjatje së paku 2 javë.	I	A

4.6.2 Hipertensioni

Procesi i përmirësimit të cilësisë së sistemit për kujdesin e pacientëve me insult	COR	LOE
1. Pacientët me sulm trunor apo TIA të cilët paraprakisht kanë pasur hipertension të patrajtuar, rekomandohet që trajtimi me antihipertensiv të fillohet pas ditëve të para të sulmit nëse tensioni arterial sistolik është ≥ 140 mmHg dhe apo tensioni diastolik është ≥ 90 mmHg. Trajtimi nuk ka përfitim klinik në rastet kur tensioni sistolik < 140 mmHg, apo diastolik < 90 mmHg.	Ila	B-R
2. Rikthimi i terapisë antihipertensive për pacientët me sulm iskemik trunor apo TIA rekomandohet të bëhet pas ditëve të para pas sulmit.	Ila	B-NR
3. Për pacientët me sulm iskemik lakunar mund të jetë e arsyeshme që tensioni arterial sistolik të mbahet < 130 mmHg.	Ila	B-NR

4.6.3 Dislipidemia

Procesi i përmirësimit të cilësisë së sistemit për kujdesin e pacientëve me insult	COR	LOE
1. Terapia me statina me doza të mëdha rekomandohet për të zvogëluar rrezikun për insult iskemik dhe sëmundje tjera kardiovaskulare te pacientet të cilët insult iskemik apo TIA dyshohet të jetë me origjinë aterosklerotike dhe të cilët kanë LDL kolesterolin > 5.55 mmol/L (> 100 mg/dL), me apo pa evidencë për sëmundje kardiovaskulare aterosklerotike tjera.	Ila	B-NR
2. Terapia intensive me statina rekomandohet për zvogëlimin e rrezikut për sulm trunor apo sëmundje tjera kardiovaskulare te pacientët te të cilët sulmi trunor apo TIA dyshohet të jetë me etiologji aterosklerotike, me nivle të kolesterolit < 5.55 mmol/L (< 100 mg/dL), dhe pa evidencë për sëmundje kardiovaskulare aterosklerotike tjera.	Ila	B-NR
3. Pacientët me insult iskemik ose TIA si dhe me komorbiditetet tjera sëmundje kardiovaskulare aterosklerotike duhet të trajtohen sipas rekomandimeve të udhërrëfyesit të përpiluar nga ACC/AHA në vitin 2013, i cili përfshinë modifikimin e stilit të jetës, rekomandimet ushqimore dhe trajtimin me barna.	I	A

4.6.4 Çrregullimet e nivelit të glukozës

Çrregullimet e nivelit të glukozës	COR	LOE
1. Pas sulmit iskemik trunor apo TIA-së, të gjithë pacientët duhet të hulumtohen për sëmundjen e diabetit mellit duke testuar glikeminë esëll, HbA1c dhe testin e tolerancës orale të glukozës (75 g). Përzgjedhja e testit të duhur dhe kohës së testimit duhet të bëhet me gjykim klinik dhe duhet pasur parasysh se niveli i glukozës mundet të çrregullohet përkohësisht për shkak të sëmundjes akute. Në përgjithësi, HbA1c mund të konsiderohet si test më i saktë sesa testet tjera të skriningut.	Ila	B-NR
2. Vlerat e glikemisë që synohen të arrihen duhet të jenë të individualizuara, mirëpo, për zvogëlimin e komplikimeve mikrovaskulare rekomandohet që HbA1c të mbahet $\leq 7\%$ te pacientët me diabet tip I apo tip II.	I	A
3. Për t'i mbajtur vlerat e HbA1c-së $< 7\%$ shumica e pacientëve duhet të tentojnë të mbajnë glikeminë esëll ndërmjet vlerave 4 dhe 7 mmol/L.	Ila	B-NR
4. Vlerat e glikemisë 2 orë pas ushqimit duhet të mbahen në kufirin 5-10 mmol/L. Nëse niveli i dëshiruar i HbA1c nuk mund të mbahet atëherë rekomandohet që glikemia 2 orë pas ushqimit të mbahet në vlerat 5-8 mmol/L.	Ila	B-NR

4.6.5 Obeziteti

Obeziteti	COR	LOE
1. Të gjithë pacientët me insult iskemik apo TIA duhet të testohen për obezitet duke matur indeksin masës trupore (BMI).	Ila	C-EO

4.6.6 Aktiviteti fizik

Aktiviteti fizik	COR	LOE
1. Këshillimi dhe edukimi i pacientëve me insult iskemik apo TIA për pjesëmarrje në ushtrime dinamike të intensitetit të moderuar (ecje e shpejtë, vrapim apo not) 3-7 dite në janë, së paku 150 min në javë në epizode prej 10 minuta e më shumë. Rekomandohet përfshirja në program të rregullt të ushtrimeve, në fazën fillestare rekomandohet që ushtrimet të mbikqyren nga profesionisti shëndetësor (fizioterapeuti).	Ila	C-EO

4.6.7 Nutricioni

Nutricioni	COR	LOE
1. Është e arsyeshme që pacientëve me sulm trunor apo TIA t'u rekomandohet zvogëlimi i konsumimit ditor të kripës në <2.4g. Te ata me hipertension arterial rekomandohet që konsumimi ditor i kripës të jetë <1.5g.	Ila	C-EO
2. Është e rëndësishme që pacientëve t'u rekomandohet dietë Mediterane në vend të dietës me më pak yndyrë. Lloji i dietës Mediterane konsiston në konsumimin e pemëve, perimeve, drithërave (të papërpunuara), peshkut, vajit të ullirit dhe agrumeve. Te kjo dietë konsumimi i sheqernave dhe mishit të kuq është i limituar.	Ila	C-EO

4.6.8 Konsumimi i duhanit

Konsumimi i duhanit	COR	LOE
1. Te pacientët me insult iskemik apo TIA, konsumimi i duhanit duhet të evidentohet dhe të dokumentohet në të gjitha nivelet e kujdesit shëndetësor.	I	A
2. Pacientin duhet të këshillohet me bindje të plotë për rëndësinë e ndërprerjes së konsumimit të duhanit, po ashtu ndërprerja e duhanit rekomandohet edhe për të afërmit e pacientit që jetojnë me të.	Ila	B-NR
3. Kombinimi i terapisë me barna apo terapisë bihaviorale duhet të konsiderohen në programet e intervenimit për ndërprerjen e duhanit	I	A
4. Tri klasat e agjentëve farmakologjik që duhet të konsiderohen si terapi e rendit të parë për ndërprerjen e duhanit janë: zëvendësuesit e nikotinës, vareniclina dhe bupropioni.	I	A
5. Familjarët dhe të afërmit e pacientit duhet të këshillohen për efektet e dëmshme që ka ekspozimi në ambientit ku konsumohet duhani.	Ila	B-NR

4.6.9 Apnea e gjumit

Apnea e gjumit	COR	LOE
1. Studimi i gjumit mund të konsiderohet te pacientë me insult iskemik apo TIA të cilët dyshohen për sindrom të apnesë së gjumit (sleep apnea syndrome), sepse trajtimi i këtij problemi ka efekt sinjifikant në prognozën e pacientëve.	Ila	B-NR
2. Pacientin duhet të këshillohet me bindje të plotë për rëndësinë e ndërprerjes së konsumimit të duhanit, po ashtu ndërprerja e duhanit rekomandohet edhe për të afërmit e pacientit që jetojnë me të.	Ila	B-NR
3. Trajtimi me CPAP duhet t'ju ofrohet të gjithë pacientëve me apne të gjumit.	IIb	B-NR

4.7 Kontraceptivët oral dhe terapia zëvendësuese hormonale

Kontraceptivët oral dhe terapia zëvendësuese hormonale	COR	LOE
1. Kontraceptivët me përmbajtje të estrogenit apo terapia zëvendësuese hormonale duhet të ndërpritet te pacientët me insult iskemik apo TIA.[C]	Ila	C

4.8 Terapia antiagreguese

Terapia antiagreguese	COR	LOE
1. Të gjithë pacientëve me insult iskemik apo TIA duhet t'ju përshkruhet terapi me antuagregues për të prevenuar përsëritjen e insultit, përveç rasteve kur është e indikuar terapia me antikoagulant [A].	I	A
2. Aspirina në dozën 80-325mg në ditë, kombinimi i acidit aspirines me dipyridamol (25/200 mg, dy herë në ditë) apo klopidoqrel (clopidogrel) në dozën 75mg në ditë janë opsione që mund të konsiderohen.	I	A
3. Përdorimi afatshkurtër i aspirinës në kombinim me klopidoqrel (për 21 ditët e para pas insultit) nuk ka treguar rrezikshmëri për gjakderdhje dhe mund të ketë rol protektor te pacientët me insult iskemik të lehtë apo TIA.	Ila	B-NR
4. Përdorimi afatgjatë i terapisë së kombinuar antiagreguese me aspirin dhe klopidoqrel nuk rekomandohet, përveç rasteve kur pacienti ka indikacion për të (p.sh. pas stentimit të arterieve koronare).	I	A

4.9 Fibrilacioni atrial

Fibrilacioni atrial	COR	LOE
1. Pacientët me insult iskemik apo TIA dhe fibrilacion atrial pa probleme valvulare duhet të trajtohen me terapi antikoagulante.	I	A
2. Për pacientët me fibrilacion atrial pa probleme valvulare antikoagulantët direkt jo-vitamin K siç janë: apixabani, dabigatrani, endoxabani apo rivaroxabani duhet të përshkruhen me preferencë para warfatinës.	I	A
3. Fillimi i terapisë antikoagulante pas insultit iskemik nuk është definuar mirë dhe duhet të bëhet pas vlerësimit individual të rrezikut dhe përfitimit duke pasur në konsideratë madhësinë e infarkt, moshën, komorbiditetet dhe rrezikun e vlerësuar për përsëritje të insultit.	Ila	C-EO

4. Në bazë të rekomandimit të ekspertëve, fillimi i terapisë me antikoagulantët direkt jo-vitamin K duhet të bëhet në këtë mënyrë: një ditë pas eventit të pacientët me TIA, tri ditë pas insultit iskemik të lehtë, 6 ditë pas insult iskemik mesatar dhe 12-14 pas insultit iskemik të rëndë.	Ila	C-EO
5. Te pacientët me insult iskemik akut dhe fibrilacion atrial nuk rekomandohet terapia ndërlidhëse me heparinë.	Ila	C-EO
6. Rekomandohet dhënia e terapisë ndërlidhëse me antiagregues para antikoaglimit të pacientët me insulte iskemike apo TIA.	Ila	C-EO
7.Për pacientët që veçse janë duke u trajtuar me warfarin dhe kanë kontrollë të mirë të INR-së (2.0-3.0 me TTR >70%) rekomandohet vazhdimi i trajtimit me warfarin.	Ila	B-NR
8. Te pacientët me valvulë mekanike të zemrës, për preventimin e insultit, rekomandohet trajtimi me warfarin dhe monitorim të kujdesshëm të INR-së; antikoagulantët jo-vitamin K kontraindikohen.	Ila	B-NR
9. Te pacientët me fibrilacion atrial që trajtohen me warfarin rekomandohet përcjellja e vazhdueshme e INR-së sepse efikasiteti i terapisë varet nga mbajtja e sajë në nivelin terapeutik (INR=2-3), nëse përshkruhet te pacientët me valvula mekanike INR duhet të mbahet në vlerat 2.5-3.5.	I	A
10. Pacientët që janë duke u trajtuar me apixaban, dabigatran, endoxaban apo rivaroxaban, niveli i klirensit të kreatininës duhet të monitorohet së paku një herë në vit si dhe në rastet kur ka ndryshim të gjendjes së pacientit. Te pacientët me probleme renale niveli i klirensit të kreatininës duhet të monitorohet cdo 6 muaj apo edhe më shpesh.	Ila	C-EO
11. Kombinimi i terapisë antiagreguese dhe antikoagulate nuk rekomandohet në mënyrë rutinore te pacientët me fibrilacion atrial për shkak të rrezikut për gjakderdhje, përveç rasteve kur ka indikacion specifik për ndonjë problem tjetër.	III	B-NR

