

ARTICOL DE SINTEZĂ

## Recomandările și strategiile actuale de tratament al accidentului vascular cerebral ischemic acut: articol de sinteză

Stanislav Groppa<sup>1,2,3,5†\*</sup>, Eremei Zota<sup>1,2,4†</sup>, Adrian Bodiu<sup>1,2,4†</sup>, Alexandru Gasnaș<sup>1,2,4†</sup>, Pavel Gavriliuc<sup>1,2†</sup>, Natalia Ciobanu<sup>1,2,4†</sup>, Pavel Leahu<sup>1,2,4†</sup>, Igor Crivorucica<sup>2,4†</sup>, Cristina Barbu<sup>2,4†</sup>, Danu Glavan<sup>1,2,4†</sup>, Tatiana Bălănuță<sup>2,4†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de neurologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Departamentul Neurologie, Epileptologie și Boli Interne, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>4</sup>Laboratorul de Boli Cerebrovasculare și Epilepsie, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>5</sup>Centrul Național de Epileptologie, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova.

Manuscript received on: 05.06.2020

Accepted for publication on: 08.08.2020

### Autor corespondent:

Stanislav Groppa, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM  
Catedra de neurologie nr. 2  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: stgroppa@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Tema criteriilor de selecție pentru tratamentul prin trombectomie sau tromboliză încă este dezbătută, din considerente că acestea, conform unor autori, tind spre a fi niște factori de prognostic ai unei evoluții favorabile și ar priva unii pacienți de tratamente eficiente.

### Ipoteza de cercetare

Sistematizarea și analiza datelor din literatură, protocoale locale și ghiduri internaționale referitoare la managementul accidentului vascular ischemic acut.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Lucrarea reprezintă o sinteză a celor mai recente articole și ghiduri în managementul accidentului vascular ischemic acut în vederea grăbirii implementării recomandărilor acestora la nivel regional.

REVIEW ARTICLE

## Recommendations and current strategies for the treatment of acute ischemic stroke: review article

Stanislav Groppa<sup>1,2,3,5†\*</sup>, Eremei Zota<sup>1,2,4†</sup>, Adrian Bodiu<sup>1,2,4†</sup>, Alexandru Gasnaș<sup>1,2,4†</sup>, Pavel Gavriliuc<sup>1,2†</sup>, Natalia Ciobanu<sup>1,2,4†</sup>, Pavel Leahu<sup>1,2,4†</sup>, Igor Crivorucica<sup>2,4†</sup>, Cristina Barbu<sup>2,4†</sup>, Danu Glavan<sup>1,2,4†</sup>, Tatiana Balanuta<sup>2,4†</sup>

<sup>1</sup>Chair of neurology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Department of Neurology, Epileptology and Internal Diseases, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Laboratory of Neurobiology and Medical Genetics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>4</sup>Laboratory of Cerebrovascular Diseases and Epilepsy, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>5</sup>National Center for Epileptology, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 05.06.2020

Accepted for publication on: 08.08.2020

### Corresponding author:

Stanislav Groppa, PhD, univ. prof., academician of ASM  
Chair of neurology no. 2  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: stgroppa@gmail.com

### What is not known yet, about the topic

The issue of selection criteria for thrombectomy or thrombolysis is still debated as, according to some authors, these tend to be prognostic factors for a favorable outcome and would deprive some patients of effective treatments.

### Research hypothesis

Systematization and analysis of data from the literature, local protocols and international guidelines related to the management of acute ischemic stroke.

### Article's added novelty on this scientific topic

The paper is a synthesis of the latest articles and guidelines in the management of acute ischemic stroke in order to speed up the implementation of their recommendations at the regional level.

## Rezumat

**Introducere.** Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă a doua cauză de mortalitate și a treia cauză de dizabilitate în lume. Recunoașterea precoce a simptomelor unui AVC este esențială pentru a solicita asistență în timp util. În ultimul deceniu au fost publicate mai multe protocoale, ghiduri și recomandări cu privire la managementul AVC sau de management al unor aspecte specifice ale AVC.

**Material și metode.** Studiu de tip revistă narativă de literatură. Căutare bibliografică în baza de date *PubMed* și *Google Scholar*, aplicând cuvintele cheie: „accident vascular cerebral”, „tromboliză”, „trombectomie”, „ghid”, „protocol” și „tratament”. Au fost segregate publicațiile în extenso apărute în reviste recunoscute prioritar pe perioada ultimilor 5 ani. A fost selectată și procesată informația despre diagnosticul, tratamentul și prognosticul AVC ischemic, astfel bibliografia finală a inclus 76 referințe.

**Rezultate.** Bibliografia finală conține 76 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză. Este de evidențiat faptul că în ultimul deceniu s-au înregistrat progrese substanțiale în opțiunile de tratament ale AVC ischemic. Medicina bazată pe dovezi a demonstrat că tratamentul specific al AVC acut este procedura de reperfuție, efectuată prin terapia trombolitică și trombectomie endovasculară, care permit restabilirea fluxului sanguin în zona afectată a creierului, îmbunătățind rezultatele funcționale. Astfel, la etapa actuală tratamentul trombolitic intravenos cu activator recombinat al plasminogenului tisular reprezintă unicul tratament farmacologic aprobat în AVC ischemic acut, iar terapia endovasculară este standardul de tratament al pacienților cu AVC ischemic provocat de ocluzia unui vas mare. Algoritmii operaționali elaborați permit minimalizarea timpului „ușă-ac” prin selectarea rapidă a pacienților și implică o evaluare clinică minuțioasă, imagistică cerebrală și vasculară

**Concluzii.** Tratamentul specific al AVC acut este procedura de reperfuție, efectuată prin terapia trombolitică și terapia endovasculară, reprezentând standardul de tratament al pacienților cu AVC ischemic. Selecția adecvată a candidaților și folosirea dispozitivelor de ultimă generație, ne oferă rezultate bune în rata recanalizării și evoluției clinice.

**Cuvinte cheie:** accident vascular cerebral, tratament, reperfuție.

## Introducere

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă a doua cauză de mortalitate și a treia cauză de dizabilitate în lume [1, 2]. AVC reprezintă cea mai importantă cauză de morbiditate și dizabilitate pe termen lung în Europa, iar modificările demografice au dus la o creștere atât a incidenței, cât și a prevalenței acesteia. Ponderele AVC în structura bolilor cerebrovasculare în Republica Moldova, în medie, constituie 25,0%. Media incidenței AVC, în perioada 2004-2014, a fost egală cu 9,5 cazuri la 10000 locuitori (AVC ischemic – 6,4 și hemoragic – 3,2 cazuri la 10000 locuitori). Media mortalității prin AVC,

## Abstract

**Introduction.** Stroke is the second leading cause of death and the third leading cause of disability in the world. Early recognition of the symptoms of a stroke is essential to seek timely assistance. Several protocols, guidelines and recommendations on stroke management or the management of specific aspects of stroke have been published in the last decade.

**Material and methods.** Review type study. Bibliographic search in *PubMed* and *Google Scholar* databases, applying the keywords: “stroke”, “thrombolysis”, “thrombectomy”, “guide”, “protocol” and “treatment”. The full articles published in known journals during the last 5 years as a priority have been selected. Information on ischemic stroke diagnosis, treatment, and prognosis was selected and processed, so the final bibliography included 76 references.

**Results.** The final bibliography contains 76 relevant sources, which were considered representative for the materials published on the topic of this synthesis article. It is noteworthy that substantial progress has been made in the treatment options for ischemic stroke in the last decade. Evidence-based medicine has shown that the specific treatment of acute stroke is the reperfusion procedure, performed by thrombolytic therapy and endovascular thrombectomy, which allow the restoration of blood flow in the affected area of the brain, improving functional results. Thus, at the current stage, intravenous thrombolytic treatment with recombinant tissue plasminogen activator is the only approved pharmacological treatment in acute ischemic stroke, and endovascular therapy is the standard of treatment for patients with ischemic stroke caused by large vessel occlusion. The elaborated operational algorithms allow the minimization of the “door-needle” time by quick selection of patients and involve a thorough clinical evaluation, cerebral and vascular imaging.

**Conclusions.** The specific treatment of acute ischemic stroke is the reperfusion procedure, performed by thrombolytic therapy and endovascular therapy, representing the standard of treatment of patients with ischemic stroke. The proper selection of candidates and the use of state-of-the-art devices give us good results in the rate of recanalization and clinical evolution.

**Key words:** stroke, treatment, reperfusion.

## Introduction

Stroke is the second leading cause of death and third cause of disability in the world [1, 2]. Stroke is the leading cause of long-term morbidity and disability in Europe, and demographic changes have led to an increase in both its incidence and prevalence. The share of stroke in the structure of cerebrovascular diseases in the Republic of Moldova, on average, is 25.0%. The average incidence of stroke, in the period 2004-2014, was equal to 9.5 cases per 10,000 inhabitants (ischemic stroke – 6.4 and hemorrhagic stroke – 3.2 cases per 10,000 inhabitants). The average mortality from stroke, entirely by re-

integral pe republică, constituie 201,2 (zona de Nord – 266,1, Centru – 152,6 și Sud – 235,7) cazuri la 100000 de locuitori [3]. În ultimul deceniu au fost publicate mai multe protocoale, ghiduri și recomandări cu privire la managementul AVC sau de management al unor aspecte specifice ale AVC-ului [4-7]. Mai recent, Registry of Stroke Care Quality se focalizează asupra studierii și elaborării standardelor de îngrijire și asupra nevoilor de cercetare din Europa [8]. În viitor, o armonizare globală a ghidurilor de AVC va fi în atenția Organizației Mondiale de AVC, sprijinită de Organizația Europeană de AVC și de alte societăți regionale și naționale de AVC.

### Conceptul de timp în accidentul vascular cerebral

Conceptul „timpul este creier” este viabil și în prezent, cu aproximativ 1,9 milioane de neuroni pierduți la fiecare minut de ischemie. Această noțiune înseamnă pur și simplu că, cu cât mai mult timp trece înainte ca un pacient cu AVC să primească tratament, cu atât consecințele vor fi mai grave. În același timp înseamnă că, dacă AVC este tratat imediat, leziunile cerebrale vor fi reduse la minimum. Cu toate acestea, în afară de timp se asociază mai mulți factori care determină gradul final de leziune. Astfel de factori includ circulația colaterală [9], răspunsul inflamator, necesitatea metabolică și leziunile anterioare cerebrale [10]. Volumul de mismatch prin difuzie ponderată (DWI) / secvențe de recuperare a inversiunii atenuate de fluid (FLAIR) determinat prin rezonanță magnetică (IRM) și volumul de mismatch prin perfuzie la tomografie computerizată (CT) în triajul pacientului cu AVC la peste 6 ore de la debutul simptomelor sunt instrumente potențiale pentru a identifica pe cei care ar putea beneficia în continuare de tratament prin trombectomie. În mai 2017, au fost prezentate rezultatele studiului DAWN ce au arătat o creștere dramatică a probabilității unui rezultat favorabil în rândul pacienților cu ocluzie a vaselor mari care aveau un profil imagistic favorabil la CT cu perfuzie [11, 12]. Se estimează că 2% - 5% dintre pacienții cu AVC sunt eligibili pentru tratament pe baza acestor constatări.