4.10 Sëmundja e arterieve ekstrakraniale dhe intrakraniale

Sëmundja e arterieve ekstrakraniale dhe intrakraniale	COR	LOE
1. Për të gjithë pacientët me insult iskemik apo TIA brenda 6 muajve të fundit, të cilët kanë shkallë të lartë stenoze të arteries karotide ipsilaterale (70-99%) të dokumentuar me metoda jo-invazive, rekomandohet endarterektomia nëse rreziku për morbiditet apo mortalitet perioperativ është <6%.	I	A
2. Te të gjithë pacientët me insult iskemik apo TIA mbrenda 6 muajve të fundit të cilët kanë stenoze të moderuar të arteries karotide ipsilaterale (50-69%) të dokumentuar me metoda invazive, apo metoda precize jo-invazive (MRA apo CTA) endarterektomia mund të rekomandohet në bazë të faktorëve specifik të pacientëve siç është mosha, gjinia, komorbiditetet, nëse rreziku për morbiditet apo mortalitet perioperativ është <6%.	I	A
3. Në rastet kur shkalla e stenozës është <50%, endarterektomia apo stentimi i arteries karotide nuk rekomandohet.	I	A
4.Në rastet kur revaskularizimi indikohet te pacientët me insult iskemik të lehtë apo TIA, është e arsyeshme që procedura intervenuese të realizohet brenda ditëve të para më së largu brenda 2 javëve të para pas eventit nëse nuk ka ndonjë kontraindikacion për intervenim.	I	A
5. Stentimi i arteries karotide (carotid artery stenting-CAS) indikohet si alternative e endarterektomisë për pacientët simptomatik me risk mesatar/të lartë për komplikime të shoqëruara me intervenimin endovaskular, në rastet kur stenoza e arteries karotide interne është >70% e përcaktuar me metoda	Ila	B-NR

joinvazive, apo >50% e përcaktuar me metoda invazive imazherike, nëse rreziku për morbiditet apo mortalitet periprocedural është <6%.		
6. Në përzgjedhjen ndërmjet endarterektomisë apo stentimit duhet të merret parasyshë mosha e pacientit, te ata mbi 70 vjec endarterektomia ka përparësi. Për pacientët më të ri stentimi është ekuivalent me endarterektominë përse i përket rrezikut për komplikime periprocedurale (p.sh. insult iskemik, infarkt të miokardit, vdekje), poashtu edhe përse i përket rrezikut afatgjatë për insult iskemik.	IIa	B-NR
7. Te pacientët me stenoza të rëndë simptomatike të arteries karotide (>70%) tek të cilët gjendja mjekësore apo anatomike prezente rrisin rrezikun për komplikime pas intervenimit kirurgjik, apo kur ekzistojnë rrethana tjera siç është stenoza e induktuar nga radiacioni apo restenoza pas endarterektomisë, rekomandohet stentimi.	IIb	C-EO
8. Te pacientët me insult iskemik rekurrent të shkaktuar nga stenoza apo okluzioni i segmentit distal të arteries karotide (kirurgjikisht i pa-arritshëm) apo okluzioni midcervikal i arteries karotide edhe përkundër trajtimit intenziv midikamentoz, mund të shqyrtohet mundësia e realizimit të bypass-it EC/IC.	IIb	C-EO
9. Terapia preventive (antitrombotike, antilipemike, antihipertensive) dhe përmirësimi i stilit të jetës rekomandohet për të gjithë pacientët me insult iskemik të shkaktuar nga stenoza e arterieve vertebrale.	IIb	C-EO
10. Te pacientët me stenoza të arteries vertebrale, tek të cilët insulti iskemik përsëritet përkundër terapisë optimale me barna mund të konsiderohet stentimi endovaskular i arteries vertebrale apo procedurat me kirurgji të hapur (endarterektomia apo transpozicionimi).	IIb	C-EO
11. Te pacientët me insult iskemik apo TIA të shkaktuar nga stenoza 50-99% e arterieve të mëdha intrakraniale rekomandohet trajtimi me aspirin, mbajtja e tensionit sistolik arterial <140mmHg si dhe terapia me doza të larta të statinave (Class I; level of evidence B).	I	B-NR
12. Te pacientët me insult iskemik apo TIA të ndodhur rishtaz (brenda 30 ditëve) të shkaktuar nga stenoza 70-99% e arterieve të mëdha intrakraniale trajtimi me dy antiagregues (aspirin dhe clopidogrel) për 90 ditë mund të jetë i arsyeshëm.	IIb	B-NR
13. Te pacientët me stenoza 70-90% të arterieve të mëdha intrakraniale, tek të cilët sulmi trunor apo TIA përsëritet edhe përkundër kontrollimit të mirë të tensionit arterial (tensioni arterial sistolik <140mmHg), trajtimin paraprak me aspirin, klopidogrel dhe doza të larta të statinave efekti i trajtimit me angioplasti apo me stentim nuk është i njohur, mirëpo mund të konsiderohet si investigim.	IIb	C-EO
14. Te pacientët me sulm trunor apo TIA të shkaktuar nga stenoza 50-99% e arterieve të mëdha intrakraniale bypass-i EC/IC nuk rekomandohet.	III	C-EO

4.11 Patent foramen ovale (PFO)

Patent foramen ovale (PFO)	COR	LOE
1. Pacientëve me insult iskemik apo TIA të ndodhur rishtazi, si pasojë e PFO, duhet t'u bëhet një ekspertizë e detajuar neurologjike dhe kardiovaskulare.	IIa	C-EO
2. Për pacientët me insult iskemik apo TIA të ndodhur rishtazi, si pasojë e PFO, vendimi për mbylljen e PFO-së duhet të merret nëse plotësohen të tria këto kritere: a. Mosha 18-60 vjeç; b. Diagnoza e insultit të jetë e konfirmuar me imazheri, si insult iskemik apo TIA embolike, jo lakunare, meimazheri pozitive apo simptoma kortikale;	IIb	C-EO

c. Pacienti është ekzaminuar nga neurologu dhe të përjashtohen të gjitha etiologjitë tjera për insult.		
3.Për pacientët të cilët kanë nevojë për trajtim afatgjatë me antikoagulant, vendimi për mbylljen e PFO është i pa qartë, dhe vendimi duhet të merret bazuar në karakteristikat individuale të pacientit dhe duke konsideruar profilin risk-benefit.	IIb	C-EO
4. Për pacientët me insult iskemik apo TIA të ndodhur rishtazi, si pasojë e PFO, nëse pacienti është më i ri se 60 vjeç dhe për ndonjë arsye nuk bëhet mbyllja e PFO-së, rekomandohet trajtimi afatgjatë me antiagregues apo antikoagulant.	IIb	C-EO
5. Nuk ka të dhëna të mjaftueshme që krahasojnë efektivitetin e mbylljes së PFO-së përkundër terapisë me antikoagulant.	IIb	C-EO

5. Kriteret e auditueshme për zbatim

- Numri i pacientëve me insult që trajtohen me trombolizë.
- Numri i pacientëve me insult që trajtohen me trombektomi.
- Shkalla e vdekshmërisë te pacientët me insult.
- Shkalla e invaliditetit te pacientët me insult.
- Frekuenca e përsëritjes së insultit iskemik.

6. Referencat

1. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, Tatlisumak T, Paciaroni M, Caso V, Diener HC, Lees KR; VISTA Collaborators. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *Eur J Neurol*. 2015;22:1048–1055. doi: 10.1111/ene.12577.
2. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53:126–131.
3. Adams HP Jr, Effron MB, Torner J, Dávalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W; for the AbESTT-II Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke*. 2008;39:87–99. doi:10.1161/STROKEAHA.106.476648.
4. Adams RJ, Cox M, Ozark SD, Kanter J, Schulte PJ, Xian Y, Fonarow GC, Smith EE, Schwamm LH. Coexistent sickle cell disease has no impact on the safety or outcome of lytic therapy in acute ischemic stroke: findings from Get With The Guidelines–Stroke. *Stroke*. 2017;48:686–691. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015412.
5. Adelman EE, Scott PA, Skolarus LE, Fox AK, Frederiksen SM, Meurer WJ. Protocol deviations before and after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in community hospitals. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:67–73. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.08.036.
6. Adeoye O, Sucharew H, Khoury J, Vagal A, Schmit PA, Ewing I, Levine SR, Demel S, Eckerle B, Katz B, Kleindorfer D, Stettler B, Wood D, Khatri P, Broderick JP, Pancioli AM. Combined approach to lysis utilizing eptifibatide and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke-full dose regimen stroke trial. *Stroke*. 2015;46:2529–2533. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010260.
7. Adeoye O, Sucharew H, Khoury J, Tomsick T, Khatri P, Palesch Y, Schmit PA, Pancioli AM, Broderick JP; for the CLEAR-ER, IMS III, and ALIAS Part 2 Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator plus eptifibatide versus recombinant tissue-type plasminogen activator alone in acute ischemic stroke: propensity score-matched post hoc analysis. *Stroke*. 2015;46:461–464. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006743.
8. Agarwalla PK, Stapleton CJ, Ogilvy CS. Craniectomy in acute ischemic stroke. *Neurosurgery*. 2014;74(suppl 1):S151–S162. doi: 10.1227/NEU.0000000000000226.
9. Aghaebrahim A, Streib C, Rangaraju S, Kenmuir CL, Giurgiutiu DV, Horev A, Saeed Y, Callaway CW, Guyette FX, Martin-Gill C, Pacella C, Ducruet AF, Jankowitz BT, Jovin TG, Jadhav AP. Streamlining door to recanalization processes in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg*. 2017;9:340–345. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012324.
10. Ahlhelm F, Benz RM, Ulmer S, Lyrer P, Stippich C, Engelter S. Endovascular treatment of cervical artery dissection: ten case reports and review of the literature. *Interv Neurol*. 2013;1:143–150. doi: 10.1159/000351687.
11. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, Parsons M, Roine RO, Toni D, Ringleb P; SITS Investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010;9:866–874. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70165-4.
12. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP; DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the Diffusion and Perfusion

Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol.* 2006;60:508–517. doi:10.1002/ana.20976.

13. AlbersGW, vonKummerR,TruelsenT,JensenJK,RavnGM,Grønning BA, Chabriat H, Chang KC, Davalos AE, Ford GA, Grotta J, Kaste M,Schwamm LH, Shuaib A; DIAS-3 Investigators. Safety and efficacy ofdesmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlu- sion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a dou- ble-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2015;14:575–584. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00047-2.
14. AlbersGW,MarksMP,KempS,ChristensenS,TsaiJP,Ortega-Gutierrez S, McTaggart R, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mylnash M, Heit JJ, ZaharchukG,KimS,CarrozzellaJ,PaleschYY,DemchukAM,Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; on behalf of the DEFUSE3 Investigators.Thrombectomyforstrokewithperfusionimagingselection at 6–16 hours. *N Engl J Med.* In press.
15. AlexanderP,Heels-AnsdellD,SiemieniukR,BhatnagarN,ChangY,Fei Y, Zhang Y, McLeod S, Prasad K, Guyatt G. Hemispherectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6:e014390. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014390.
16. Ali K, Warusevitane A, Lally F, Sim J, Sills S, Pountain S, Nevatte T, Allen M, Roffe C. The Stroke Oxygen Pilot Study: a randomized con- trolled trial of the effects of routine oxygen supplementation early af- ter acute stroke: effect on key outcomes at six months. *PLoS One.* 2014;8:e59274. doi: 10.1371/journal.pone.0059274.
17. Almekhlafi MA, Menon BK, Freiheit EA, Demchuk AM, Goyal M. A meta-analysis of observational intra-arterial stroke therapy studies using the Merci device, Penumbra system, and retrievable stents. *AJNR Am JNeuroradiol.* 2013;34:140–145. doi:10.3174/ajnr.A3276.
18. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549–559.
19. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Broderick JP, Chen X, Chen G, Sharma VK, Kim JS, Thang NH, Cao Y, Parsons MW, Levi C, Huang Y, Olavarria VV, Demchuk AM, Bath PM, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Ricci S, Roffe C, Pandian J, Billot L, Woodward M, Li Q, Wang X, Wang J, Chalmers J; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-dose versusstan- dard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2016;374:2313–2323. doi: 10.1056/NEJMoa1515510.
20. Aronow HD, Novaro GM, Lauer MS, Brennan DM, Lincoff AM, Topol EJ, Kereiakes DJ, Nissen SE. In-hospital initiation of lipid-lowering therapy after coronary intervention as a predictor of long-term utiliza- tion: a propensity analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163:2576–2582. doi: 10.1001/archinte.163.21.2576
21. Asimos AW, Norton HJ, Price MF, Cheek WM. Therapeutic yield and outcomes of a community teaching hospital code stroke protocol. *Acad Emerg Med.*2004;11:361–370.
22. Aulicky P, Mikulík R, Goldmund D, Reif M, Dufek M, Kubelka T. Safety of performing CT angiography in stroke patients treated with intravenousthrombolysis.*JNeurolNeurosurgPsychiatry.*2010;81:783– 787. doi: 10.1136/jnnp.2009.184002.
23. AVERTTrialCollaborationGroup.Efficacyandsafetyofveryearlymo- bilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:46–55.
24. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhhyar F, Spears J,KulkarniAV,SinghS,AlqahtaniA,RochwergB,AlshahraniM,Murty NK,AlhazzaniA,YarascavitchB,ReddyK,ZaidatOO,AlmenawerSA. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2015;314:1832–1843. doi:10.1001/jama.2015.13767.

25. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, Tomanek A, Frayne R, Buchan AM; ASPECTS Study Group. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1528–1533. doi: 10.1136/jnnp.2004.059261.
26. Barlinn J, Gerber J, Barlinn K, Pallesen LP, Siepmann T, Zerna C, Wojciechowski C, Puetz V, von Kummer R, Reichmann H, Linn J, Bodechtel U. Acute endovascular treatment delivery to ischaemic stroke patients transferred within a telestroke network: a retrospective observational study. *Int J Stroke*. 2017;12:502–509. doi: 10.1177/1747493016681018.
27. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J, Martin-Schild S, Shen L, Wu TC, Sisson A, Pandurengan R, Chen Z, Rahbar MH, Balucani C, Barlinn K, Sugg RM, Garami Z, Tsivgoulis G, Gonzales NR, Savitz SI, Mikulik R, Demchuk AM, Grotta JC. The Argatroban and Tissue-Type Plasminogen Activator Stroke Study: final results of a pilot safety study. *Stroke*. 2012;43:770–775. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.625574.
28. Barreto AD, Ford GA, Shen L, Pedroza C, Tyson J, Cai C, Rahbar MH, Grotta JC; on behalf of the ARTSS-2 Investigators. Randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke*. 2017;48:1608–1616. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016720.
29. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(suppl):e691S–736S.
30. Bath PM, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD000039.
31. Bath PM, Martin RH, Palesch Y, Cotton D, Yusuf S, Sacco R, Diener HC, Toni D, Estol C, Roberts R; for the PROFESS Study Group. Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PROFESS subgroup analysis. *Stroke*. 2009;40:3541–3546. doi:10.1161/STROKEAHA.109.555623.
32. Bazan HA, Zea N, Jennings B, Smith TA, Vidal G, Sternbergh WC 3rd. Urgent carotid intervention is safe after thrombolysis for minor to moderate acute ischemic stroke. *J Vasc Surg*. 2015;62:1529–1538. doi: 10.1016/j.jvs.2015.07.082.
33. Bennett MH, Weibel S, Wasiak J, Schnabel A, French C, Kranke P. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD004954.
34. Berglund A, Svensson L, Wahlgren N, von Euler M; HASTA Collaborators. Face Arm Speech Time Test use in the prehospital setting, better in the ambulance than in the emergency medical communication center. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37:212–216. doi: 10.1159/000358116.
35. Berkhemer OA, Jansen IG, Beumer D, Fransen PS, van den Berg LA, Yoo AJ, Lingsma HF, Sprengers ME, Jenniskens SF, Lycklama à Nijeholt GJ, van Walderveen MA, van den Berg R, Bot JC, Beenen LF, Boers AM, Slump CH, Roos YB, van Oostenbrugge RJ, Dippel DW, van der Lugt A, van Zwam WH, Marquering HA, Majoie CB; on behalf of the MR CLEAN Investigators. Collateral status on baseline computed tomographic angiography and intra-arterial treatment effect in patients with proximal anterior circulation stroke. *Stroke*. 2016;47:768–776. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011788.
36. Berkhemer OA, van den Berg LA, Fransen PS, Beumer D, Yoo AJ, Lingsma HF, Schonewille WJ, van den Berg R, Wermer MJ, Boiten J, Lycklama à Nijeholt GJ, Nederkoorn PJ, Hollmann MW, van Zwam WH, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW, Roos YB; MR CLEAN Investigators. The effect of anesthetic management during intra-arterial therapy for acute stroke in MR CLEAN. *Neurology*. 2016;87:656–664. doi: 10.1212/WNL.0000000000002976.
37. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ,

- de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
38. Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, Wardlaw J, Hacke W. Stroke treatment with alteplase given 3.0–4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:1095–1102. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70264-9.
 39. Boden-Albala B, Stillman J, Roberts ET, Quarles LW, Glymour MM, Chong J, Moats H, Torrico V, Parides MC. Comparison of acute stroke preparedness strategies to decrease emergency department arrival time in a multiethnic cohort: the Stroke Warning Information and Faster Treatment Study. *Stroke*. 2015;46:1806–1812. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008502.
 40. Bos MJ, van Rijn MJ, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence and prognosis of transient neurological attacks. *JAMA*. 2007;298:2877–2885.
 41. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:1138–1147. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6.
 42. Brady M, Furlanetto D, Hunter RV, Lewis S, Milne V. Staff-led interventions for improving oral hygiene in patients following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD003864.
 43. Brazzelli M, Sandercock PA, Chappell FM, Celani MG, Righetti E, Arestis N, Wardlaw JM, Deeks JJ. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD007424.
 44. Brinjikji W, Murad MH, Rabinstein AA, Cloft HJ, Lanzino G, Kallmes DF. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular acute ischemic stroke treatment: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:525–529. doi: 10.3174/ajnr. A4159.
 45. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
 46. Broessner G, Beer R, Lackner P, Helbok R, Fischer M, Pfausler B, Rhorer J, Küppers-Tiedt L, Schneider D, Schmutzhard E. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with severe cerebrovascular disease: bicenter prospective, randomized trial. *Stroke*. 2009;40:e657–e665. doi:10.1161/STROKEAHA.109.557652.
 47. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIlff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery [published correction appears in *Stroke*. 2011;42:e541]. *Stroke*. 2011;42:e420–463.

48. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, Conner KR, Martin-Schild S, He J, Li C, Chen J, Kelly T. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11:e0147287. doi: 10.1371/journal.pone.0147287.
49. Butcher K, Christensen S, Parsons M, De Silva DA, Ebinger M, Levi C, Jeerakathil T, Campbell BC, Barber PA, Bladin C, Fink J, Tress B, Donnan GA, Davis SM; for the EPITHET Investigators. Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation. *Stroke*. 2010;41:72–77. doi:10.1161/STROKEAHA.109.563767.
50. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, Roy D, Thornton J, Dorado L, Bonafe A, Levy EI, Diener HC, Hernández-Pérez M, Pereira VM, Blasco J, Quesada H, Rempel J, Jahan R, Davis SM, Stouch BC, Mitchell PJ, Jovin TG, Saver JL, Goyal M. Safety and efficacy of solitaire stent thrombectomy: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Stroke*. 2016;47:798–806. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012360.
51. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
52. Carrera D, Campbell BC, Cortés J, Gorchs M, Querol M, Jiménez X, Millán M, Dávalos A, Pérez de la Ossa N. Predictive value of modifications of the prehospital rapid arterial occlusion evaluation scale for large vessel occlusion in patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:74–77. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.032.
53. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke: CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349:1641–1649.
54. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decreased during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*. 2004;35:520–526. doi: 10.1161/01.STR.0000109769.22917.B0.
55. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369:293–298. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60151-2.
56. Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD000103.
57. Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, Shams S, von Kummer R, Pantoni L, Rost N. Leukoaraiosis, cerebral hemorrhage, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a meta-analysis (v1). *Stroke*. 2016;47:2364–2372. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014096.
58. Charidimou A, Shoamanesh A; International META-MICROBLEEDS Initiative. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: comprehensive meta-analysis. *Neurology*. 2016;87:1534–1541. doi: 10.1212/WNL.0000000000003207.
59. Chen CJ, Ding D, Starke RM, Mehdiratta P, Crowley RW, Liu KC, Southerland AM, Worrall BB. Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. *Neurology*. 2015;85:1980–1990. doi: 10.1212/WNL.0000000000002176.
60. Chisci E, Pigozzi C, Troisi N, Tramacere L, Zaccara G, Cincotta M, Ercolini L, Michelagnoli S. Thirty-day neurologic improvement associated with early versus delayed carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Ann Vasc Surg*. 2015;29:435–442. doi: 10.1016/j.avsg.2014.08.028.
61. Ciccone A, Motto C, Abraha I, Cozzolino F, Santilli I. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD005208.

62. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1213701.
63. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0-to-6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study: Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators. *Stroke*. 2000;31:811–816.
64. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study: a randomized controlled trial: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282: 2019–2026.
65. Correia AS, Matias G, Calado S, Lourenço A, Viana-Baptista M. Orolingual angioedema associated with alteplase treatment of acute stroke: a reappraisal. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:31–40. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.045.
66. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, Nogueira RG, Clark W, Davalos A, Bonafe A, Jahan R, Fischer U, Gralla J, Saver JL, Pereira VM. Combined intravenous thrombolysis and thrombectomy vs thrombectomy alone for acute ischemic stroke: a pooled analysis of the SWIFT and STAR Studies. *JAMA Neurol*. 2017;74:268–274. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5374.
67. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med*. 2010;38:1348–1359. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b.
68. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM; EPITHET Investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:299–309. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70044-9.
69. De Luca A, Giorgi Rossi P, Villa GF; Stroke Group Italian Society Pre Hospital EMERGENCY SERVICES. The use of Cincinnati Prehospital Stroke Scale during telephone dispatch interview increases the accuracy in identifying stroke and transient ischemic attack symptoms. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:513. doi: 10.1186/1472-6963-13-513.
70. Demaerschalk BM, Bobrow BJ, Raman R, Ernstrom K, Hoxworth JM, Patel AC, Kiernan TE, Aguilar MI, Ingall TJ, Dodick DW, Meyer BC; for the Stroke Team Remote Evaluation Using a Digital Observation Camera (STRokEDOC) in Arizona–The Initial Mayo Clinic Experience (AZ TIME) Investigators. CT interpretation in a telestroke network: agreement among a spoke radiologist, hub vascular neurologist, and hub neuroradiologist. *Stroke*. 2012;43:3095–3097. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666255.
71. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, Khalessi AA, Levy EI, Palesch YY, Prabhakaran S, Saposnik G, Saver JL, Smith EE; on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47:e262. doi: 10.1161/STR.0000000000000086.
72. Demaerschalk BM, Raman R, Ernstrom K, Meyer BC. Efficacy of telemedicine for stroke: pooled analysis of the Stroke Team Remote Evaluation Using a Digital Observation Camera (STRokEDOC) and STRokEDOC Arizona telestroke trials. *Telemed J E Health*. 2012;18:230–237. doi: 10.1089/tmj.2011.0116.
73. Demaerschalk BM, Yip TR. Economic benefit of increasing utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in the United States. *Stroke*. 2005;36:2500–2503. doi: 10.1161/01.STR.0000185699.37843.14.

74. DemaerschalkBM, BobrowBJ, RamanR, KiernanTE, AguilarMI, Ingall TJ, Dodick DW, Ward MP, Richemont PC, Brazdys K, Koch TC, Miley ML, HoffmanSnyderCR, CordayDA, MeyerBC; for the STROKEDOC AZ TIME Investigators. Stroke team remote evaluation using a digital observation camera in Arizona: the initial Mayo Clinic Experience Trial. *Stroke*. 2010;41:1251–1258. doi:10.1161/STROKEAHA.109.574509.
75. DemaerschalkBM, DurocherDL. How diagnosis-related group 559 will change the US Medicare cost reimbursement ratio for stroke centers. *Stroke*. 2007;38:1309–1312. doi:10.1161/01.STR.0000260185.74694.a7.
76. Demchuk AM, Khan F, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel S, Levine SR; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Importance of leukoaraiosis on CT for tissue plasminogen activator decision making: evaluation of the NINDS rt-PA Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:120–125. doi:10.1159/000139658.
77. DemchukAM, HillMD, BarberPA, SilverB, PatelSC, Levine SR; for the NINDS rtPA Stroke Study Group, NIH. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. 2005;36:2110–2115. doi:10.1161/01.STR.0000181116.15426.58.
78. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Dippel DW. A nearly rise in body temperature is related to unfavorable outcome after stroke: data from the PAIS study. *J Neurol*. 2011;258:302–307. doi:10.1007/s00415-010-5756-4.
79. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Dippel DW; PAIS Investigators. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:434–440. doi:10.1016/S1474-4422(09)70051-1.
80. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2016;1:6–19.
81. Dennis M, Lewis S, Cranswick G, Forbes J; FOOD Trial Collaboration. FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. *Health Technol Assess*. 2006;10:iii–iv, ix.
82. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G; CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:516–524. doi:10.1016/S0140-6736(13)61050-8.
83. Devlin TG, Phade SV, Hutson RK, Fugate MW, Major GR 2nd, Albers GW, Sirelkhatim AA, Sapkota BL, Quartfordt SD, Baxter BW. Computed tomography perfusion imaging in the selection of acute stroke patients to undergo emergent carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg*. 2015;29:125. e1–125.11. doi:10.1016/j.avsg.2014.07.023.
84. Dippel DW, Majoie CB, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Lingsma HF, Koudstaal PJ, Treurniet KM, van den Berg LA, Beumer D, Fransen PS, Berkhemer OA; for the MR CLEAN Investigators. Influence of device choice on the effect of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke in MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands). *Stroke*. 2016;47:2574–2581. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013929.
85. Dirks M, Niessen LW, van Wijngaarden JD, Koudstaal PJ, Franke CL, van Oostenbrugge RJ, Huijsman R, Lingsma HF, Minkman MM, Dippel DW; PRomoting ACute Thrombolysis in Ischemic Stroke (PRACTISE) Investigators. Promoting thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42:1325–1330. doi:10.1161/STROKEAHA.110.596940.
86. Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC. Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology*. 2005;64:422–427. doi:10.1212/01.WNL.0000150903.38639.E1.

87. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, von Kummer R. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke*. 2006;37:973–978. doi: 10.1161/01.STR.0000206215.62441.56.
88. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2006;66:641–646.
89. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL. 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 and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*. 2009;40:2276–2293.
90. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, Hubbard VS, de Jesus JM, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Miller NH, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC, Svetkey LP, Wadden TW, Yanovski SZ. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published online ahead of print November 12, 2013]. *Circulation*.
91. Effects of treatment on morbidity in hypertension, II: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970;213:1143–1152.
92. Ehrlich ME, Turner HL, Currie LJ, Wintermark M, Worrall BB, Southerland AM. Safety of computed tomographic angiography in the evaluation of patients with acute stroke: a single-center experience. *Stroke*. 2016;47:2045–2050. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013973.
93. Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC, Schwamm LH, Xian Y, Zhao X, Hernandez AF, Peterson ED, Cheng EM. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from GetWithTheGuidelines–Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:262–269. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000089.
94. Elgendy IY, Kumbhani DJ, Mahmoud A, Bhatt DL, Bavry AA. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2498–2505. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.070.
95. Endo K, Kario K, Koga M, Nakagawara J, Shiokawa Y, Yamagami H, Furui E, Kimura K, Hasegawa Y, Okada Y, Okuda S, Namekawa M, Miyagi T, Osaki M, Minematsu K, Toyoda K. Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: the SAMURAI rt-PA Registry. *Stroke*. 2013;44:816–818. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.681007.
96. England TJ, Bath PM, Sare GM, Geeganage C, Moulin T, O'Neill D, Woimant F, Christensen H, De Deyn P, Leys D, Ringelstein EB; on behalf of the TAIST Investigators. Asymptomatic hemorrhagic transformation of infarction and its relationship with functional outcome and stroke subtype: assessment from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial. *Stroke*. 2010;41:2834–2839. doi:10.1161/STROKEAHA.109.573063.
97. Enos Trial Investigators, Bath PM, Woodhouse L, Scutt P, Krishnan K, Wardlaw JM, Bereczki D, Sprigg N, Berge E, Beridze M, Caso V, Chen C, Christensen H, Collins R, El Etrabi A, Laska AC, Lees KR, Ozturk S, Phillips S, Pocock S, de Silva HA, Szatmari S, Utton S. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:617–28.
98. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014;370:886]. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–1290.

99. Eveson DJ, Robinson TG, Potter JF. Lisinopril for the treatment of hypertension within the first 24 hours of acute ischemic stroke and follow-up. *Am J Hypertens*. 2007;20:270–277. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.08.005.
100. Fargen KM, Neal D, Fiorella DJ, Turk AS, Froehler M, Mocco J. A meta-analysis of prospective randomized controlled trials evaluating endovascular therapies for acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2015;7:84–89. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011543.
101. Ferrero E, Ferri M, Viazzo A, Labate C, Berardi G, Pecchio A, Piazza S, Ripepi M, Nessi F. A retrospective study on early carotid endarterectomy within 48 hours after transient ischemic attack and stroke in evolution. *Ann Vasc Surg*. 2014;28:227–238. doi: 10.1016/j.avsg.2013.02.015.
102. Fields JD, Khatri P, Nesbit GM, Liu KC, Barnwell SL, Lutsep HL, Clark WM, Lansberg MG. Meta-analysis of randomized intra-arterial thrombolytic trials for the treatment of acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *J Neurointerv Surg*. 2011;3:151–155. doi: 10.1136/jnis.2010.002766.
103. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012;307:491–497.
104. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, Broderick JP, Kleindorfer DO, Sacco RL, Pan W, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Relationship of National Institutes of Health Stroke Scale to 30-day mortality in Medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:42–50. doi:10.1161/JAHA.111.000034.
105. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*. 2014;311:1632–1640.
106. Fong WC, Ismail M, Lo JW, Li JT, Wong AH, Ng YW, Chan PY, Chan AL, Chan GH, Fong KW, Cheung NY, Wong GC, Ho HF, Chan ST, Kwok VW, Yuen BM, Chan JH, Li PC. Telephone and teleradiology-guided thrombolysis can achieve similar outcome as thrombolysis by neurologist on-site. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:1223–1228. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.022.
107. Foster-Goldman A, McCarthy D. Angioedema from recombinant TPA administration: case report and pathophysiology review. *Am J Ther*. 2013;20:691–693. doi:10.1097/MJT.0b013e3182799083.
108. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, Libman R, Levine SR, Brott T. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2000;55:952–959.
109. French KF, White J, Hoesch RE. Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocrit Care*. 2012;17:107–111. doi:10.1007/s12028-012-9681-5.
110. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, del Zoppo GJ, Kumar MA, Peerschke EI, Stiefel MF, Teitelbaum JS, Wartenberg KE, Zefress CL. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for health-care professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2016;24:6–46. doi: 10.1007/s12028-015-0222-x.
111. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, Turan TN, Wood KA; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart

Association/American Stroke Association [published corrections appear in *Stroke*. 2013;44:e20 and *Stroke*. 2012;43:e181]. *Stroke*. 2012;43:3442–3453.

112. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:227–276.
113. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999;282:2003–2011.
114. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sacha C, Soehngen M, Warach S, Hacke W; for the DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*. 2006;37:1227–1231. doi: 10.1161/01.STR. 0000217403.66996.6d.
115. Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S, Sunderland T, Ames D, Lobotesis
116. Geeganage CM, Sprigg N, Bath MW, Bath PM. Balance of symptomatic pulmonary embolism and symptomatic intracerebral hemorrhage with low-dose anticoagulation in recent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:1018–1027. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.03.005.
117. Geeganage C, Beavan J, Ellender S, Bath PM. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000323. doi:10.1002/14651858.CD000323.pub2.
118. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke: subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke*. 1997;28:2119–2225.
119. Geurts M, Petersson J, Brizzi M, Olsson-Hau S, Luijckx GJ, Algra A, Dippel DW, Kappelle LJ, van der Worp HB. COOLIST (Cooling for Ischemic Stroke Trial): a multicenter, open, randomized, phase II, clinical trial. *Stroke*. 2017;48:219–221. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014757.
120. Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, Martin RH, Moy CS, Barsan WG, Waldman BD, Tamariz D, Ryckborst KJ; ALIAS and Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Investigators. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomized, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12:1049–1058. doi: 10.1016/S1473-4422(13)70223-0.
121. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L, Hussain D, Kalashyan H, Buck B, Bussiere M, Jeerakathil T, Shuaib A, Emery D, Butcher K. Early rivaroxaban use after cardioembolic stroke may not result in hemorrhagic transformation: a prospective magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2016;47:1917–1919. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013491.
122. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28–e292.

123. Goldstein JN, Marrero M, Masrur S, Pervez M, Barrocas AM, Abdullah A, Oleinik A, Rosand J, Smith EE, Dzik WH, Schwamm LH. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*. 2010;67:965–969. doi:10.1001/archneurol.2010.175.
124. Gorski EM, Schmidt MJ. Orolingual angioedema with alteplase administration for treatment of acute ischemic stroke. *J Emerg Med*. 2013;45:e25–e26. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.02.004.
125. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019–1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
126. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES Collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723–1731. doi:10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
127. Grech R, Pullicino R, Thornton J, Downer J. Anefficacy and safety comparison between different stent retriever designs in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2016;71:48–57. doi: 10.1016/j.crad.2015.09.011.
128. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Published corrections appear in *Stroke*. 2017;48:e369]. *Stroke*. 2016;47:e98–e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000098.
129. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Dávalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S; for the DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005;36:66–73. doi: 10.1161/01.STR.0000149938.08731.2c.
130. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768–774. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4.
131. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Dávalos A, Fiebach JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringleb PA, Rowley HA, Schneider D, Schwamm LH, Leal JS, Söhlngen M, Teal PA, Wilhelm-Ogunbiyi K, Wintermark M, Warach S. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009;8:141–150. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70267-9.
132. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–1329. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
133. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue

- plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017–1025.
134. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. 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*. 1998;352:1245–1251.
 135. Hacke W, Schellinger PD, Albers GW, Bornstein NM, Dahlof BS, Kasner SE, Howard G, Shuaib A, Richieri SP, Dilly S, Zivin J. Transcranial laser therapy (TLT) for acute ischemic stroke: results of NEST 3, a pivotal phase III randomized clinical trial (RCT). *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:191.
 136. Hacke W, Schellinger PD, Albers GW, Bornstein NM, Dahlof BL, Fulton R, Kasner SE, Shuaib A, Richieri SP, Dilly SG, Zivin J, Lees KR; for the NEST 3 Committees and Investigators. Transcranial laser therapy in acute stroke treatment: results of Neurothera Effectiveness and Safety Trial 3, a phase III clinical end point device trial. *Stroke*. 2014;45:3187–3193. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005795.
 137. Haley EC Jr, Thompson JL, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, Fanale C, Libman R, Kwiatkowski TG, Llinas RH, Levine SR, Johnston KC, Buchsbaum R, Levy G, Levin B; for the Tenecteplase in Stroke Investigators. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010;41:707–711. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572040.
 138. He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen CS, Tong W, Liu C, Xu T, Ju Z, Peng Y, Peng H, Li Q, Geng D, Zhang J, Li D, Zhang F, Guo L, Sun Y, Wang X, Cui Y, Li Y, Ma D, Yang G, Gao Y, Yuan X, Bazzano LA, Chen J; CATIS Investigators. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:479–489. doi: 10.1001/jama.2013.282543.
 139. HealthQualityOntario. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16:1–79.
 140. Heidenreich JO, Hsu D, Wang G, Jesberger JA, Tarr RW, Zaidat OO, Sunshine JL. Magnetic resonance imaging results can affect therapy decisions in hyperacute stroke care. *Acta Radiol*. 2008;49:550–557. doi: 10.1080/02841850801958320.
 141. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz- Flores S, Wijman CA, Rapp KS, Grotta JC, Lyden PD; for the ICTuS-L Investigators. Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*. 2010;41:2265–2270. doi:10.1161/STROKEAHA.110.592295.
 142. Herisson F, Godard S, Volteau C, Le Blanc E, Guillon B, Gaudron M; SEVEL Study Group. Early Sitting in Ischemic Stroke Patients (SEVEL): a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2016;11:e0149466. doi: 10.1371/journal.pone.0149466.
 143. Heyboer M 3rd, Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Hyperbaric oxygen therapy: side effects defined and quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2017;6:210–224. doi:10.1089/wound.2016.0718.
 144. Heyboer M 3rd, Jennings S, Grant WD, Ojevwe C, Byrne J, Wojcik SM. Seizure incidence by treatment pressure in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med*. 2014;41:379–385.
 145. Higashida R, Alberts MJ, Alexander DN, Crocco TJ, Demaerschalk BM, Derdeyn CP, Goldstein LB, Jauch EC, Mayer SA, Meltzer NM, Peterson ED, Rosenwasser RH, Saver JL, Schwamm L, Summers D, Wechsler L, Wood JP; on behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Interactions within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2961–2984. doi:10.1161/STR.0b013e3182a6d2b2.

146. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*. 2003;34:1457–1463.
147. Holloway RG, Arnold RM, Creutzfeldt CJ, Lewis EF, Lutz BJ, McCann RM, Rabinstein AA, Saposnik G, Sheth KN, Zahuranec DB, Zipfel GJ, Zorowitz RD; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Clinical Cardiology. Palliative and end-of-life care in stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ AmericanStrokeAssociation. *Stroke*. 2014;45:1887–1916. doi:10.1161/STR.000000000000015.
148. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP; for the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105:2625–2631.
149. Hong JM, Lee JS, Song HJ, Jeong HS, Jung HS, Choi HA, Lee K. Therapeutic hypothermia after recanalization in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:134–140. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003143.
150. Hong KS, Yegiaian S, Lee M, Lee J, Saver JL. Declining stroke and vascular event recurrence rates in secondary prevention trials over the past 50 years and consequences for current trial design. *Circulation*. 2011;123:2111–2119.
151. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, Fox AJ, Symons SP, Buck BH, Black SE, Aviv RI. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1826–1830. doi:10.3174/ajnr.A1257.
152. Horn CM, Sun CH, Nogueira RG, Patel VN, Krishnan A, Glenn BA, Belagaje SR, Thomas TT, Anderson AM, Frankel MR, Schindler KM, Gupta R. Endovascular Reperfusion and Cooling in Cerebral Acute Ischemia (ReCLAIM I). *J Neurointerv Surg*. 2014;6:91–95. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010656.
153. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2001;32:461–465.
154. <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2017/12/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf>
155. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, Ford I, Muir KW. Alteplase Versus Tenecteplase for Thrombolysis After Ischaemic Stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol*. 2015;14:368–376. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70017-7.
156. Hundozi Z, Shala A, Boshnjaku D et al. Hypertension on admission is associated with a lower risk of early seizures after stroke. Hypertension on admission is associated with a lower risk of early seizures after stroke.
157. Hwang DY, Silva GS, Furie KL, Greer DM. Comparative sensitivity of computed tomography vs. magnetic resonance imaging for detecting acute posterior fossa infarct. *J Emerg Med*. 2012;42:559–565. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.101.
158. IST-3 Collaborative Group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitz G, Phillips SJ, Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:2352–2363.
159. IST-3 Collaborative Group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14:485–496.

160. J. Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016;87:1344–1351. doi: 10.1212/WNL.0000000000003148.
161. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation:executivesummary:areportoftheAmericanCollegeofCardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *Circulation*. 2014;130:e270–271]. *Circulation*. 2014;130:2071–2104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.
162. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
163. Jeng JS, Tang SC, Deng IC, Tsai LK, Yeh SJ, Yip PK. Strokecenter characteristics which influence the administration of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a national survey of stroke centers in Taiwan. *J Neurol Sci*. 2009;281:24–27. doi:10.1016/j.jns.2009.03.004.
164. Jensen J, Salottolo K, Frei D, Loy D, McCarthy K, Wagner J, Whaley M, Bellon R, Bar-Or D. Comprehensive analysis of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke due to cervical artery dissection. *J Neurointerv Surg*. 2017;9:654–658. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012421.
165. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, Han MK, Bae HJ, Lee SH. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment. *Neurology*. 2016;87:996–1002. doi: 10.1212/WNL.0000000000003083.
166. Johansson E, Cuadrado-Godia E, Hayden D, Bjellerup J, Ois A, Roquer J, Wester P, Kelly PJ. Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularization: a pooled analysis. *Neurology*. 2016;86:498–504. doi: 10.1212/WNL.0000000000002354.
167. Johnston KC, Worrall BB; Teleradiology Assessment of Computerized Tomographs Online Reliability Study. Teleradiology Assessment of Computerized Tomographs Online Reliability Study (TRACTORS) for acute stroke evaluation. *Telemed J E Health*. 2003;9:227–233. doi: 10.1089/153056203322502605.
168. Johnston SC, Amarenco P. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;375:1395. doi: 10.1056/NEJMc1610106.
169. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Battenhouse H, Conwit R, Dillon C, Elm J, Lindblad A, Morgenstern L, Poisson SN, Palesch Y. Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trial: rationale and design. *Int J Stroke*. 2013;8:479–483. doi: 10.1111/ijss.12129.
170. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000;284:2901–2906.
171. Josephson SA, Dillon WP, Smith WS. Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging. *Neurology*. 2005;64:1805–1806. doi: 10.1212/01.WNL.0000161845.69114.62.
172. Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22:389–395. doi: 10.1159/000094857.
173. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, Sanromán L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators.

- Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
174. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, Baxter B, Gupta R, Lopes D, Jansen O, Smith W, Gress D, Hetts S, Lewis RJ, Shields R, Berry SM, Graves TL, Malisch T, Rai A, Sheth KN, Liebeskind DS, Nogueira RG. Diffusion-weighted imaging or computer-ized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake-up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke*. 2017;12:641–652. doi: 10.1177/1747493017710341.
 175. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, Gondan M, Schiller P, Limprecht R, Luntz S, Schneider H, Pinzer T, Hobohm C, Meixensberger J, Hacke W; DESTINY II Investigators. Hemispherectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:1091–1100. doi: 10.1056/NEJMoa1311367.
 176. K. Cost-utility analysis of mechanical thrombectomy using stent retrievers in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46:2591–2598. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009396.
 177. Karaszewski B, Thomas RG, Dennis MS, Wardlaw JM. Temporal profile of body temperature in acute ischemic stroke: relation to stroke severity and outcome. *BMC Neurol*. 2012;12:123. doi:10.1186/1471-2377-12-123.
 178. Kaste M, Fogelholm R, Erilä T, Palomäki H, Murros K, Rissanen A, Sarna S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute ischemic hemispheric stroke. *Stroke*. 1994;25:1348–1353.
 179. Kate M, Gioia L, Buck B, Sivakumar L, Jeerakathil T, Shuaib A, Butcher K. Dabigatran therapy in acute ischemic stroke patients without atrial fibrillation. *Stroke*. 2015;46:2685–2687. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010383.
 180. Kellert L, Rocco A, Sykora M, Hacke W, Ringleb PA. Frequency of increased blood pressure levels during systemic thrombolysis and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011;42:1702–1706. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.604744.
 181. Kepplinger J, Barlinn K, Deckert S, Scheibe M, Bodechtel U, Schmitt
 182. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Makuch RW, Sarrel PM, Roberts RS, Gent M, Rothwell P, Sacco RL, Liu RC, Boden-Albala B, Horwitz RJ. The Stroke Prognosis Instrument II (SPI-II): a clinical prediction instrument for patients with transient ischemia and nondisabling ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31:456–462.
 183. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:914–923. doi: 10.1056/NEJMoa1212793.
 184. Kim JT, Chung PW, Starkman S, Sanossian N, Stratton SJ, Eckstein M, Pratt FD, Conwit R, Liebeskind DS, Sharma L, Restrepo L, Tenser MK, Valdes-Sueiras M, Gornbein J, Hamilton S, Saver JL; on behalf of the FAST-MAG Trial (Field Administration of Stroke Therapy–Magnesium) Nurse-Coordinators and Investigators. Field validation of the Los Angeles Motor Scale as a tool for paramedic assessment of stroke severity. *Stroke*. 2017;48:298–306. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015247.
 185. Kim JT, Heo SH, Park MS, Chang J, Choi KH, Cho KH. Use of anti-thrombotics after hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2014;9:e89798. doi: 10.1371/journal.pone.0089798.
 186. Kim JT, Park MS, Choi KH, Cho KH, Kim BJ, Han MK, Park TH, Park SS, Lee KB, Lee BC, Yu KH, Oh MS, Cha JK, Kim DH, Nah HW, Lee J, Lee SJ, Ko YC, Kim JG, Park JM, Kang K, Cho YJ, Hong KS, Choi JC, Kim DE, Ryu WS, Shin DI, Yeo MJ, Kim WJ, Lee J, Lee JS, Saver JL, Bae HJ. Different antiplatelet strategies in patients with new ischemic stroke while taking aspirin. *Stroke*. 2016;47:128–134. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011595.

187. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, Schneider A, Alwell K, Jauch E, Miller R, Moomaw C, Shukla R, Broderick JP. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*. 2005;36:720–723.
188. Kodankandath TV, Shaji J, Kohn N, Arora R, Salamon E, Libman RB, Katz JM. Poor hypertension control and longer transport times are associated with worse outcome in drip-and-ship stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:1887–1890. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.013.
189. Krol AL, Dzialowski I, Roy J, Puetz V, Subramaniam S, Coutts SB, Demchuk AM. Incidence of radiocontrast nephropathy in patients undergoing acute stroke computed tomography angiography. *Stroke*. 2007;38:2364–2366. doi:10.1161/STROKEAHA.107.482778.
190. Kumar G, Shahripour RB, Alexandrov AV. Recanalization of acute basilar artery occlusion improves outcomes: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2015;7:868–874. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011418.
191. Lapchak PA. Taking a light approach to treating acute ischemic stroke patients: transcranial near-infrared laser therapy translational science. *Ann Med*. 2010;42:576–586. doi: 10.3109/07853890.2010.532811.
192. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, Saleme S, Costalat V, Bracard S, Desal H, Mazighi M, Consoli A, Pottin M; ASTER Trial Investigators. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the ASTER randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:443–452. doi:10.1001/jama.2017.9644.
193. Larsson SC, King A, Madigan J, Levi C, Norris JW, Markus HS. Prognosis of carotid dissecting aneurysms: results from CADISS and a systematic review. *Neurology*. 2017;88:646–652. doi: 10.1212/WNL.0000000000003617.
194. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, Wu YL, Lee JE, Rao NM, Feng W, Saver JL. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. *Stroke*. 2015;46:1883–1889. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009552.
195. Lee M, Wu YL, Saver JL, Lee HC, Lee JD, Chang KC, Wu CY, Lee TH, Wang HH, Rao NM, Ovbiagele B. Is clopidogrel better than aspirin following breakthrough strokes while on aspirin? A retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2014;4:e006672. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006672.
196. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Kaste M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Murray GD, Sandercock PA, Toni D, Toyoda K, Wardlaw JM, Whiteley WN, Baigent C, Hacke W, Howard G; on behalf of the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke*. 2016;47:2373–2379. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013644.
197. Lemmens R, Hamilton SA, Liebeskind DS, Tomsick TA, Demchuk AM, Nogueira RG, Marks MP, Jahan R, Gralla J, Yoo AJ, Yeatts SD, Palesch YY, Saver JL, Pereira VM, Broderick JP, Albers GW, Lansberg MG; DEFUSE 2, IMS III, STAR, and SWIFT Trialists; DEFUSE 2 IMS III STAR and SWIFT Trialists. Effect of endovascular reperfusion in relation to site of arterial occlusion. *Neurology*. 2016;86:762–770. doi: 10.1212/WNL.0000000000002399.
198. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA; for the IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002;33:1315–1320.
199. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [published correction appears in *Lancet*. 2003;361:1060]. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.
200. Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med*. 2013;45:789–796. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.03.045.

201. Li W, Lin L, Zhang M, Wu Y, Liu C, Li X, Huang S, Liang C, Wang Y, Chen J, Feng W. Safety and preliminary efficacy of early tirofiban treatment after alteplase in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2016;47:2649–2651. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014413.
202. Lima FO, Lev MH, Levy RA, Silva GS, Ebril M, de Camargo EC, Pomerantz S, Singhal AB, Greer DM, Ay H, González RG, Koroshetz WJ, Smith WS, Furie KL. Functional contrast-enhanced CT for evaluation of acute ischemic stroke does not increase the risk of contrast-induced nephropathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:817–821. doi: 10.3174/ajnr.A1927.
203. Lin CB, Peterson ED, Smith EE, Saver JL, Liang L, Xian Y, Olson DM, Shah BR, Hernandez AF, Schwamm LH, Fonarow GC. Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:514–522. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965210.
204. Lin SY, Tang SC, Tsai LK, Yeh SJ, Hsiao YJ, Chen YW, Chen KH, Yip BS, Shen LJ, Wu FL, Jeng JS. Orolingual angioedema after alteplase therapy of acute ischaemic stroke: incidence and risk of prior angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Eur J Neurol*. 2014;21:1285–1291. doi: 10.1111/ene.12472.
205. Liu K, Yan S, Zhang S, Guo Y, Lou M. Systolic blood pressure variability is associated with severe hemorrhagic transformation in the early stage after thrombolysis. *Transl Stroke Res*. 2016;7:186–191. doi: 10.1007/s12975-016-0458-6.
206. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, Thommessen B, Amthor KF, Ihle-Hansen H, Kurz M, Tobro H, Kaur K, Stankiewicz M, Carlsson M, Morsund Å, Idicula T, Aamodt AH, Lund C, Næss H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:781–788. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3.
207. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62:569–573.
208. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson JE, Rosengren L, Leirum B, Sundeman H, Dunker D, Schnabel K, Wikholm G, Hellström M, Ricksten SE. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: the AnStroke trial (Anesthesia During Stroke). *Stroke*. 2017;48:1601–1607. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016554.
209. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994;25:2220–2226.
210. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, Rapp K, Ernstrom K, Rzesiewicz T, Parker S, Concha M, Hussain S, Agarwal S, Meyer B, Jurf J, Altafullah I, Raman R. Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke*. 2016;47:2888–2895. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014200.
211. Lyden P, Raman R, Liu L, Emr M, Warren M, Marler J. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues. *Stroke*. 2009;40:2507–2511. doi:10.1161/STROKEAHA.108.532069.
212. Lysterly MJ, Albright KC, Boehme AK, Bavarsad Shahripour R, Houston JT, Rawal PV, Kapoor N, Alvi M, Sisson A, Alexandrov AW, Alexandrov AV. Safety of protocol violations in acute stroke tPA administration. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:855–860. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.019.
213. M. A smartphone client-server teleradiology system for primary diagnosis of acute stroke. *J Med Internet Res*. 2011;13:e31. doi: 10.2196/jmir.1732.
214. Maciel CB, Sheth KN. Malignant MCA stroke: an update on surgical decompression and future directions. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17:40. doi: 10.1007/s11883-015-0519-4.
215. Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, Green CL, Gore JM, Weaver WD, White HD, Simoons ML, Barbash GI, Topol EJ, Califf RM. Neurosurgical evacuation of intracranial hemorrhage after

- thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: experience from the GUSTO-I trial: Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator (tPA) for Occluded Coronary Arteries. *Am Heart J*. 1999;138(pt 1):493–499.
216. Mair G, von Kummer R, Morris Z, von Heijne A, Bradey N, Cala L, Peeters A, Farrall AJ, Adami A, Potter G, Cohen G, Sandercock PA, Lindley RI, Wardlaw JM; IST-3 Collaborative Group. Effect of alteplase on the CT hyperdense artery sign and outcome after ischemic stroke. *Neurology*. 2016;86:118–125. doi:10.1212/WNL.0000000000002236.
 217. Manning LS, Mistri AK, Potter J, Rothwell PM, Robinson TG. Short-term blood pressure variability in acute stroke: post hoc analysis of the Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post Stroke and Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives collaborative study trials. *Stroke*. 2015;46:1518–1524. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009078.
 218. Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, Kemp S, McTaggart R, Zaharchuk G, Bammer R, Albers GW; DEFUSE 2 Investigators. Correlation of AOL recanalization, TIMI reperfusion and TIC1 reperfusion with infarct growth and clinical outcome. *J Neurointerv Surg*. 2014;6:724–728. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010973.
 219. Marmagkiolis K, Hakeem A, Cilingiroglu M, Gundogdu B, Iliescu C, Tsitlakidou D, Katramados A. Safety and efficacy of stent retrievers for the management of acute ischemic stroke: comprehensive review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1758–1765. doi: 10.1016/j.jcin.2015.07.021.
 220. Martin RH, Yeatts SD, Hill MD, Moy CS, Ginsberg MD, Palesch YY; for the ALIAS Parts 1 and 2 and NETT Investigators. ALIAS (Albumin in Acute Ischemic Stroke) trials: analysis of the combined data from parts 1 and 2. *Stroke*. 2016;47:2355–2359. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012825.
 221. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, Wahlgren N, Ahmed N; for the SITS Investigators. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe implementation of treatments in stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012;43:1524–1531. doi:10.1161/STROKEAHA.111.644815.
 222. McMullan JT, Katz B, Broderick J, Schmit P, Sucharew H, Adeoye O. Prospective prehospital evaluation of the Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool. *Prehosp Emerg Care*. 2017:1–8.
 223. Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for post-stroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:198–206. doi: 10.1136/jnnp-2012-304194.
 224. Menon BK, Qazi E, Nambiar V, Foster LD, Yeatts SD, Liebeskind D, Jovin TG, Goyal M, Hill MD, Tomsick TA, Broderick JP, Demchuk AM; for the Interventional Management of Stroke III Investigators. Differential effect of baseline computed tomographic angiography collaterals on clinical outcome in patients enrolled in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke*. 2015;46:1239–1244. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009009.
 225. Messe SR, Khatri P, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Cox M, Peterson ED, Fonarow GC, Schwamm LH. Why are acute ischemic stroke patients not receiving IV tPA? Results from a national registry. *Neurology*. 2016;87:1565–1574.
 226. Meyer BC, Raman R, Hemmen T, Obler R, Zivin JA, Rao R, Thomas RG, Lyden PD. Efficacy of site-independent telemedicine in the STROKE DOC trial: a randomised, blinded, prospective study. *Lancet Neurol*. 2008;7:787–795. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70171-6.
 227. Mitchell JR, Sharma P, Modi J, Simpson M, Thomas M, Hill MD, Goyal
 228. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, Frei D, Shownkeen H, Budzik R, Ajani ZA, Grossman A, Altschul D, McDougall C, Blake L, Fitzsimmons BF, Yavagal D, Terry J, Farkas J, Lee SK, Baxter B, Wiesmann M, Knauth M, Heck D, Hussain S, Chiu D, Alexander MJ, Malisch T, Kirmani J, Miskolczi L, Khatri P; THERAPY Trial Investigators. Aspiration thrombectomy after

- intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. *Stroke*. 2016;47:2331–2338. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013372.
229. Mochari-Greenberger H, Xian Y, Hellkamp AS, Schulte PJ, Bhatt DL, Fonarow GC, Saver JL, Reeves MJ, Schwamm LH, Smith EE. Racial/ ethnic and sex differences in emergency medical services transport among hospitalized US Stroke patients: analysis of the national Get With The Guidelines-Stroke Registry. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002099. doi:10.1161/JAHA.115.002099.
 230. Mokin M, Kass-Hout T, Kass-Hout O, Radovic V, Siddiqui AH, Levy EI, Snyder KV. Intravenous heparin for the treatment of intraluminal thrombus in patients with acute ischemic stroke: a case series. *J Neurointerv Surg*. 2013;5:144–150. doi:10.1136/neurintsurg-2011-010134.
 231. Morgenstern LB, Gonzales NR, Maddox KE, Brown DL, Karim AP, Espinosa N, Moyé LA, Pary JK, Grotta JC, Lisabeth LD, Conley KM. A randomized, controlled trial to teach middle school children to recognize stroke and call 911: the Kids Identifying and Defeating Stroke Project. *Stroke*. 2007;38:2972–2978. doi:10.1161/STROKEAHA.107.490078.
 232. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hasegawa Y, Nagahiro S, Okada Y, Truelsen T, Lindsten A, Ogawa A, Yamaguchi T; on behalf of the DIAS-J Investigators. Safety and tolerability of desmoteplase within 3 to 9 hours after symptoms onset in Japanese patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46:2549–2554. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009917.
 233. Morreale M, Marchione P, Pili A, Lauti A, Castiglia SF, Spallone A, Pierelli F, Giacomini P. Early versus delayed rehabilitation treatment in hemiplegic patients with ischemic stroke: proprioceptive or cognitive approach? *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;52:81–89.
 234. Mostofi K. Neurosurgical management of massive cerebellar infarct outcome in 53 patients. *Surg Neurol Int*. 2013;4:28. doi: 10.4103/2152-7806.107906.
 235. Muscari A, Puddu GM, Serafini C, Fabbri E, Vizioli L, Zoli M. Predictors of short-term improvement of ischemic stroke. *Neurol Res*. 2013; 35:594–601. doi:10.1179/1743132813Y.0000000181.
 236. Myslimi F, Caparros F, Dequatre-Ponchelle N, Moulin S, Gautier S, Girardie P, Cordonnier C, Bordet R, Leys D. Orolingual angioedema during or after thrombolysis for cerebral ischemia. *Stroke*. 2016;47:1825–1830. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013334.
 237. Nacu A, Kvistad CE, Naess H, Øygarden H, Logallo N, Assmus J, Waje-Andreassen U, Kurz KD, Neckelmann G, Thomassen L. NOR-SASS (Norwegian Sonothrombolysis in Acute Stroke Study): randomized controlled contrast-enhanced sonothrombolysis in an unselected acute ischemic stroke population. *Stroke*. 2017;48:335–341. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014644.
 238. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct [published online ahead of print November 11, 2017]. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1706442. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1706442>.
 239. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS; TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231–1240. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9.
 240. O'Carroll CB, Aguilar MI. Management of postthrombolysis hemorrhagic and orolingual angioedema complications. *Neurohospitalist*. 2015;5:133–141. doi: 10.1177/1941874415587680.

241. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T; for the MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007;38:2633–2639. doi:10.1161/STROKEAHA.107.488551.
242. Oh MS, Yu KH, Hong KS, Kang DW, Park JM, Bae HJ, Koo J, Lee J, Lee BC; Valsartan Efficacy on Modes T blood pressure REduction in acute ischemic stroke (VENTURE) Study Group. Modest blood pressure reduction with valsartan in acute ischemic stroke: a prospective, randomized, open-label, blinded-end-point trial. *Int J Stroke*. 2015;10:745–751. doi: 10.1111/ijss.12446.
243. Ojike N, Ravenell J, Seixas A, Masters-Israilov A, Rogers A, Jean-Louis G, Ogedegbe G, McFarlane SI. Racial disparity in stroke awareness in the US: an analysis of the 2014 National Health Interview Survey. *J Neurol Neurophysiol*. 2016;7:365.
244. Okumura K, Ohya Y, Maehara A, Wakugami K, Iseki K, Takishita S. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *J Hypertens*. 2005;23:1217–1223.
245. Ovbiagele B, Kidwell CS, Saver JL. Epidemiological impact in the United States of a tissue-based definition of transient ischemic attack. *Stroke*. 2003;34:919–924.
246. Ovesen C, Brizzi M, Pott FC, Thorsen-Meyer HC, Karlsson T, Ersson A, Christensen H, Norrlin A, Meden P, Krieger DW, Petersson J. Feasibility of endovascular and surface cooling strategies in acute stroke. *Acta Neurol Scand*. 2013;127:399–405. doi:10.1111/ane.12059.
247. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, Rueckert C, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Csiba L, Szabó L, Sohn SI, Tassinari T, Abdul-Rahim AH, Michel P, Cordier M, Vanacker P, Remillard S, Alberti A, Venti M, Scoditti U, Denti L, Orlandi G, Chiti A, Gialdini G, Bovi P, Carletti M, Rigatelli A, Putaala J, Tatlisumak T, Masotti L, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Martini G, Tsivgoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, Corea F, Del Sette M, Ageno W, De Lodovici ML, Bono G, Baldi A, D'Anna S, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Acciarresi M, D'Amore C, Imberti D, Zabzuni D, Doronin B, Volodina V, Consoli D, Galati F, Pieroni A, Toni D, Monaco S, Baronello MM, Barlinn K, Pallesen LP, Kepplinger J, Bodechtel U, Gerber J, Deleu D, Melikyan G, Ibrahim F, Akhtar N, Mosconi MG, Bubba V, Silvestri L, Lees KR. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and timing: the RAF study. *Stroke*. 2015;46:2175–2182. doi:10.1161/STROKEAHA.115.008891.
248. Pahs L, Droege C, Kneale H, Pancioli A. A novel approach to the treatment of orolingual angioedema after tissue plasminogen activator administration. *Ann Emerg Med*. 2016;68:345–348. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.02.019.
249. Pancioli AM, Broderick J, Brott T, Tomsick T, Khoury J, Bean J, del Zoppo G, Kleindorfer D, Woo D, Khatri P, Castaldo J, Frey J, Gebel J Jr, Kasner S, Kidwell C, Kwiatkowski T, Libman R, Mackenzie R, Scott P, Starkman S, Thurman RJ; for the CLEAR Trial Investigators. The combined approach to lysis utilizing eptifibatide and rt-PA in acute ischemic stroke: the CLEAR stroke trial. *Stroke*. 2008;39:3268–3276. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.517656.
250. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, Bateman G, Donnan G, Davis S, Levi C. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:1099–1107. doi: 10.1056/NEJMoa1109842.
251. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA*. 2001;286:2830–2838.