DEFUSE-3, un studiu multicentric, a concluzionat recent că la pacienți selectați, la 6-16 ore de la debutul simptomelor, terapia endovasculară este superioară terapiei medicale. Criteriile de includere au vizat pacienții cu variabile fiziologice mai bune în obținerea unor rezultate mai bune și au fost incluși pacienții cu scala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)  $\geq 6$ , volumul infarctului  $< 70$  ml la perfuzie CT sau DWI și un volum de mismatch de cel puțin 15 ml la investigațiile imagistice prin perfuzie [13]. Este important de menționat, că, acest studiu a inclus pacienți cu vârsta de până la 90 de ani, analiza subgrupului relevând beneficiile, indiferent de vârstă, având în vedere că sunt îndeplinite criteriile de includere.

Acest studiu și studiile anterioare au folosit, scorul Alberta Stroke Program Early CT (ASPECT) ca instrument de screening, pentru a evalua volumul de infarct cerebral la CT, la pacienții cu AVC în bazinul arterei cerebrale medii (ACM). Acest scor variază de la 0 la 10, prin care 10 nu prezintă semne de infarct acut, în timp ce 0 reprezintă un infarct complet al teritoriului ACM [13, 14].

Efectuarea investigațiilor imagistice facilitează luarea deciziilor și este o componentă obligatorie în managementul pacienților cu AVC.

public, is 201.2 (North area – 266.1, Center – 152.6 and South – 235.7) cases per 100,000 inhabitants [3]. Several protocols, guidelines and recommendations on stroke management or the management of specific aspects of stroke have been published in the last decade [4-7]. More recently, the Registry of Stroke Care Quality focuses on the study and development of care standards and research needs in Europe [8]. In the future, a global harmonization of stroke guidelines will be the focus of the World Stroke Organization, supported by the European Stroke Organization and other regional and national stroke societies.

### Significance of time in stroke

The notion of “time is brain” is still key, with an estimated 1.9 million neurons lost with each minute of ischemia. It simply means that the more time passes before a stroke patient receives treatment, the worst the repercussions will be. But it also means that if the stroke is treated immediately, brain damage will be minimized. However, many factors beside time determine the ultimate extent of injury. Such factors include collateral circulation [9], inflammatory response, metabolic demand, and premonitory leukoaraiosis burden [10]. Diffusion-weighted imaging (DWI) / Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) mismatch on magnetic resonance imaging (MRI) and perfusion computer tomography (CT) mismatch in the triage of stroke patient presenting beyond 6 h are potential tools to identify those who might still benefit from treatment in that frame. In May 2017, the results of the DAWN trial were announced and showed a dramatic increase in the likelihood of a favorable outcome among patients with large vessel occlusion who had a favorable imaging profile on CT perfusion [11, 12]. An additional 2%-5% of stroke patients are estimated to be eligible for treatment based on these findings.

DEFUSE-3, a multicenter, open label trial, has recently concluded that in selected patients endovascular therapy is superior to medical therapy, 6-16 hours after stroke onset. Inclusion criteria aimed at selecting patient with better physiologic variables in obtaining better outcomes and these included those with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)  $\geq 6$ , core infarct volume of  $< 70$  mL on CT perfusion or DWI, and mismatch volume of at least 15 mL on perfusion imaging [13]. Off note, this study included patients up to 90 years of age, with subgroup analysis revealing benefit irrespective of age given the inclusion criteria are met [14].

These and prior studies also used the Alberta Stroke Program Early CT (ASPECT) score as a screening tool, to evaluate for infarct volume on head CT, in cases with middle cerebral artery (MCA) strokes. This score ranges from 0 to 10, whereby 10 shows no signs of acute infarction, whereas 0 represents a complete MCA territory infarction [13, 14].

Standardization and automation of image processing, ultimately facilitating decision-making, is an area of interest and development.

### Newer concept in neuroprotection

Concurrently, neuroprotection has gained ground with multiple ongoing trials. The FAST-MAG trial studied the potential effect of high-dose magnesium sulfate in the prehospital

### Concepte actuale de neuroprotecție

În ultima perioadă tot mai multe studii sunt efectuate pentru a demonstra neuroprotecția unor medicamente. Studiul FAST-MAG a studiat efectul neuroprotectiv al sulfatului de magneziu în doze mari la etapa pre-spital (adică ambulanța) la pacienții în care se suspectă un AVC acut. Studiul nu a arătat beneficii sau efecte adverse la 90 de zile de la administrarea de magneziu, dar a dovedit fezabilitatea administrării timpurii a medicamentului înainte de sosirea în spital [15]. Alte studii recente cu rezultate negative similare au inclus eritropoietina [16], dapsona [17], citicolina [18] și albumina [19]. Studiile în curs includ terapia cu statine în studiul NeuSTART [20], Tocotrienol în studiul SATURN [21] și pioglitazonă [22].

Prevenția secundară a AVC include mai multe studii în curs de desfășurare. Inhibiția orientată spre trombocite la un atac ischemic tranzitor și AVC ischemic minor (studiu POINT) vizează evaluarea beneficiului antiplachetarelor în terapie duală (aspirină și clopidogrel) timp de 3 luni în prevenirea evenimentelor vasculare majore [23]. Mai mult, au fost publicate recent trei studii care indică faptul că la pacienți selectați, închiderea foramenului oval persistent (FOP) este benefică, dar nu este lipsită de risc, în special complicațiile endovasculare și fibrilația atrială. Pacienții cu un FOP mare asociat cu aneurism septal sau cu un șunt intraatrial mare beneficiază cel mai mult. Beneficiul închiderii FOP în comparație cu terapia antiplachetară a fost net superior la o monitorizare de lungă durată [24-26].

Pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară (sau flutter atrial) și un scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc de 1 sau mai mult prezintă un risc crescut de evenimente embolice și necesită anticoagulare pe tot parcursul vieții. Scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc este un scor dat comorbidităților cunoscute pentru creșterea riscului de tromboembolism în fibrilația atrială și include insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă, diabet, antecedente de AVC / atac ischemic tranzitoriu (AIT) și sex feminin [27]. Din punct de vedere istoric, acest lucru a fost realizat cu warfarină (un antagonist al vitaminei K). Cu toate acestea, datorită necesității unei monitorizări frecvente a nivelurilor terapeutice a Raportului internațional normalizat (INR) și dificultății în menținerea intervalului terapeutic, pe piață au fost introduse o nouă clasă de anticoagulante. Aceste medicamente, inclusiv dabigatran, care este un inhibitor direct al trombinei, apixaban, rivaroxaban și edoxaban (inhibitori ai factorului Xa), sunt la fel de eficiente ca warfarina cu riscuri mai mici de hemoragii majore. În plus față de fibrilația atrială, indicațiile pentru utilizarea inhibitorilor direcți includ tromboza venoasă profundă, care poate duce la AVC în cadrul unui FOP, denumit AVC paradoxal. Limitările majore ale acestor medicamente sunt lipsa inversării în cazul unei hemoragii majore. S-a postulat că dializa este eficientă în scăderea concentrațiilor serice active ale respectivelor medicamente; în plus, dabigatran are un agent de inversare, idarucizumab [28]. Noi strategii și agenți de inversare sunt în curs de desfășurare.

Studiul COMPASS recent încheiat a analizat beneficiile agenților antitrombotici duali, rivaroxaban și aspirina, comparându-le cu aspirina în monoterapie sau cu rivaroxaban în monoterapie, la pacienții cu boală vasculară. Pacienții incluși au

setting (i.e., ambulance) in patients with suspected acute ischemic stroke (AIS). The study did not show benefit or harm of magnesium administration at 90 days, yet proved the feasibility of early administration of medications prior to hospital arrival [15]. Other recent studies with similar negative outcomes included erythropoietin [16], dapsone [17], citicolina [18], and albumin [19]. Ongoing trials include statin therapy in the NeuSTART study [20], Tocotrienol in the SATURN study [21], and pioglitazone [22].

Secondary stroke prevention has also gained traction, with several studies in the pipeline. The Platelet-Oriented Inhibition in New transient ischemic attacks (TIA) and Minor Ischemic Stroke (POINT trial) aims at evaluating the benefit of dual antiplatelets (aspirin and clopidogrel) for 3 months in preventing major vascular events [23]. Furthermore, three trials have been recently published indicating that in selected patients, patent foramen ovale (PFO) closure is beneficial, but is not without risk, specifically device complications and atrial fibrillation. Patients with a large PFO associated with septal aneurysm or a large intra-atrial shunt benefit the most. The benefit in PFO closure compared with antiplatelet therapy was persistent during long-term follow-up [24-26].

Patients with nonvalvular atrial fibrillation (or atrial flutter) and a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc score of 1 or more are at high risk of embolic events and benefit from lifelong anticoagulation. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc score is a score given to comorbidities known to increase the risk of thromboembolism in atrial fibrillation and includes congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, history of stroke/transient ischemic attack (TIA) and female gender [27]. Historically, this was accomplished with warfarin (a vitamin K antagonist). Yet, due to the need of frequent monitoring of therapeutic levels of International Normalized Ratio (INR), and the difficulty in maintaining this therapeutic range, a novel class of anticoagulants have been introduced to the market. These medications, including dabigatran which is a direct thrombin inhibitor, apixaban, rivaroxaban, and edoxaban (Factor Xa inhibitors), are as effective as warfarin with lower risks of major hemorrhages. In addition to atrial fibrillation, indications for use of the direct inhibitors include deep venous thrombosis, which can lead to strokes in the setting of a PFO, termed as paradoxical strokes. The major limitations of these medications are the lack of reversal in case of a major hemorrhage. Dialysis has been postulated to be effective in decreasing the active serum concentrations of said medications; in addition, dabigatran has a reversal agent, idarucizumab [28]. New reversal agents and strategies are in the pipeline.

The recently concluded COMPASS study analyzed the benefits of dual antithrombotic agents, rivaroxaban and aspirin, comparing it with single antithrombotic agent - aspirin alone or rivaroxaban alone, in patients with stable vascular disease. The included patients were those with coronary artery disease and peripheral vascular disease, in addition to asymptomatic carotid atherosclerotic disease. The study revealed that combination of low-dose rivaroxaban and aspirin decreases risk of cardiovascular events including stroke in this patient population. Yet, this is offset with a significantly higher risk of bleeding [29]. Similarly, the POINT trial [23] and NAVIGATE ESUS



fost cei cu boală coronariană, boală vasculară periferică și boala aterosclerotică carotidă asimptomatică. Studiul a apreciat că combinația de rivaroxaban cu doze mici și aspirină scade riscul de evenimente cardiovasculare, inclusiv AVC, la această populație de pacienți. Cu toate acestea, acest lucru este compensat cu un risc semnificativ mai mare de hemoragie [29]. În mod similar, studiul POINT [23] și studiul NAVIGATE ESUS [30] au publicat recent rezultate negative. Studiul POINT a investigat utilitatea terapiei antiplachetare duble timp de 3 luni după AIT sau AVC minor [29]; pe de altă parte, NAVIGATE ESUS a investigat utilitatea anticoagulării cu rivaroxaban pentru AVC determinate a fi embolice fără o cauză evidentă, cum ar fi fibrilația atrială [30].

#### Imagistica în AVC acut. Tomografia computerizată

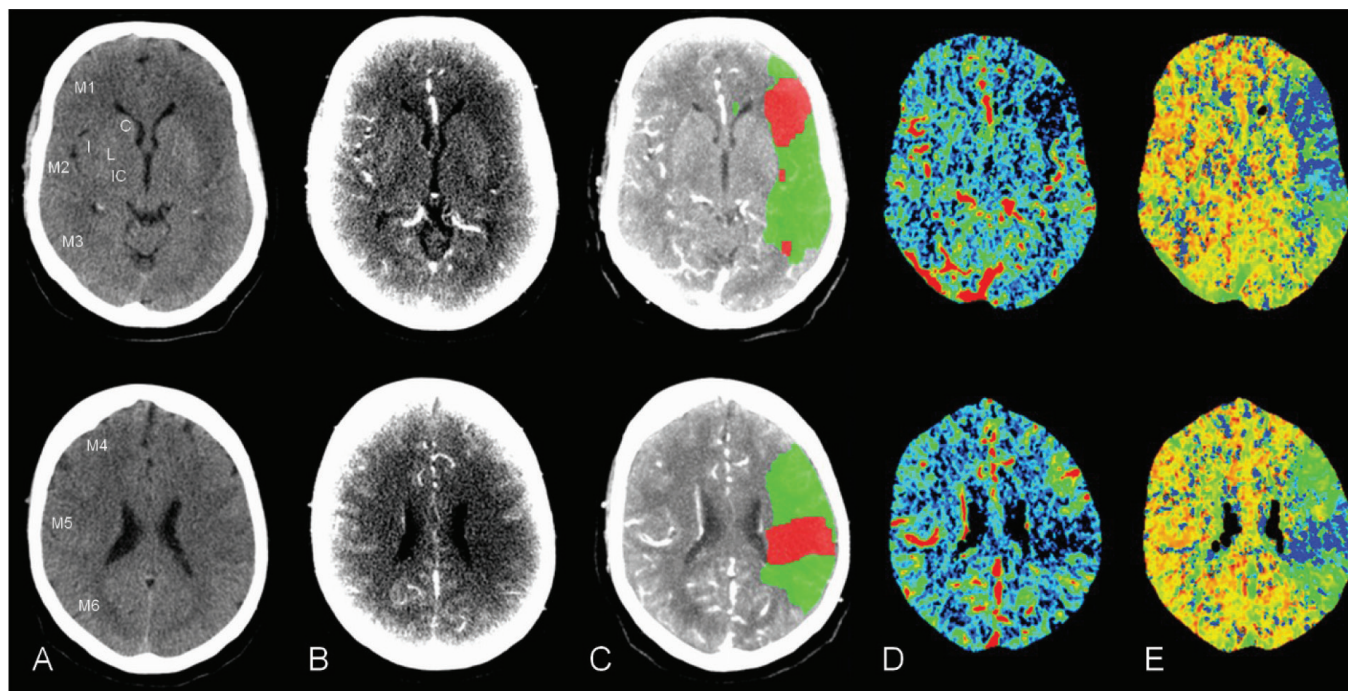
În ceea ce privește instrumente neuroimagistice pentru evaluarea AVC acut, CT este considerată a fi modalitatea de examinare de bază [5]. Tomografia computerizată non-contrast (NCCT) poate descoperi leziuni cerebrale precoce și, într-un mod rapid, exclude hemoragia intracerebrală și situațiile care pot mima un AVC ischemic precum formațiuni de volum sau leziuni cerebrale traumatiche. Cele două tipuri principale de leziuni ischemice sunt: globale – datorate scăderii perfuziei cerebrale ce poate fi observată în stop cardiac sau șoc și focale

[30] trial recently published negative results. POINT trial investigated the utility of dual antiplatelet therapy for 3 months after TIA or minor strokes [29]; on the other hand, NAVIGATE ESUS investigated the utility of anticoagulation with rivaroxaban for strokes determined to be embolic without an obvious cause such as atrial fibrillation [30].

#### Imaging in acute ischemic stroke. Computed tomography

In terms of neuro-imagistic tools for acute stroke assessment, non-contrast brain computed tomography (NCCT) is considered to be the primary imaging modality to go [5]. A NCCT may discover early brain lesions and in a fast manner exclude intracerebral hemorrhage and situations that can mimic AIS such as mass occupying lesions or traumatic brain injuries. The two main types of ischemic injury are: global – due to decreased cerebral perfusion as seen in cardiac arrest or shock, and focal – due to thrombosis or embolism of the blood vessel. To determine stroke etiology in selected cases as stenosis or occlusion a CT angiogram (CTA) can be performed by injection of intravenous contrast and obtaining thin-section helical images in the arterial phase.

CTA can also provide images of aneurysms and other vascular abnormalities such as arterio-venous malformations



**Fig. 1** NCCT, CTA și CTP la un pacient cu AVC acut. Un bărbat în vârstă de 67 de ani cu afazie și hemipareză dreaptă. Imagistica la aproximativ 1 oră de la debutul simptomelor. Rândul superior corespunde nivelului ganglionar ASPECTS (C – nucleu caudat; L – nucleu lentiform; IC – capsulă internă; I – regiune insulară; regiuni corticale M1–M3), rândul inferior la nivelul supraganglionar ASPECTS (M4–M6 regiuni corticale). Semnele ischemice din teritoriul MCA stâng sunt văzute pe (A) NCCT; (B) CTA; (C) pe CTperfuție cu penumbra și zona de infarct; (D) hărți CBV; și (E) hărți MTT. *Proprietate van Seeters și colab.*

**Fig. 1** NCCT, CTA and CTP in a patient with acute stroke. A 67-year-old man with aphasia and right hemiparesis. Imaging approximately 1 hour after onset of symptoms. The upper row corresponds to the ASPECTS ganglionic level (C – caudate nucleus; L – lentiform nucleus; IC – internal capsule; I – insular region; cortical regions M1 – M3), the lower row to the supraganglionic level ASPECTS (M4 – M6 cortical regions). Ischemic signs in the left MCA range are seen on (A) NCCT; (B) CTA; (C) on CT perfusion with the penumbra and infarction area; (D) CBV maps; and (E) MTT maps. *Property of van Seeters et al.*

– din cauza trombozei sau emboliei vasului sanguin. Pentru a determina etiologia AVC în anumite cazuri cum ar fi stenoza sau ocluzia, se poate realiza o CT-angiografie (CTA) prin injectarea de contrast intravenos și obținerea de imagini cu secțiuni subțire în faza arterială.

În același timp, CTA poate depista anevrisme și alte anomalii vasculare cum ar fi malformațiile arterio-venoase [31], astfel ghidând medicul neurolog în alegerea corectă a managementului terapeutic. În alte situații, poate fi utilizată o altă tehnică imagistică – CT de perfuzie [32]. CT-perfuzie este de obicei mai disponibilă decât IRM și poate fi efectuată rapid pe orice scanner CT elicoidal standard imediat după CT fără contrast. Prin evaluarea parametrilor fluxului sanguin cerebral, această tehnică poate ajuta la identificarea unui AVC și a zonelor țesutului cerebral afectat potențial recuperabile, element numit și penumbra ischemică [33]. Fluxul sanguin cerebral (CBF) este egal cu volumul sanguin cerebral (CBV) împărțit la timpul mediu de tranzit (MTT). MTT este diferența de timp dintre fluxul arterial și cel venos [34, 35] și este cea mai sensibilă măsură utilizată pentru a evalua anomaliile fluxului. La debutul AVC, zona infarctizată a creierului prezintă scăderea atât a CBF, cât și a CBV [36]. Scăderea CBV totală este cel mai specific indicator pentru o zonă de ischemie ireversibilă (Figura 1). CT-perfuzie cerebrală poate identifica penumbra și poate oferi informații orientative în alegerea opțiunilor de tratament la pacienții cu un timp necunoscut de debut al AVC, AVC la trezire sau când pacientul se prezintă cu tulburări de vorbire, cum ar fi afazia [32, 37]. Acești pacienți pot beneficia în continuare de terapii de reperfuzie intravenoasă, intra-arterială sau mecanică. CT perfuzie poate fi de asemenea utilizată pentru a evalua apariția vasospasmului cerebral secundar la pacienții cu hemoragie subarahnoidiană [38, 39].