252. Penalzoza-Ramos MC, Sheppard JP, Jowett S, Barton P, Mant J, Quinn T, Mellor RM, Sims D, Sandler D, McManus RJ; on behalf of the BBC CLAHRC Investigators. Cost-effectiveness of optimizing acute stroke care services for thrombolysis. *Stroke*. 2014;45:553–562. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003216.
253. Perini F, De Boni A, Marcon M, Bolgan I, Pellizzari M, Dionisio LD. Systolic blood pressure contributes to intracerebral haemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2010;297:52–54. doi: 10.1016/j.jns.2010.06.025.
254. Phabphal K, Hirunpatch S. The effectiveness of low-cost teleconsultation for emergency head computer tomography in patients with suspected stroke. *J Telemed Telecare*. 2008;14:439–442. doi: 10.1258/jtt.2008.080603.
255. Piironen K, Tiainen M, Mustanoja S, Kaukonen KM, Meretoja A, Tatlisumak T, Kaste M. Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2014;45:486–491. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003180.
256. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistry A, James M, Chernova J, Jagger C. Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:48–56. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70263-1.
257. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, Johnston SC, Khalessi AA, Kidwell CS, Meschia JF, Ovbiagele B, Yavagal DR; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:3020–3035. doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
258. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack [published corrections appear in *Lancet*. 2002;359:2120 and *Lancet*. 2001;358:1556]. *Lancet*. 2001;358:1033–1041.
259. Puetz V, Bodechtel U, Gerber JC, Dzialowski I, Kunz A, Wolz M, Hentschel H, Schultheiss T, Kepplinger J, Schneider H, Wiedemann B, Wojciechowski C, Reichmann H, Gahn G, von Kummer R. Reliability of brain CT evaluation by stroke neurologists in telemedicine. *Neurology*. 2013;80:332–338. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f07d0.
260. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011;155:625–632. doi: 10.7326/0003-4819-155-9-201111010-00011.
261. Quality of Care and Outcomes Research in CVD and Stroke Working Groups. Measuring and improving quality of care: a report from the American Heart Association/American College of Cardiology First Scientific Forum on Assessment of Healthcare Quality in Cardiovascular Disease and Stroke. *Circulation*. 2000;101:1483–1493.
262. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Janjua N, Divani AA. Is IV tissue plasminogen activator beneficial in patients with hyperdense artery sign? *Neurology*. 2006;66:1171–1174. doi: 10.1212/01.wnl.0000208407.69544.5a.
263. Raco A, Caroli E, Isidori A, Salvati M. Management of acute cerebellar infarction: one institution's experience. *Neurosurgery*. 2003;53:1061–1605.
264. Rai AT, Smith MS, Boo S, Tarabishy AR, Hobbs GR, Carpenter JS. The 'pit-crew' model for improving door-to-needle times in endovascular stroke therapy: a Six-Sigma project. *J Neurointerv Surg*. 2016;8:447–452. doi:10.1136/neurintsurg-2015-012219.

265. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, James MA, Knight J, Markus HS, Mistri AK, Poulter NR; COSSACS Investigators. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:767–775. doi:10.1016/S1474-4422(10)70163-0.
266. Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ, Costa J. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;353:i1754.
267. Roffe C, Sills S, Pountain SJ, Allen M. A randomized controlled trial of the effect of fixed-dose routine nocturnal oxygen supplementation on oxygen saturation in patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;19:29–35. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.02.008.
268. Roffe C, Ali K, Warusevitane A, Sills S, Pountain S, Allen M, Hodson J, Lally F, Jones P, Crome P. The SOS pilot study: a RCT of routine oxygen supplementation early after acute stroke: effect on recovery of neurological function at one week. *PLoS One.* 2011;6:e19113. doi: 10.1371/journal.pone.0019113.
269. Roffe C, Nevel T, Sim J, Bishop J, Ives N, Ferdinand P, Gray R; Stroke Oxygen Study Investigators and the Stroke Oxygen Study Collaborative Group. Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: the Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:1125–1135. doi: 10.1001/jama.2017.11463.
270. Romano JG, Smith EE, Liang L, Gardener H, Camp S, Shuey L, Cook A, Campo-Bustillo I, Khatri P, Bhatt DL, Fonarow GC, Sacco RL, Schwamm LH. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With The Guidelines-Stroke registry. *JAMA Neurol.* 2015;72:423–431. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4354.
271. Rønning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke.* 1999;30:2033–2037.
272. Saber H, Silver B, Santillan A, Azarpazhooh MR, Misra V, Behrouz R. Role of emergent chest radiography in evaluation of hyperacute stroke. *Neurology.* 2016;87:782–785. doi:10.1212/WNL.0000000000002964.
273. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:2064–2089.
274. Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD000024.
275. Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD000024.
276. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD000029.
277. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Kjørv J, Lüders S, Murray GD, Richter PS, Roine RO, Terént A, Thijs V, Berge E; SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet.* 2011;377:741–750. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60104-9.
278. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY; on behalf of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a

- statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:1158–1192. doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364.
279. Sauser K, Levine DA, Nickles AV, Reeves MJ. Hospital variation in thrombolysis times among patients with acute ischemic stroke: the contributions of door-to-imaging time and imaging-to-needle time. *JAMA Neurol*. 2014;71:1155–1161. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1528.
 280. Saver JL, Goya IM, vanderLugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, Cardona P, Devlin TG, Frei DF, du Mesnil de Rochemont R, Berkhemer OA, Jovin TG, Siddiqui AH, van Zwam WH, Davis SM, Castaño C, Sapkota BL, Franssen PS, Molina C, van Oostenbrugge RJ, Chamorro Á, Lingsma H, Silver FL, Donnan GA, Shuaib A, Brown S, Stouch B, Mitchell PJ, Davalos A, Roos YB, Hill MD; HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1279–1288. doi: 10.1001/jama.2016.13647.
 281. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285–2295. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.
 282. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO; SWIFT Trialists. Solitaire Flow Restoration Device versus the Merci Retriever in patients with acute ischemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241–1249. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1.
 283. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, Stratton SJ, Pratt FD, Hamilton S, Conwit R, Liebeskind DS, Sung G, Kramer I, Moreau G, Goldweber R, Sanossian N; FAST-MAG Investigators and Coordinators. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:528–536. doi: 10.1056/NEJMoa1408827.
 284. Saxena M, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, Finfer S, Beasley R, Hyam J, Menon D, Rowan K, Myburgh J. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med*. 2015;41:823–832. doi: 10.1007/s00134-015-3676-6.
 285. Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, Schieber S, Mundiyanapurath S, Purrucker JC, Nagel S, Klose C, Pfaff J, Bendszus M, Ringleb PA, Kieser M, Möhlenbruch MA, Bösel J. Effect of conscious sedation vs general anesthesia on early neurological improvement among patients with ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1986–1996. doi: 10.1001/jama.2016.16623.
 286. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhäupl K, Diener HC, Dominiak P; on behalf of the Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003;34:1699–1703. doi: 10.1161/01.STR.0000075777.18006.89.
 287. Schwamm LH, Audebert HJ, Amarenco P, Chumbler NR, Frankel MR, George MG, Gorelick PB, Horton KB, Kaste M, Lackland DT, Levine SR, Meyer BC, Meyers PM, Patterson V, Stranne SK, White CJ; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Epidemiology and Prevention; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Recommendations for the implementation of telemedicine within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009;40:2635–2660. doi:10.1161/STROKEAHA.109.192361.
 288. Schwartz J, Dreyer RP, Murugiah K, Ranasinghe I. Contemporary prehospital emergency medical services response times for suspected stroke in the United States. *Prehosp Emerg Care*. 2016;20:560–565. doi: 10.3109/10903127.2016.1139219.

289. Scott PA, Meurer WJ, Frederiksen SM, Kalbfleisch JD, Xu Z, Haan MN, Silbergleit R, Morgenstern LB; INSTINCT Investigators. A mul- tilevel intervention to increase community hospital use of alteplase for acute stroke (INSTINCT): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013;12:139–148. doi:10.1016/S1474-4422(12)70311-3.
290. Seedat J, Penn C. Implementing oral care to reduce aspiration pneumo- nia amongst patients with dysphagia in a South African setting. *S Afr J Commun Disord.*2016;63.
291. Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, von Reutern GM, Seitz RJ, Röther J, Witte OW, Hamann G, Junghans U, Villringer A, Fiebach JB. Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke: the SaTIS trial. *Stroke.* 2011;42:2388–2392. doi:10.1161/STROKEAHA.110.599662.
292. Singhal A, Partners SPOTRIAS Investigators. A phase IIB clinical trial of normobaric oxygen therapy (NBO) in acute ischemic stroke (AIS). *Neurology.*2013;80(suppl):S02.001.
293. Singhal AB, Benner T, Roccatagliata L, Koroshetz WJ, Schaefer PW,Lo EH, Buonanno FS, Gonzalez RG, Sorensen AG. A pilot study ofnormo- baricoxygentherapyinacuteischemicstroke. *Stroke.*2005;36:797–802. doi: 10.1161/01.STR.0000158914.66827.2e.
294. Singletary EM, Charlton NP, Epstein JL, Ferguson JD, Jensen JL, MacPherson AI, Pellegrino JL, Smith WW, Swain JM,Lojero-Wheatley LF, Zideman DA. Part 15: first aid: 2015 American Heart Association and American Red Cross guidelines update for first aid. *Circulation.* 2015;132(suppl 2):S574–S589. doi: 10.1161/CIR.0000000000000269.
295. Sloan MA, Price TR, Petito CK, Randall AM, Solomon RE, Terrin ML, Gore J, Collen D, Kleiman N, Feit F. Clinical features and pathogen- esis of intracerebral hemorrhage after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction: the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Pilot and Randomized Clinical Trial combined experience. *Neurology.*1995;45:649–658.
296. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, Towfighi A, Whiteley WN, Zahuranec D. Accuracy of prediction instruments for diagnosing large vessel occlusion in individuals with suspected stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the earlymanagementofpatientswithacuteischemicstroke:aguidelinefor healthcareprofessionalsfromtheAmericanHeartAssociation/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49:e111–e122. doi: 10.1161/STR. 0000000000000160.
297. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, Towfighi A, Whiteley WN, Zahuranec D. Effect of dysphagia screening strategies on clinical outcomes after stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute isch- emic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49:e123– e128. doi: 10.1161/STR.0000000000000159.
298. Smith EE, Saver JL, Alexander DN, Furie KL, Hopkins LN, Katzan IL, Mackey JS, Miller EL, Schwamm LH, Williams LS; on behalf of the AHA/ASA Stroke Performance Oversight Committee. Clinical per- formance measures for adults hospitalized with acute ischemic stroke: performance measures for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:3472– 3498. doi: 10.1161/STR.0000000000000045.
299. Song S, Fonarow GC, Olson DM, Liang L, Schulte PJ, Hernandez AF, Peterson ED, Reeves MJ, Smith EE, Schwamm LH, Saver JL. Association of Get With The Guidelines–Stroke program participa- tion and clinical outcomes for Medicare beneficiaries with ischemic stroke. *Stroke.* 2016;47:1294–1302. doi: 10.1161/STROKEAHA. 115.011874.
300. Sørensen RT, Rasmussen RS, Overgaard K, Lerche A, Johansen AM, Lindhardt T. Dysphagia screening and intensified oralhygiene re- duce pneumonia after stroke. *J Neurosci Nurs.* 2013;45:139–146. doi: 10.1097/JNN.0b013e31828a412c.
301. Spokorny I, Raman R, Ernstrom K, Demaerschalk BM, Lyden PD, Hemmen TM, Guzik AK, Chen JY, Meyer BC. Pooled assessment of computed tomography interpretation by vascular neurologists in the STroke DOC telestroke network. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:511–515. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.04.023.

302. SPS3 Investigators Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367:817–825.
303. Stead LG, Gilmore RM, Decker WW, Weaver AL, Brown RD Jr. Initial emergency department blood pressure as predictor of survival after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2005;65:1179–1183. doi:10.1212/01. wnl.0000180939.24845.22.
304. Stead LG, Gilmore RM, Vedula KC, Weaver AL, Decker WW, Brown RD Jr. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. *Neurology*. 2006;66:1878–1881. doi: 10.1212/01. wnl.0000219628.78513.b5.
305. Steglich-Arnholm H, Holtmannspötter M, Kondziella D, Wagner A, Stavngaard T, Cronqvist ME, Hansen K, Højgaard J, Taudorf S, Krieger DW. Thrombectomy assisted by carotid stenting in acute ischemic stroke management: benefits and harms. *J Neurol*. 2015;262:2668–2675. doi: 10.1007/s00415-015-7895-0.
306. Stermer AB, Huisa BN, Zivin JA. The evolution of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke, including a pooled analysis of NEST-1 and NEST-2. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12:29–33. doi: 10.1007/s11886-009-0071-3.
307. Stone JA, Willey JZ, Keyrouz S, Butera J, McTaggart RA, Cutting S, Silver B, Thompson B, Furie KL, Yaghi S. Therapies for hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19:1. doi: 10.1007/s11940-017-0438-5.
308. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published online ahead of print November 12, 2013]. *Circulation*. doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
309. Su Y, Fan L, Zhang Y, Zhang Y, Ye H, Gao D, Chen W, Liu G. Improved neurological outcome with mild hypothermia in surviving patients with massive cerebral hemispheric infarction. *Stroke*. 2016;47:457–463. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009789.
310. Sundseth J, Sundseth A, Jacobsen EA, Pripp AH, Sorteberg W, Altmann M, Lindegaard KF, Berg-Johnsen J, Thommessen B. Predictors of early in-hospital death after decompressive craniectomy in swollen middle cerebral artery infarction. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159:301–306. doi: 10.1007/s00701-016-3049-0.
311. Suyama K, Horie N, Hayashi K, Nagata I. Nationwide survey of decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in Japan. *World Neurosurg*. 2014;82:1158–1163. doi: 10.1016/j.wneu.2014.07.015.
312. Shariat A, Yaghoubi E, Farazdaghi M, Aghasadeghi K, Borhani Haghighi A. Comparison of medical treatments in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: a randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2013;18:94–98.
313. Tan Tanny SP, Busija L, Liew D, Teo S, Davis SM, Yan B. Cost-effectiveness of thrombolysis within 4.5 hours of acute ischemic stroke: experience from Australian stroke center. *Stroke*. 2013;44:2269–2274. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001295.
314. Target Stroke Phase II website http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/Professionals/TargetStroke/Target-Stroke-Phase-II_UCM_469859_Article.jsp#.Wk1CBd-nF3g. Accessed January 3, 2018.
315. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–1587.
316. Toni D, Ahmed N, Anzini A, Lorenzano S, Brozman M, Kaste M, Mikulik R, Putaala J, Wahlgren N; SITS Investigators. Intravenous thrombolysis in young stroke patients: results from the SITS-ISTR. *Neurology*. 2012;78:880–887. doi:10.1212/WNL.0b013e31824d966b.

317. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:565–575.
318. Touma L, Filion KB, Sterling LH, Atallah R, Windle SB, Eisenberg MJ. Stent retrievers for the treatment of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2016;73:275–281. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4441.
319. Towfighi A, Ovbiagele B, El Hussein N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, Mitchell PH, Skolarus LE, Whooley MA, Williams LS; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Poststroke depression: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48:e30–e43. doi: 10.1161/STR.000000000000113.
320. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, Cordonnier C, Fiebach JB, Scheitz JF, Klinger-Gratz PP, Oppenheim C, Goyal N, Safouris A, Mattle HP, Alexandrov AW, Schellinger PD, Alexandrov AV. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73:675–683. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0292.
321. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke: International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349:1569–1581.
322. Vagal A, Meganathan K, Kleindorfer DO, Adeoye O, Hornung R, Khatri P. Increasing use of computed tomographic perfusion and computed tomographic angiograms in acute ischemic stroke from 2006 to 2010. *Stroke*. 2014;45:1029–1034. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004332.
323. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W; DECIMAL, DESTINY, and HAMLET Investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6:215–222. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70036-4.
324. van Wijngaarden JD, Dirks M, Niessen LW, Huijsman R, Dippel DW. Do centres with well-developed protocols, training and infrastructure have higher rates of thrombolysis for acute ischaemic stroke? *QJM*. 2011;104:785–791. doi: 10.1093/qjmed/hcr075.
325. Vellimana AK, Kadkhodayan Y, Rich KM, Cross DT 3rd, Moran CJ, Zazulia AR, Lee JM, Chicoine MR, Dacey RG Jr, Derdeyn CP, Zipfel GJ. Symptomatic patients with intraluminal carotid artery thrombus: outcome with a strategy of initial anticoagulation. *J Neurosurg*. 2013;118:34–41. doi: 10.3171/2012.9.JNS12406.
326. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A, Manios E, Konstantopoulou P, Mavrikakis M. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med*. 2004;255:257–265.
327. Visvanathan A, Dennis M, Whiteley W. Parenteral fluid regimens for improving functional outcome in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD011138.
328. von Kummer R, Mori E, Truelsen T, Jensen JS, Grønning BA, Fiebach JB, Lovblad KO, Pedraza S, Romero JM, Chabriat H, Chang KC, Dávalos A, Ford GA, Grotta J, Kaste M, Schwamm LH, Shuaib A, Albers GW; for the DIAS-4 Investigators. Desmoteplase 3 to 9 hours after major artery occlusion stroke: the DIAS-4 Trial (Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2016;47:2880–2887. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013715.
329. Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Nakajima S, Yahagi N. Ozagrel for patients with noncardioembolic ischemic stroke: a propensity score-matched analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:2828–2837. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.044.

330. Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsubara T, Fushimi K, Nakajima S, Yahagi N. Outcomes of argatroban treatment in patients with atriothrombotic stroke: observational nationwide study in Japan. *Stroke*. 2016;47:471–476. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011250.
331. Wagner C, Marchina S, Deveau JA, Frayne C, Sulmonte K, Kumar S. Risk of stroke associated pneumonia and oral hygiene. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41:35–39. doi: 10.1159/000440733.
332. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275–282. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60149-4.
333. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G; for the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39:3316–3322. doi:10.1161/STROKEAHA.107.510768.
334. Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, Indredavik B, Ryman T. The Intravenous Nimodipine West European Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1994;4:204–210.
335. Walter N Kernan, Bruce Ovbiagele, Henry R Black, Dawn M Bravata, Marc I Chimowitz, Michael D Ezekowitz, Margaret C Fang, Marc Fisher, Karen L Furie, Donald V Heck, S Claiborne Clay Johnston, Scott E Kasner, Steven J Kittner, Pamela H Mitchell, Michael W Rich, DeJuran Richardson, Lee H Schwamm, John A Wilson, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease 2014 Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischaemic Attack. *AHA/ASA; Stroke*. 2014;45:2160–2236.
336. Waltimo T, Haapaniemi E, Surakka IL, Melkas S, Sairanen T, Sibolt G, Tatlisumak T, Strbian D. Post-thrombolytic blood pressure and symptomatic intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2016;23:1757–1762. doi: 10.1111/ene.13118.
337. Wan YH, Nie C, Wang HL, Huang CY. Therapeutic hypothermia (different depths, durations, and rewarming speeds) for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:2736–2747. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.017.
338. Wang Q, Chen C, Chen XY, Han JH, Soo Y, Leung TW, Mok V, Wong KS. Low-molecular-weight heparin and early neurologic deterioration in acute stroke caused by large artery occlusive disease. *Arch Neurol*. 2012;69:1454–1460. doi: 10.1001/archneurol.2012.1633.
339. Wang QS, Chen C, Chen XY, Han JH, Soo Y, Leung TW, Mok V, Wong KS. Low-molecular-weight heparin versus aspirin for acute ischemic stroke with large artery occlusive disease: subgroup analyses from the Fraxiparin in Stroke Study for the treatment of ischemic stroke (FISS-tris) study. *Stroke*. 2012;43:346–349. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628347.
340. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, Liu L, Meng X, Wang A, Wang C, Wang Y; on behalf of the CHANCE Investigators. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation*. 2015;132:40–46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791.
341. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369:11–19. doi: 10.1056/NEJMoa1215340.
342. Wardlaw J, Brazzelli M, Miranda H, Chappell F, McNamee P, Scotland G, Quayyum Z, Martin D, Shuler K, Sandercock P, Dennis M. An assessment of the cost-effectiveness of magnetic resonance, including diffusion-weighted imaging, in patients with transient ischaemic attack and minor stroke: a

- systematic review, meta-analysis and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014;18:1–368, v. doi: 10.3310/hta18270.
343. Wardlaw JM, Carpenter T, Sakka E, Mair G, Cohen G, Shuler K, Palmer JM, Innes K, Sandercock PA. Imaging perfusion deficits, arterial patency and thrombolysis safety and efficacy in acute ischaemic stroke: an observational study of the effect of advanced imaging methods in the Third International Stroke Trial (IST-3), a randomised controlled trial. *Efficacy Mech Eval*. 2014;1(3). doi:10.3310/eme.01030.
 344. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2364–2372. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60738-7.
 345. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD000213.
 346. Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke*. 2004;35:2477–2483. doi: 10.1161/01.STR.0000143453.78005.44.
 347. Whiteley WN, Adams HP Jr, Bath PM, Berge E, Sandset PM, Dennis M, Murray GD, Wong KS, Sandercock PA. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2013;12:539–545. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70079-6.
 348. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e576S–600S.
 349. Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kasner SE, Kimberly WT, Schwab S, Smith EE, Tamargo RJ, Wintermark M; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:1222–1238. doi:10.1161/01.str.0000441965.15164.d6.
 350. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, Deruyter F, Eng JJ, Fisher B, Harvey RL, Lang CE, MacKay-Lyons M, Ottenbacher KJ, Pugh S, Reeves MJ, Richards LG, Stiers W, Zorowitz RD; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research.
 351. Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, Mayer O, Vanek J, Filipovsky J, Cifkova R. Low blood pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with decreased survival. *J Hypertens*. 2015;33:339–345. doi: 10.1097/HJH.0000000000000414.
 352. Wu W, Huo X, Zhao X, Liao X, Wang C, Pan Y, Wang Y, Wang Y; TIMS-CHINA Investigators. Relationship between blood pressure and outcomes in acute ischemic stroke patients administered lytic medication in the TIMS-China Study. *PLoS One*. 2016;11:e0144260. doi: 10.1371/journal.pone.0144260.
 353. Xian Y, Xu H, Lytle B, Blevins J, Peterson ED, Hernandez AF, Smith EE, Saver JL, Messe SR, Paulsen M, Suter RE, Reeves MJ, Jauch EC, Schwamm LH, Fonarow GC. Use of strategies to improve door-to-needle times with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke in clinical practice: findings from Target: Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003227. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003227.
 354. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, Leon Guerrero CR, Ali S, Martin-Schild S, Sands KA, Noorian AR, Blum CA, Chaudhary S, Schwamm LH, Liebeskind DS, Marshall RS, Willey JZ. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: a multicenter retrospective study. *JAMA Neurol*. 2015;72:1451–1457. doi:10.1001/jamaneurol.2015.2371.

355. Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol.* 2014;71:1181–1185. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1210.
356. Yaghi S, Haggiagi A, Sherzai A, Marshall RS, Agarwal S. Use of recombinant factor VIIa in symptomatic intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis. *Clin Pract.* 2015;5:756. doi: 10.4081/cp.2015.756.
357. Yang MH, Lin HY, Fu J, Roodrajeetsing G, Shi SL, Xiao SW. Decompressive hemicraniectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: a systematic review and meta-analysis. *Surgeon.* 2015;13:230–240. doi:10.1016/j.surge.2014.12.002.
358. Yarbrough CK, Ong CJ, Beyer AB, Lipsey K, Derdeyn CP. Endovascular thrombectomy for anterior circulation stroke: systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2015;46:3177–3183. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009847.
359. Yi X, Lin J, Wang C, Zhang B, Chi W. Low-molecular-weight heparin is more effective than aspirin in preventing early neurologic deterioration and improving six-month outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:1537–1544. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.12.036.
360. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S, Chaudhry ZA, Issa MA, Fugate JE, Linfante I, Liebeskind DS, Khatri P, Jovin TG, Kallmes DF, Dabus G, Zaidat OO; for the CerebralAngiographic Revascularization Grading Collaborators. Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy. *Stroke.* 2013;44:2509–2512. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001990.
361. Yu JW, Choi JH, Kim DH, Cha JK, Huh JT. Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 70 years old. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* 2012;14:65–74. doi: 10.7461/jcen.2012.14.2.65.
362. Zaidi SF, Shawver J, Espinosa Morales A, Salahuddin H, Tietjen G, Lindstrom D, Parquette B, Adams A, Korsnack A, Jumaa MA. Stroke care: initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke. *J Neurointerv Surg.* 2017;9:631–635. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012476.
363. Zivin JA, Albers GW, Bornstein N, Chippendale T, Dahlof B, Devlin T, Fisher M, Hacke W, Holt W, Ilic S, Kasner S, Lew R, Nash M, Perez J, Rymer M, Schellinger P, Schneider D, Schwab S, Velkamp R, Walker M, Streeter J; for the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial-2 Investigators. Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2009;40:1359–1364. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547547.
364. Zhao J, Su YY, Zhang Y, Zhang YZ, Zhao R, Wang L, Gao R, Chen W, Gao D. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. *Neurocrit Care.* 2012;17:161–171. doi: 10.1007/s12028-012-9703-3.

7. Shtojcat

7.1 Shkurtesat

ACM - Arteria Cerebri Media

BE - Bashkimi Evropian

EKG - Elektrokardiografia

ESO - European Stroke Organization

KN - Klinika e Neurologjisw

KR - Klinika e Radiologjisw

MMM - Menaxhimi më i Mirë Mjekësor

MSh - Ministria e Shëndetësisë

OBSh - Organizata Botërore e Shëndetësisë

OEM - Okluzioni i Enëve të Mëdha

QKUK - Qendra Klinike Universitare e Kosovës

RM - Rezonanca Magnetike

SISH - Sistemi Informativ Shëndetësor

SHME - Shërbimi Mjekësor Emergjent

SHSKUK - Shërbimi Spitalor Klinik Universitar i Kosovës

TIA - Ataku iskemik transitor

TK - Tomografia e Kompjuterizuar