#### **Imagistica prin rezonanță magnetică**

Deși CT este de obicei principala modalitate de neuroimagnostică din cauza disponibilității pe scară largă, în prezent, un număr tot mai mare de instituții trec la tehnici bazate pe IRM în evaluarea evenimentelor cerebrovasculare. IRM permite utilizarea mai multor protocole de imagistică care furnizează imagini detaliate ale țesutului cerebral și este capabilă să elucideze ischemia clinic silențioasă precum și altă patologie cerebrovasculară. Imaginile IRM standard T1 și T2 pot ajuta la identificarea unui AVC subacut. FLAIR oferă o bună sensibilitate pentru hemoragia acută subarahnoidă, în comparație cu imaginile convenționale ponderate T1/T2 și sunt utile în examinarea primară a unui pacient cu AVC acut care este suspectat de hemoragie subarahnoidă [40]. O altă secvență utilă pentru detectarea produselor din sânge este secvența de gradient (GRE), pe care sângele se prezintă ca hipointensitate datorită efectului paramagnetic al hemosiderinei [41]. Secvența de difuziune (DWI) este secvența primară utilizată la pacienții cu AVC ischemic acut și dezvăluie mișcarea browniană restricționată a moleculelor de apă secundar edemului citotoxic. În comparație cu CT, DWI prezintă o sensibilitate de 99% și o specificitate de 92% în detectarea modificărilor ischemice [42]. Secvența de perfuzie (PWI) este utilă în detectarea penumbrei ischemice. Penumbra ischemică este diferența dintre nucleul ischemic DWI (edem citotoxic cu ischemie ireversibilă

[31], thus, guiding the neurologist in choosing the appropriate therapeutic management. In other situations, another imaging technique such as CT perfusion can be used [32]. CT perfusion is usually more available than MRI and can be performed quickly on any standard helical CT scanner right after NCCT. By assessing parameters of the cerebral blood flow this technique can assist in identifying a stroke and potential areas of reversible and salvageable brain tissue in the ischemic penumbra [33]. The cerebral blood flow (CBF) is equal to the cerebral blood volume (CBV) divided by the mean transit time (MTT). The MTT is the time difference between the arterial inflow and venous outflow [34, 35] and is the most sensitive measure used to evaluate for flow abnormalities. In stroke onset, the area of the brain undergoing infarction presents with both decreased CBF and CBV [36]. Decreased total CBV is the most specific indicator for an area of irreversible ischemia or infarct and is non salvageable (Figure 1). CT perfusion imaging can identify the penumbra and provide guiding information in choosing treatment options in patients with unknown time of stroke onset, wakeup stroke or when the patient is presented with speech impairment such as aphasia [32, 37]. These patients may still benefit by intravenous, intra-arterial or mechanical reperfusion therapies. CT perfusion can also be used to assess for secondary vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage [38, 39].

#### **Magnetic resonance imaging**

Although CT is usually the primary neuroimaging modality because of its rapid and widespread availability, nowadays increasing number of institutions are switching to MRI based techniques in assessing cerebrovascular events. MRI allows the use of multiple imaging protocols that provide detailed imaging of brain tissue being able to elucidate clinically silent ischemia and other cerebrovascular pathology. Standard MRI images T1 and T2 can help identify a subacute stroke. FLAIR sequences provide good sensitivity for acute subarachnoid hemorrhage, as compared to conventional T1/T2 weighted images and are useful in primary examination of an acute stroke patient who is suspected of subarachnoid hemorrhage [40]. Another useful sequence for the detection of blood products is gradient recalled echo (GRE) sequence, on which blood presents as hypointensity due to paramagnetic effect of the hemosiderin [41]. DWI is the primary sequence used in patients with AIS and reveals restricted Brownian motion of water molecules secondary to cytotoxic edema. It has a sensitivity of 99% and a specificity of 92% in detecting ischemic changes as compared with CT [42]. Perfusion weighted imaging (PWI) is useful in detection of ischemic penumbra. The ischemic penumbra is the difference between the DWI ischemic core (cytotoxic edema with irreversible ischemia) and the perfusion defect. The penumbra is the mismatch between DWI and PWI sequences. The accurate identification of this ischemic penumbra is very important in acute stroke therapeutic management and potentially can carry a decisive amount of information regarding stroke onset [43]. In order to help identify areas of ischemia, apparent diffusion coefficient (ADC) maps are used and areas that are hyperintense on diffusion and hypointense on ADC represent an area of acute infarction [33].



lă) și defectul de perfuzie. Penumbra este diferența dintre secvențele DWI și PWI. Identificarea corectă a acestei penumbre ischemice este foarte importantă în managementul terapeutic al AVC acut și potențial poate transporta o cantitate de informații decisive cu privire la debutul AVC [43]. Pentru a ajuta la identificarea zonelor de ischemie, se utilizează hărți ale coeficientului de difuzie aparent (ADC), iar zonele care sunt hiperintense pe difuzie și hipointense pe ADC reprezintă zone de infarct acut [33]. O examinare foarte utilă în evaluarea ulterioară a unui pacient cu AVC este angiografia prin rezonanță magnetică (MRA) care poate detecta leziuni aterosclerotice la nivelul gâtului și capului. Este, de asemenea, utilă pentru detectarea cauzelor mai puțin frecvente ale AVC ischemic, cum ar fi disecția carotidă și a arterelor vertebrale, displazia fibromusculară și tromboza venoasă [5, 42, 44]. O imagine de ansamblu a modalităților imagistice utilizate frecvent la pacienții cu AVC este reprezentată în Figura 2.

#### Managementul AVC ischemic acut – etapa prespital

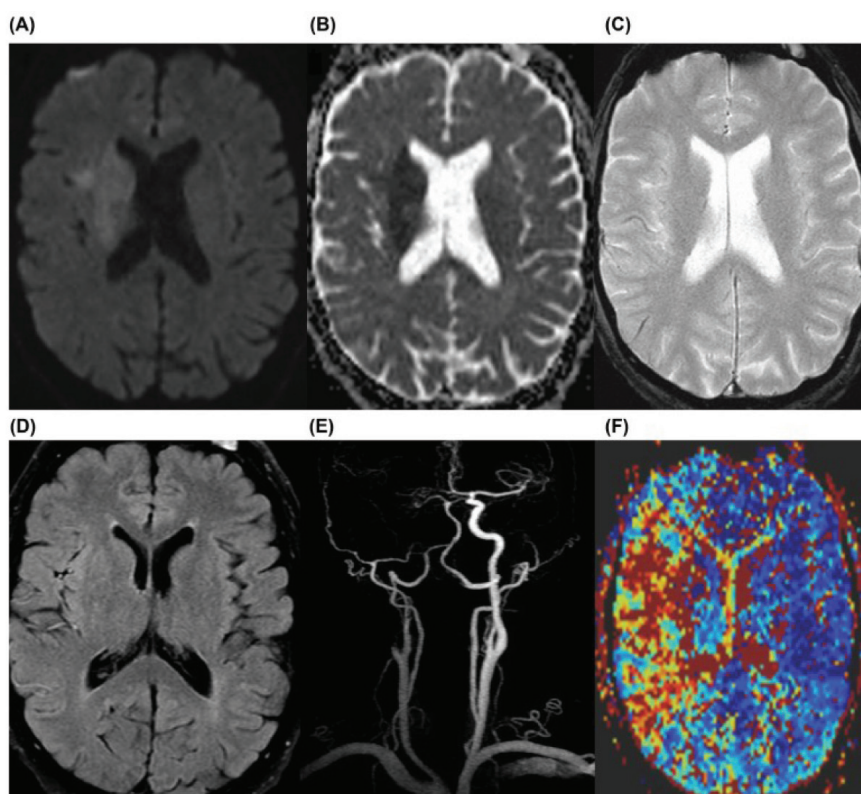
Recunoașterea precoce a simptomelor unui AVC este esențială pentru a solicita asistență în timp util. Din păcate, cunoștințele privind simptomele și factorii de risc pentru AVC rămân a fi insuficiente. Lideri din domeniul sănătății publice, împreună cu profesioniștii din domeniul medical și alții, ar trebui să conceapă și să implementeze programe de educație publică axate pe recunoașterea unui AVC și necesitatea solici-

A very useful exam in further evaluation of a stroke patient is magnetic resonance angiography (MRA) which can detect high grade atherosclerotic lesions in the neck and head. It is also helpful for detecting less common causes of ischemic stroke such as carotid and vertebral artery dissection, fibromuscular dysplasia, and venous thrombosis [5, 42, 44]. An overview of commonly imaging modalities used in stroke patients is represented in the Figure 2.

#### Prehospital management of Acute Ischemic Stroke

Early stroke symptom recognition is essential for seeking timely care. Unfortunately, knowledge of stroke warning signs and risk factors remains poor. Public health leaders, along with medical professionals and others, should design and implement public education programs focused on stroke systems and the need to seek emergency care (by calling 112) in a rapid manner. Such educational programs should be designed to specifically target the public, physicians, hospital personnel, and emergency medical services (EMS) personnel to increase use of the 112. EMS system, to decrease stroke onset to emergency department (ED) arrival times, and to increase timely use of thrombolysis and thrombectomy.

Activation of the 112 system by patients or other members of the public is strongly recommended. 112 dispatchers should make stroke a priority dispatch, and transport times should be minimized. Regional EMS systems should develop triage



**Fig. 2** Demonstrarea diferitelor secvențe IRM achiziție multimodală la un pacient în vârstă de 70 de ani care a prezentat debut acut al hemiplegiei stângi și pareza privirii spre stânga: (A) DWI, (B) ADC, (C) GRE, (D) FLAIR, (E) MRA al capului și gâtului și (F) imagistică ponderată prin perfuzie. *Proprietate Malhotra și colab.*

**Fig. 2** Demonstration of different multimodal acquisition MRI sequences in a 70-year-old patient with acute onset of left hemiplegia and left-eye paresis: (A) DWI, (B) ADC, (C) GRE, (D) FLAIR, (E) MRA of the head and neck and (F) infusion-weighted imaging. *Property Malhotra et al.*

tării asistenței medicale urgente (apelând 112) cât mai rapid posibil. Astfel de programe educaționale ar trebui să fie concepute pentru a viza în mod special publicul, medicii, personalul medical și personalul serviciilor de asistență medicală urgentă (AMU) pentru a populariza utilizarea sistemului 112. Un sistem AMU bine instruit reduce timpul transportării pacientului până în Departamentul de Urgență (DMU) și aplicarea trombolizei sistemice și/sau a trombectomiei.

Este recomandată solicitarea echipei 112 de către pacienți sau alți membri ai publicului. Dispecerii 112 ar trebui să preia prioritar apelul pentru un AVC acut, pentru a minimaliza timpul de transportare. Sistemele AMU regionale ar trebui să elaboreze standarde de triaj și protocoale specifice AVC, utilizând instrumente validate și ar trebui dezvoltată o organizare a spitalelor cu diferite niveluri de asistență a AVC pentru triajul rapid al pacientului potrivit la spitalul potrivit pentru tratamentul potrivit, în cel mai eficient mod, iar notificarea prealabilă a spitalelor este recomandată cu vehemență [5].

Prenotificarea AMU a fost asociată cu o probabilitate crescută de tratament cu alteplază în primele 3 ore (82,8% față de 79,2%), timp mai scurt de la ușă - la imagistică (26 minute față de 31 minute), timp mai redus ușă - ac (78 minute față de 80 minute) și reducerea timpului de la apariția simptomelor de debut până la ac (141 minute versus 145 minute) [45].

Spitalele au capacități diferite în ceea ce privește tratamentul AVC și există un consens internațional cu privire la nivelurile de acordare a asistenței medicale cuantificat de la 1 la 3 [46]. Centrele de AVC de nivel 1 au spectrul complet de intervenție endovasculară, fac un număr minim de trombectomii mecanice, au unități stroke și secții generale pentru AVC și au servicii neurochirurgicale complete. Nivelul 2 necesită cel puțin 100 de pacienți cu AVC pe an, o unitate de AVC și un minim de 50 de trombectomii mecanice, dar nu sunt necesare unități neurointensive și neurochirurgicale, în timp ce nivelul 3 necesită doar minimum 50 de pacienți pe an și o unitate de AVC.

Există mai multe scale pentru a sprijini serviciul AMU în identificarea pacienților cu AVC. Identificarea este primul pas crucial în depistarea mai rapidă a pacientului potrivit pentru tratamentul potrivit, deoarece, rezultatul depinde de timpul până la reperfuzie, astfel pot fi îmbunătățite rezultatele [47]. Există aproximativ 20 de scale de evaluare pre-spitalicească; unele dintre cele mai frecvente scale utilizate sunt Los Angeles Motor Scale (LAMS), Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale (CPSS) și Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale (RACE) [48]. Multe dintre scale au fost concepute inițial pentru a identifica pacienții cu AVC, spre deosebire de condițiile care imită AVC, dar unele au fost concepute special pentru identificarea pacienților cu AVC cu ocluzie de vas mare (de exemplu, dereglarea vederii, afazie, neglect). CPSS și FAST [Face / Arms / Speech / Time] au funcționat similar în ceea ce privește sensibilitatea (interval, 44% -95% pentru CPSS, 79%-97% pentru FAST).

Evaluările pacienților cu AVC ischemic acut prin utilizarea telemedicinii poate fi eficientă pentru determinarea eligibilității pentru alteplază intravenos (IV), precum și pentru administrarea tratamentului. Aceste servicii au fost considerate rezonabile pentru triajul celor care ar putea necesita transfer

standards and protocols specific to stroke, using validated instruments, and an organization of hospitals with different levels of stroke care should be developed for rapid triage of the right patient to the right hospital for the right treatment, in the most efficient way, and pre-notification of hospitals are strongly recommended [5].

EMS prenotification was associated with increased likelihood of alteplase treatment within 3 hours (82.8% versus 79.2%), shorter door-to-imaging times (26 minutes versus 31 minutes), shorter door-to-needle times (78 minutes versus 80 minutes), and shorter symptom onset-to-needle times (141 minutes versus 145 minutes) [45].

Hospitals have different capabilities in terms of treatment of AIS, and an international consensus exists on levels of care 1 through 3 [46]. Level 1 stroke centers have the full spectrum of endovascular care, do a minimum number of mechanical thrombectomies, have dedicated neurointensive care and stroke units, and have full neurosurgical services. Level 2 requires at least 100 stroke patients a year, a stroke unit, and a minimum of 50 mechanical thrombectomies, but neurointensive and neurosurgical care are not required, whereas level 3 requires only a minimum of 50 patients a year and a stroke unit.

Several scales exist to assist EMS in identifying patients with AIS. Identification is the crucial first step in getting the right patient to the right treatment more quickly and, as the outcome depends on time to reperfusion, might improve outcomes [47]. About 20 pre-hospital scales exist; some of the most common scales used are the Los Angeles Motor Scale (LAMS), Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale (CPSS), and Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale (RACE) [48]. Many of the scales were designed initially to identify patients with stroke as opposed to conditions that mimic stroke, but some were specifically designed for identification of patients with stroke with large vessel occlusion (for example, Vision, Aphasia, Neglect). CPSS and FAST (Face/Arms/Speech/Time) performed similarly with regard to sensitivity (range, 44%-95% for CPSS, 79%-97% for FAST).

Telestroke and teleradiology evaluations of those with AIS can be effective for determining eligibility for intravenous (IV) alteplase, as well for the administration of the treatment. These services have been deemed reasonable for triaging those who may require interfacility transfer and to provide support for decision-making via phone consultation to community physicians when stroke teams and systems are not available. Telemedicine is often used for remote assessment by a neurologist for these patients, and telestroke in general has been increasingly used to provide access to stroke expertise in rural, remote, and resource poor areas. Telestroke, which is a two way audiovisual communication between stroke specialists and physicians with limited neurologist coverage, has been shown to be safe and effective in both rural and urban situations [49]. However, although telestroke can improve access and reduce times, whether is not clear if clinical outcomes are improved [50], so guidelines give a IIa recommendation for the use of telestroke in decision making for thrombolytic treatment [5].



la alt nivel și pentru a oferi asistență pentru luarea deciziilor prin consultare telefonică pentru medicii generalişti atunci când echipele și sistemele de AVC nu sunt disponibile. Telemedicina este adesea utilizată pentru evaluarea de la distanță de către un neurolog pentru acești pacienți, iar telestroke în general a fost din ce în ce mai utilizat pentru a oferi acces la indentificarea unui AVC în zonele rurale, îndepărtate și cu resurse sărace. Telestroke, care este o comunicare audiovizuală bidirecțională între specialiștii în AVC și medici cu acoperire neurologică limitată, s-a dovedit a fi sigură și eficientă atât în situațiile rurale, cât și în cele urbane [49]. Cu toate acestea, deși telestroke poate îmbunătăți accesul și reduce timpul de intervenție, nu este clar dacă rezultatele clinice sunt îmbunătățite [50], astfel încât ghidurile oferă o recomandare IIa pentru utilizarea telestroke-ului în luarea deciziilor pentru tratamentul trombolitic [5].

#### **Managementul AVC ischemic acut – etapa de spital**

Toate spitalele care acordă asistență pacienților cu AVC ar trebui să dezvolte, să adopte și să adere la protocoale clinice standartizate care reflectă ghidurile actuale de acordare a asistenței, aliniindu-se la standardele naționale și internaționale cu respectarea legilor de stat. Neurologul trebuie să fie prezent în DMU la sosirea pacientului, potențial candidat pentru procedura de revascularizare și să examineze rapid pacientul.

Echipa din unitatea Stroke, radiologii și laboratorul de urgență trebuie să fie anunțați despre prezența în DMU a unui astfel de pacient.

Se recomandă utilizarea unei scale de evaluare a severității AVC, de preferință NIHSS. Scalele de evaluare ale AVC precum NIHSS pot fi efectuate rapid, și-au demonstrat utilitatea și pot fi efectuate de un spectru larg de utilizatori din domeniul asistenței medicale cu precizie și fiabilitate [51]. Prin urmare, toți pacienții cu AVC suspectat trebuie să beneficieze cât mai rapid de imagistică cerebrală și, în majoritatea situațiilor, o scanare prin CT cerebrală fără contrast este suficientă pentru o gestionare inițială [5].

Deoarece rezultatele sunt dependente de timp, imagistica creierului trebuie făcută cât mai repede posibil, în mod ideal în 20 de minute de la sosirea pacientului. Dacă nu întârzie tromboliza intravenoasă, imagistica vasculară intracraniană neinvazivă trebuie făcută la pacienții care altfel îndeplinesc criteriile pentru intervenții endovasculare. Un potențial obstacol în calea efectuării CTA ca imagistica inițială este îngrijorarea cu privire la nefropatia indusă de contrast. Cu toate acestea, dovezile arată că riscul de a face CTA înainte de a obține rezultatele concentrației creatininei serice la pacienții fără insuficiență renală cunoscută în antecedente este scăzută și ultimele recomandări sugerează să nu apară întârzieri în efectuarea CTA, dacă e indicată, din cauza preocupărilor cu privire la creatinină [52].

CTA sau MRA, DWI-IRM cu sau fără perfuzie este recomandată anumitor pacienți. Imagistica prin perfuzie, utilizând fie CT, fie IRM, a fost utilizată pentru a selecta pacienții pentru tratament care se află în afara ferestrei terapeutice (de 4,5 ore pentru alteplază intravenoasă, 6 ore pentru terapia endovasculară).

#### **Hospital management of Acute Ischemic Stroke**

All hospitals caring for stroke patients within a stroke system of care should develop, adopt, and adhere to care protocols that reflect current care guidelines as established by national and international professional organizations and state agencies and laws. The neurologist must be present in ED and quickly examine the patient. Stroke team, radiologists and the emergency laboratory must be notified.

The use of a stroke severity rating scale, preferably NIHSS, is recommended. Formal stroke scores or scales such as NIHSS may be performed rapidly, have demonstrated utility, and may be administered by a broad spectrum of healthcare providers with accuracy and reliability [51]. Therefore, all patients with suspected AIS must have emergent brain imaging, and in most situations a NCCT head scan is sufficient for initial management [5].

As outcomes are time dependent, brain imaging should be done as quickly as possible, ideally within 20 minutes of the patient's arrival. If it does not delay intravenous thrombolysis, non-invasive intracranial vascular imaging should be done in patients who otherwise meet criteria for endovascular clot retrieval. One potential barrier to including CTA with the initial imaging is the concern about contrast induced nephropathy. However, evidence shows that the risk of doing CTA before obtaining a creatinine concentration in patients without known renal failure is low, and many radiology guidelines recommend that delays should not occur because of concerns about creatinine [52].

CTA with CT perfusion or MRA with DWI with or without MR perfusion is recommended for certain patients. Perfusion imaging, using either CT or MRI, has been used to select patients for treatment who are outside typical time windows (4.5 hours for intravenous alteplase, 6 hours for endovascular therapy).

Only the assessment of blood glucose must precede the initiation of IV alteplase in all patients – recommendation was modified to clarify that it is only blood glucose that must be measured in all patients. Other tests, for example, INR, activated partial thromboplastin time, and platelet count, may be necessary in some circumstances if there is suspicion of coagulopathy. Given the extremely low risk of unsuspected abnormal platelet count or coagulation studies in a population, IV alteplase treatment should not be delayed while waiting for hematologic or coagulation testing if there is no reason to suspect an abnormal test. Baseline electrocardiographic assessment, baseline troponin assessment is recommended in patients presenting with AIS but should not delay initiation of IV alteplase. Usefulness of chest radiographs in the hyperacute stroke setting in the absence of evidence of acute pulmonary, cardiac, or pulmonary vascular disease is unclear [5].

#### **Intravenous thrombolysis (Stroke unit) – general recommendations**

All patients with AIS need multidisciplinary specialized care in a stroke unit. In patients eligible for IV alteplase, benefit of therapy is time dependent, and treatment should be initiated as quickly as possible, because time to treatment is strongly associated with outcomes – *time is brain*.

Doar evaluarea glicemiei, din setul analizelor de laborator trebuie să preceadă inițierea alteplazei IV la toți pacienții - recomandarea a fost modificată pentru a clarifica faptul că numai glicemia trebuie măsurată la toți pacienții. Alte teste, de exemplu, INR, TTPA și numărul de trombocite, pot fi necesare în anumite circumstanțe dacă există suspiciune de o coagulopatie. Având în vedere riscul extrem de scăzut privind existența în populația generală a unor anomalii privind numărul de trombocite sau al anomaliilor de coagulare, tratamentul cu alteplază IV nu trebuie întârziat în timp ce se așteaptă rezultatele hemoleucogramei sau coagulogramei, dacă nu există nici un motiv pentru a suspecta un test anormal. Evaluarea electrocardiografică inițială și a troponinelor serice este recomandată la pacienții care prezintă AVC acut dar nu trebuie să întârzie inițierea alteplazei IV. Utilitatea radiografiilor toracice în AVC acut în absența dovezilor unei patologii cardiace sau pulmonare acute este incertă [5].

### **Tratamentul acut prin tromboliză sistemică (Secția Terapie Intensivă STROKE) – principii generale**

Toți pacienții cu AVC acut au nevoie de îngrijire specializată multidisciplinară în unitățile Stroke. La pacienții eligibili pentru tromboliză beneficiul terapiei depinde de timp, iar tratamentul trebuie inițiat cât mai repede posibil, deoarece timpul până la tratament este puternic asociat cu rezultatele finale – *timpul este creier*.

Deoarece timpul de la debutul simptomelor până la tratament are un impact atât de puternic asupra rezultatelor, tratamentul cu alteplază IV nu trebuie întârziat pentru a monitoriza o eventuală îmbunătățire. Alteplază IV (0,9 mg / kg, doză maximă 90 mg pentru 60 de minute dintre care 10% din doză inițială este administrată sub formă de bolus în decurs de 1 min) este recomandată pacienților eligibili care pot fi tratați în decurs de 3 ore de la debutul simptomelor de AVC ischemic ce corespunde cu ora când a fost vazut ultima dată în stare deplină de sănătate. Medicii ar trebui să revizuiască criteriile de eligibilitate, care au suferit unele modificări conform ultimelor recomandări internaționale. Siguranța și eficacitatea acestui tratament atunci când este administrat în primele 3 ore de la debutul AVC sunt susținute în mod solid de date combinate din mai multe studii clinice randomizate și confirmate de experiența comunitară extinsă în multe țări [53]. Criteriile de eligibilitate pentru alteplaza IV au evoluat în timp, pe măsură ce utilitatea și riscurile reale au devenit mai clare.

Beneficiul alteplazei IV este bine stabilit pentru pacienții adulți cu simptome invalidizante ale AVC, indiferent de vârstă și severitatea AVC [54]. Datorită acestui beneficiu dovedit și a necesității de a accelera tratamentul, atunci când un pacient nu poate oferi consimțământul informat pentru tromboliză (de exemplu, afazie, confuzie) și nu este prezent un reprezentant legal pentru a oferi consimțământul, este justificat să inițiază procedura de tromboliză IV, altfel un pacient adult eligibil cu un AVC acut poate rămâne cu dizabilitate severă.

- Pentru pacienții eligibili din punct de vedere medical  $\geq 18$  ani, administrarea IV de alteplază în decurs de 3 ore este recomandată în mod egal și pentru pacienții cu vârstă  $\leq 80$  și  $>80$  ani.

Because time from onset of symptoms to treatment has such a powerful impact on outcomes, treatment with IV alteplase should not be delayed to monitor for further improvement. IV alteplase (0.9 mg/kg, maximum dose 90 mg over 60 min with initial 10% of dose given as bolus over 1 min) is recommended for selected patients who may be treated within 3 h of ischemic stroke symptom onset or patient last known well or at baseline state. Physicians should review the criteria to determine patient eligibility. The safety and efficacy of this treatment when administered within the first 3 hours after stroke onset are solidly supported by combined data from multiple randomized controlled trials and confirmed by extensive community experience in many countries [53]. The eligibility criteria for IV alteplase have evolved over time as its usefulness and true risks have become clearer.

The benefit of IV alteplase is well established for adult patients with disabling stroke symptoms regardless of age and stroke severity [54]. Because of this proven benefit and the need to expedite treatment, when a patient cannot provide consent (eg, aphasia, confusion) and a legally authorized representative is not immediately available to provide proxy consent, it is justified to proceed with IV alteplase in an otherwise eligible adult patient with a disabling AIS.

- For otherwise medically eligible patients  $\geq 18$  y of age, IV alteplase administration within 3 h is equally recommended for patients  $\leq 80$  and  $>80$  y of age.
- For severe stroke, IV alteplase is indicated within 3 h from symptom onset of ischemic stroke. For otherwise eligible patients with mild but disabling stroke symptoms.
- IV alteplase treatment in the 3- to 4.5-h time window is recommended for those patients  $\leq 80$  y of age, without a history of both diabetes mellitus and prior stroke, NIHSS score  $\leq 25$ , not taking any OACs, and without imaging evidence of ischemic injury involving more than one-third of the MCA territory.
- IV alteplase is recommended in otherwise eligible patients with initial glucose levels  $>50$  mg/dL.
- IV alteplase administration is recommended in the setting of early ischemic changes on NCCT of mild to moderate extent (other than frank hypodensity).
- In patients with end-stage renal disease on hemodialysis and normal aPTT, IV alteplase is recommended. However, those with elevated aPTT may have elevated risk for hemorrhagic complications.
- IV alteplase is recommended for patients taking antiplatelet drug monotherapy or combination therapy (eg, aspirin and clopidogrel) before stroke on the basis of evidence that the benefit of alteplase outweighs a probable increased risk of intracerebral hemorrhage.
- IV alteplase (0.9 mg/kg, maximum dose 90 mg over 60 minutes with initial 10% of dose given as bolus over 1 minute) administered within 4.5 hours of stroke symptom recognition can be beneficial in patients with AIS who awake with stroke symptoms or have unclear time of onset  $>4.5$  hours from last known well or at baseline state and who have a DWI lesion smaller than one-

- Pentru AVC sever, alteplaza IV este indicată în decurs de 3 ore de la debutul simptomelor AVC ischemic.
- Pentru pacienții altfel eligibili cu simptome ușoare, dar invalidizante. Tratamentul cu alteplază IV în intervalul de timp de 3 până la 4,5 ore este recomandat pentru acei pacienți cu vârsta  $\leq 80$  de ani, fără antecedente de diabet zaharat și AVC anterior; scor NIHSS  $\leq 25$ , fără administrarea de anticoagulante orale (ACO) și fără dovezi imagistice de leziuni ischemice care implică mai mult de o treime din teritoriul ACM. § Alteplaza IV este recomandată la pacienții altfel eligibili cu niveluri inițiale ale glicemiei  $> 50$  mg/dL (cca 3 mmol/l).
- Administrarea IV de alteplază este recomandată în cazul modificărilor ischemice precoce la CT cerebral nativ de la severitate ușoară până la moderată (altele decât hipodensitatea francă).
- La pacienții cu boală renală în stadiu final, pe hemodializă și aPTT normal, se recomandă alteplază IV, cei cu aPTT crescut pot avea un risc crescut de complicații hemoragice.
- Alteplaza IV este recomandată pacienților care iau monoterapie antiagregantă plachetară sau terapie combinată (de exemplu, aspirină și clopidogrel) înainte de AVC pe baza dovezilor că beneficiul alteplazei depășește riscul probabil crescut de hemoragie intracraniană.
- Alteplază IV (0,9 mg / kg, doză maximă 90 mg pentru 60 de minute dintre care 10% din doza inițială este administrată sub formă de bolus timp de 1 min) administrată în 4,5 ore de la debutul simptomelor AVC poate fi benefică la pacienții cu wake – up stroke care se trezesc cu simptome AVC sau timpul de debut este neclar  $> 4,5$  ore de la ultima dată când a fost văzut în stare deplină de sănătate și care au o leziune DWI-IRM mai mică de o treime din teritoriul ACM și nici o modificare a semnalului vizibil pe FLAIR.

**Contraindicații:** alteplaza IV nu trebuie administrată unui pacient a cărui CT evidențiază o hemoragie intracraniană acută, pacienților care prezintă semne de AVC acut care au suferit un AVC ischemic anterior în termen de 3 luni, la pacienții cu AVC și traumatism cranio- cerebral sever recent până la 3 luni, intervenție neurochirurgicală/ intraspinală în decurs de 3 luni, antecedente de hemoragie intracraniană, hemoragie subarahnoidiană, pacienții cu o afecțiune tumorală a tractului gastrointestinal sau un eveniment recent de sângerare în termen de 21 de zile, pentru cei care au luat o doză completă de tratament cu LMWH în ultimele 24 de ore, endocardită infecțioasă, disecția arcului aortic, neoplasm intracranian [5].

Dacă pacientul dezvoltă cefalee severă, hipertensiune arterială, greață, vomă sau are un declin neurologic, întrerupeți perfuzia (dacă se administrează alteplază IV) și recurgeți la scanarea CT cerebrală de urgență. Măsurăți tensiunea arterială (TA) și efectuați evaluări neurologice la fiecare 15 minute în timpul și după perfuzie cu alteplază IV timp de 2 ore, apoi la fiecare 30 de minute timp de 6 ore, apoi la fiecare oră până la 24 de ore după tratamentul cu alteplază.

Măriți frecvența măsurărilor TA, dacă TA sistolică este  $> 180$  mmHg sau dacă TA diastolică este  $> 105$  mmHg; admi-

third of the MCA territory and no visible signal change on FLAIR.

**Contraindications:** IV alteplase should not be administered to a patient whose CT reveals an acute intracranial hemorrhage, use of IV alteplase in patients presenting with AIS who have had a prior ischemic stroke within 3 months may be harmful, in AIS patients with recent severe head trauma (within 3 months), intracranial / intraspinal surgery within 3 months, history of intracranial hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, patients with a structural gastrointestinal malignancy or recent bleeding event within 21 days of their stroke event should be considered high risk, coagulopathy, a patient who have received a full treatment dose of LMWH within previous 24 h, infective endocarditis, aortic arch dissection, axial intracranial neoplasm [5].

If patient develops severe headache, acute hypertension, nausea, or vomiting or has a worsening neurological examination, discontinue the infusion (if IV alteplase is being administered) and obtain emergency head CT scan. Measure blood pressure (BP) and perform neurological assessments every 15 min during and after IV alteplase infusion for 2 h, then every 30 min for 6 h, then hourly until 24 h after IV alteplase treatment.

Increase the frequency of BP measurements if SBP is  $> 180$  mmHg or if DBP is  $> 105$  mmHg; administer antihypertensive medications to maintain BP at or below these levels. Obtain a follow-up CT or MRI scan at 24 h after IV alteplase before starting anticoagulants or antiplatelet agents.

Hemodilution by volume expansion is not recommended for treatment of patients with AIS. The administration of high-dose albumin is not recommended for the treatment of patients with AIS. The administration of vasodilatory agents, such as pentoxifylline, is not recommended for treatment of patients with AIS. At present, pharmacological or nonpharmacological treatments with putative neuroprotective actions are not recommended. The benefit of flat-head positioning ( $\geq 30^\circ$ ) after hospitalization for stroke is uncertain [55].

Airway support and ventilatory assistance are recommended for the treatment of patients with acute stroke who have decreased consciousness or who have bulbar dysfunction that causes compromise of the airway. Supplemental oxygen should be provided to maintain oxygen saturation  $> 94\%$  (Supplemental oxygen is not recommended in nonhypoxic patients hospitalized with AIS) [5].

Hypotension and hypovolemia should be corrected to maintain systemic perfusion levels necessary to support organ function. In patients with AIS, early treatment of hypertension is indicated when required by comorbid conditions (e.g., concomitant acute coronary event, acute heart failure, aortic dissection, postfibrinolysis symptomatic intracerebral hemorrhage, or preeclampsia / eclampsia).

In patients with BP  $\geq 220/120$  mmHg who did not receive IV alteplase or mechanical thrombectomy and have no comorbid conditions requiring urgent antihypertensive treatment, the benefit of initiating or reinitiating treatment of hypertension within the first 48 to 72 hours is uncertain. It might be



nistrați medicamente antihipertensive pentru menținerea TA la sau sub aceste valori. Este recomandat o scanare CT sau IRM control la 24 de ore după alteplază IV înainte de a începe tratamentul cu anticoagulante sau agenți antiplachetari.

Hemodiluția prin creșterea volumului perfuziei nu este recomandată pentru tratamentul pacienților cu AVC. Administrarea dozelor mari de albumină nu este recomandată pentru tratamentul pacienților cu AVC. Administrarea de agenți vasodilatatori, cum ar fi pentoxifilina, nu este recomandată pentru tratamentul pacienților cu AVC. În prezent, nu sunt recomandate tratamente farmacologice sau nefarmacologice cu agenți neuroprotectori. Beneficiul poziționării capului ( $\geq 30^\circ$ ) în timpul spitalizării pentru AVC este incert [55].

Supportul căilor respiratorii și asistența ventilatorie sunt recomandate pentru tratamentul pacienților cu AVC acut care au dereglări de conștiență sau care au disfuncție bulbară care determină compromiterea căilor respiratorii. Ar trebui furnizat oxigen suplimentar pentru a menține saturația de oxigen  $> 94\%$  (Oxigenul suplimentar nu este recomandat la pacienții nehipoxici internați cu AVC) [5].

Hipotensiunea și hipovolemia trebuie corectate pentru a menține perfuzia necesară pentru susținerea funcției organelor. La pacienții cu AVC, tratamentul precoce al hipertensiunii arteriale este indicat atunci când sînt afecțiuni comorbide (de exemplu, eveniment coronarian acut concomitent, insuficiență cardiacă acută, disecție aortică sau preeclampsie/eclampsie).

La pacienții cu TA  $\geq 220/120$  mmHg care nu au primit alteplază IV sau trombectomie mecanică și nu au afecțiuni comorbide care necesită tratament antihipertensiv de urgență, beneficiul inițierii sau reinițierii tratamentului hipertensiunii arteriale în primele 48 până la 72 de ore este incert. Ar putea fi rezonabil să scădem TA cu 15% în primele 24 de ore de la debutul AVC [56].

Clinicienii trebuie să fie conștienți de faptul că hipoglicemia și hiperglicemia pot mima un AVC și trebuie să determine nivelurile de glucoză din sânge înainte de inițierea alteplazei IV. Dovezile indică faptul că hiperglicemia persistentă în primele 24 de ore după AVC este asociată cu rezultate mai rezervate, decât normoglicemia și, prin urmare, este rezonabil să se trateze hiperglicemia pentru a atinge nivelurile de glicemie din sânge în intervalul 8-10 mmol/l și monitorizarea nivelului glicemiei pentru a preveni hipoglicemia la pacienții cu AVC. Se recomandă punerea în aplicare a protocoalelor FeSS (controlul febrei, glicemiei, disfuncției de deglutiție) în primele 72 de ore de la internarea în unitatea Stroke [57].

Protocolul febrei constă în monitorizarea temperaturii pacienților și tratarea promptă a unei temperaturi  $>37,5^\circ\text{C}$  sau mai mare în primele 72 de ore, după admiterea în unitatea Stroke.

Protocolul glicemiei constă în monitorizarea nivelului de glucoză din sânge al pacientului în primele 72 de ore de la internarea în unitatea Stroke și tratamentul prompt al unui nivel de glicemie mai mare de 10 mmol/l în primele 48 de ore după internare.

Protocolul deglutiției constă în instruirea asistenților medicali și evaluarea competenței pentru a le permite să depisteze pacienții cu dificultăți de înghițire (studiul QASC a folosit

reasonable to lower BP by 15% during the first 24 hours after onset of stroke [56].

Treating clinicians should be aware that hypoglycemia and hyperglycemia may mimic acute stroke presentations and determine blood glucose levels before IV alteplase initiation. Evidence indicates that persistent in-hospital hyperglycemia during the first 24 hours after AIS is associated with worse outcomes than normoglycemia, and thus, it is reasonable to treat hyperglycemia to achieve blood glucose levels in a range of 140 to 180 mg/dL and to closely monitor to prevent hypoglycemia in patients with AIS. Implementation of the FeSS (fever, sugar, swallowing) clinical treatment protocols for the first 72 hours following stroke unit admission is recommended [57].

The Fever protocol consists of monitoring the patient's temperature and the prompt treatment of a temperature of  $37.5^\circ\text{C}$  or greater in the first 72 hours, following stroke unit admission.

The Sugar protocol consists of monitoring the patient's blood glucose levels for the first 72 hours following stroke unit admission, and the prompt treatment of a blood glucose level greater than 10 mmol/L in the first 48 hours following stroke unit admission.

The Swallow protocol is done by nurses undergoing education and assessment of competency to enable them to screen patients for swallowing difficulties (the QASC trial used the ASSIST screening tool). Dysphagia screening before the patient begins eating, drinking, or receiving oral medications is effective to identify patients at increased risk for aspiration. An endoscopic evaluation is reasonable for those patients suspected of aspiration to verify the presence / absence of aspiration and to determine the physiological reasons for the dysphagia to guide the treatment plan. It is reasonable for dysphagia screening to be performed by a speech therapist or other trained healthcare provider. Implementing oral hygiene protocols to reduce the risk of pneumonia after stroke may be reasonable. Enteral diet should be started within 7 days of admission after an acute stroke. For patients with dysphagia, it is reasonable to initially use nasogastric tubes for feeding in the early phase of stroke (starting within the first 7 days) and to place percutaneous gastrostomy tubes in patients with longer anticipated persistent inability to swallow safely ( $>2-3$  weeks). Nutritional supplements are reasonable to consider for patients who are malnourished or at risk of malnourishment [58].

In immobile stroke patients without contraindications, intermittent pneumatic compression in addition to routine care (aspirin and hydration) is recommended over routine care to reduce the risk of deep vein thrombosis. The benefit of prophylactic-dose subcutaneous heparin (unfractionated heparin [UFH] or LMWH) in patients with AIS is not well established. When prophylactic anticoagulation is used, the benefit of prophylactic-dose LMWH over prophylactic-dose UFH is uncertain. In ischemic stroke, elastic compression stockings should not be used [5].

#### **Endovascular treatment of ischemic stroke**

Mechanical thrombectomy is indicated for patients with AIS caused by the occlusion of a large vessel in the anterior

ca instrument de screening testul ASSIST). Screening-ul disfagiei se face înainte ca pacientul să înceapă să mănânce, să bea sau să primească medicamente per os și este eficient pentru a identifica pacienții cu risc crescut de aspirație. Pentru pacienții suspecți pentru aspirație este rezonabilă o evaluare endoscopică pentru a determina motivele fiziologice ale disfagiei și pentru a ghida planul de tratament. Este rezonabil ca screening-ul disfagiei să fie efectuat de către un logoped sau un alt asistent medical instruit. Implementarea acestor protocoale a dovedit o scădere a dizabilității și mortalității cu 16%. Dieta enterală trebuie începută în termen de 7 zile de la internare după un AVC acut. Pentru pacienții cu disfagie, este rezonabil să se utilizeze inițial sonde nazogastrice pentru alimentare în faza timpurie a AVC (începând cu primele 7 zile) și să se plaseze gastrostome percutanate la pacienții cu incapacitate persistentă anticipată mai mult timp de a înghiți (>2-3 săptămâni). Suplimentele nutriționale sunt rezonabile de luat în considerare pentru pacienții care sunt subnutriți sau cu risc de subnutriție [58].

La pacienții cu AVC imobilizați fără contraindicații, se recomandă compresia pneumatică intermitentă pentru a reduce riscul de tromboză venoasă profundă (TVP). Beneficiul heparinei subcutanate în doză profilactică (heparină nefracționată [UFH] sau LMWH) la pacienții cu AVC nu este bine stabilit. Când se utilizează anticoagulare profilactică, beneficiul LMWH în doză profilactică față de UFH în doză profilactică este incert. În AVC ischemic, nu trebuie utilizați ciorapi de compresie elastici [5].

#### Tratamentul endovascular al AVC

Trombectomia mecanică este indicată pacienților cu AVC ischemic acut cauzat de ocluzia unui vas de calibru mare în circulația anterioară și poate fi aplicată până la 24 de ore de la debutul simptomelor, indiferent dacă pacienții primesc tratament cu alteplază intravenoasă pentru același eveniment vascular sau în antecedente [59]. Pacienții care nu sunt candidați pentru tratament prin tromboliză intravenoasă pot fi tratați în continuare cu trombectomie mecanică dacă sunt eligibili criteriilor de selecție. De exemplu, pacienții cu endocardită infecțioasă, care este o contraindicație pentru tromboliza intravenoasă, pot beneficia de tratament prin trombectomie mecanică [60]. Este puțin probabil ca pacienții cu comorbidități severe înainte de debutul AVC (de exemplu, dizabilități severe preexistente, speranța de viață mai mică de șase luni) să beneficieze de trombectomie mecanică [61].

Criteriile de selecție a pacienților au fost stabilite de studii randomizate, și sunt prevăzute pentru ferestre de timp diferite. Pentru pacienții care pot începe tratamentul în primele 6 ore de la debutul simptomelor, pot fi utile criteriile utilizate în studiul MR CLEAN [62]:

- un diagnostic clinic de AVC acut;
- deficit pe scala NIHSS de  $\geq 6$  puncte sau orice deficit neurologic persistent care este potențial invalidant;
- scor ASPECTS  $\geq 6$  evaluat la CT cerebral necontrastat sau regimul de difuzie al IRM;
- excluderea hemoragiei intracerebrale prin CT sau IRM;
- ocluzia intracraniană a arterei carotide interne, sau a segmentelor M1 sau M2 ale ACM, sau a segmentelor A1

circulation and can be applied up to 24 hours after the onset of symptoms, regardless of whether patients receive intravenous alteplase treatment for the same vascular event or previous strokes [59]. Patients who are not candidates for treatment with intravenous thrombolysis may be treated with mechanical thrombectomy if they fulfill the eligibility criteria. For example, patients with infectious endocarditis, which is a contraindication for intravenous thrombolysis, may benefit from treatment with mechanical thrombectomy [60]. Patients with severe comorbidities before the onset of stroke (ex, pre-existing severe disabilities, life expectancy of less than six months) are unlikely to benefit from mechanical thrombectomy [61].

Patient selection criteria were established by randomized trials and are provided for different time windows.

For patients who may start treatment within the first 6 hours of the onset of symptoms, criteria used in the MR CLEAN study may be useful [62]:

- a clinical diagnosis of AIS;
- deficit on the NIHSS  $\geq 6$  points or any persistent neurological deficit that is potentially disabling;
- ASPECTS score  $\geq 6$  evaluated on brain NCCT or diffusion MRI;
- exclusion of intracerebral hemorrhage by CT or MRI;
- intracranial occlusion of the internal carotid artery, or of the M1 or M2 segments of the MCA, or of the A1 or A2 segments of the anterior cerebral artery, demonstrated by CT angiography, MRI angiography or digital subtraction angiography;
- age  $\geq 18$  years.

In a meta-analysis of 5 studies (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT), which included 1287 subjects, the functional independence rate (90-day score of the modified Rankin scale [mRS] from 0 at 2) was significantly higher for the intervention group compared to the control group (46% versus 27%, [OR] 2.35, 95% CI 1.85 to 2.98) [63].

The positive results of the MR CLEAN study were announced at the end of 2014, and the remaining studies were stopped early based on positive interim efficacy analyzes.

The benefits of endovascular therapy in posterior circulatory stroke are uncertain, but mechanical thrombectomy may be a treatment option for patients with AIS caused by occlusion of the basilar artery, vertebral arteries, or posterior cerebral arteries when performed in centers with expertise [5].

Mechanical thrombectomy is effective when used over 6 hours for selected patients who have a severe disproportionate clinical deficit compared to the volume of infarction in imaging studies. The DAWN study enrolled 206 adults with AIS who were last seen normal 6 to 24 hours earlier. All patients suffered a stroke caused by occlusion of the internal intracranial carotid artery or proximal MCA and presented with a discrepancy between the severity of the neurological deficit, measured using the NIHSS and the infarct volume, measured by automatic software analysis, using MRI diffusion or CT perfusion (median approximately 8 ml) [12]. The DEFUSE 3 study enrolled patients with ischemic stroke due to occlusion of the proximal MCA or internal carotid artery with the onset

sau A2 ale arterei cerebrale anterioare, demonstrată la angiografie CT, Angiografie prin IRM sau angiografie cu substrație digitală;

- vârsta  $\geq 18$  ani.

Într-o meta-analiză a 5 studii (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT), ce a inclus 1287 subiecți, rata independenței funcționale (scor la 90 de zile al scalei Rankin modificate [mRS] de la 0 la 2) a fost semnificativ mai mare pentru grupul de intervenție comparativ cu grupul de control (46% vs 27%, [OR] 2,35, 95%CI 1,85-2,98) [63].

Rezultatele pozitive ale studiului MR CLEAN au fost anunțate la sfârșitul anului 2014, iar studiile rămase au fost oprite devreme pe baza analizelor de eficacitate interimare pozitive.

Beneficiile terapiei endovasculare în AVC în circulația posterioară sunt incerte, dar trombectomia mecanică poate fi o opțiune de tratament pentru pacienții cu AVC ischemic acut cauzat de ocluzia arterei bazilare, a arterelor vertebrale sau a arterelor cerebrale posterioare atunci când este efectuată în centre cu expertiza adecvată [5].

Trombectomia mecanică este eficientă atunci când este utilizată peste 6 ore pentru pacienții selectați care au un deficit clinic disproporționat sever în comparație cu volumul de infarct la studiile de imagistică. Studiul DAWN a înrolat 206 adulți cu AVC ischemic acut despre care se știa că au fost văzuți sănătoși (engl. "Last seen normal") cu 6 până la 24 de ore mai devreme. Toți pacienții au suportat un AVC cauzat de ocluzia arterei carotide interne intracraniene sau a arterei cerebrale medii proximale și s-au prezentat cu discrepanță între severitatea deficitului neurologic, măsurat cu ajutorul scalei NIHSS și volumul infarctului, măsurat prin analiza automată a software-ului utilizând regimul de difuzie al IRM sau CT perfuzie (mediană aproximativ 8 ml) [12]. Studiul DEFUSE 3 a înrolat pacienți cu AVC ischemic datorat ocluziei ACM proximale sau a arterei carotide interne cu debutul simptomelor după 6 ore și s-au prezentat până la 16 ore de la debut [64]. Ambele studii au fost oprite devreme pentru eficacitatea superioară contra grupului de control.

Tratamentul cu trombectomie mecanică trebuie să se bazeze pe caracteristicile individuale ale pacientului. Unii experți susțin că majoritatea criteriilor de selecție utilizate în prezent pentru trombectomia mecanică sunt doar predictorii ai rezultatului, mai degrabă, decât criteriile de selecție adevărate și că respectarea strictă a acestor criterii are ca rezultat o selecție excesivă a pacienților și, prin urmare, restricționează o procedură sigură și eficientă pentru un număr mai mare de pacienți [65]. Studiile recente sugerează că dimensiunile trombului nu prezic rezultatele trombectomiei, astfel, dimensiunea mare a trombului nu trebuie considerată în selectarea pacienților [66], dar un număr mare de tentative de revascularizare a vasului au, în general, un pronostic rezervat [67, 68].

Procedura include procesul de anestezie și dispozitivele utilizate pentru trombextractie.

Anestezia generală sau sedarea conștientă pot fi utilizate pentru procedură, în funcție de preferințele și experiența locală.

Pentru trombectomia mecanică pot fi utilizate atât stent-retrievere de a doua generație, cât și dispozitive de aspirare

of symptoms after 6 hours and presented within 16 hours of onset [64]. Both studies were stopped early due to superior efficacy against the control group.

Treatment with mechanical thrombectomy should be based on the individual characteristics of the patient. Some experts argue that most of the selection criteria currently used for mechanical thrombectomy are only predictors of outcome rather than true selection criteria, and that strict adherence to these criteria results in over-selection of patients and therefore restricts a safe and effective procedure for a larger number of patients [65]. Recent studies suggest that thrombus size does not predict thrombectomy results, so large thrombus size should not be considered in patient selection [66], but the larger number of passes needed to revascularize the vessel generally carries a poorer prognosis [67, 68].

The procedure includes the anesthesia process and the devices used for thrombus extraction.

General anesthesia or conscious sedation can be used for the procedure, depending on local preferences and experience.

Both second-generation stent-retrievers and catheter aspiration devices can be used for mechanical thrombectomy. The choice between them depends mainly on local expertise and availability [69]. In some cases, treatment using stent-retrievers and aspiration techniques in combination is allowed [5].

The most common complication in the MR CLEAN study was the development of clinical signs of a new ischemic stroke in a different vascular territory within 90 days of treatment in the intervention group compared to the control group (5.6 versus 0.4 percent) [70]. Serious adverse events related to the device were few but included hematoma and pseudo aneurysm at the site of access, arterial perforation and arterial dissection, as well as transient intraprocedural vasospasm [59, 63, 71, 72].

#### **Decompressive hemicraniectomy in ischemic stroke**

In patients with massive stroke, subsequent edema can be complicated by transtentorial hernia, posing a fatal threat. It occurs especially in patients with malignant MCA infarction, cerebral edema secondary to vessel occlusion is associated with high mortality. By decompressive craniectomy (DC), a large portion of the skull is surgically removed (Figure 3), allowing the edematous ischemic tissue to move preferentially through the surgical defect rather than to the unaffected regions of the brain, thus avoiding secondary lesions due to growth of intracranial pressure. Several studies have shown that DC reduces mortality in patients with malignant MCA infarction [73].

The first meta-analysis on DC was performed with combined data from the first three European randomized clinical trials (HAMLET, DECIMAL and DESTINY) [74]. One of the most recent meta-analyses was published in 2016 and included DECIMAL, HAMLET, DESTINY I and II, HeADDFIRST, the multicenter Chinese study and the Latvian monocentric study [75]. These studies have shown a significant benefit of surgical therapy in reducing mortality. But this seems to be done at the cost of a higher share of patients who survived with a mRS score  $\geq 4$ , i.e. severely disabled.



prin cateter. Alegerea dintre ele depinde în principal de experți și disponibilitatea locală [69]. În unele cazuri, este admis tratamentul utilizând stent-retriever și tehnici de aspirație în combinație [5].

Cea mai frecventă complicație în studiul MR CLEAN a fost dezvoltarea semnelor clinice ale unui nou AVC ischemic într-un teritoriu vascular diferit în decurs de 90 de zile de la tratament în grupul de intervenție comparativ cu grupul de control (5,6 versus 0,4 la sută) [70]. Evenimentele adverse grave legate de dispozitiv au fost puține, dar includ hematom și pseudoaneurism la locul de acces, perforație arterială și disecție arterială, cât și vasospasmul tranzitor intraprocedural [59, 63, 71, 72].

### Hemicraniectomie decompresivă în AVC ischemic

La pacienții cu AVC masiv, edemul ulterior se poate complica cu hernia transtentorială, reprezentând o amenințare letală. Aceasta apare îndeosebi la pacienții cu infarct malign al ACM, edemul cerebral secundar ocluziei vasului este asociat cu o mortalitate ridicată. Prin craniectomia decompresivă (CD), este îndepărtată chirurgical o porțiune mare de craniu (Figura 3), permițând țesutului ischemic edemat să se deplaseze preferențial prin defectul chirurgical mai degrabă, decât spre regiunile neafectate ale creierului, evitând astfel leziunile secundare datorate creșterii presiunii intracraniene. Mai multe studii au arătat că craniectomia decompresivă reduce rata mortalității la pacienții cu infarct malign al ACM [73].

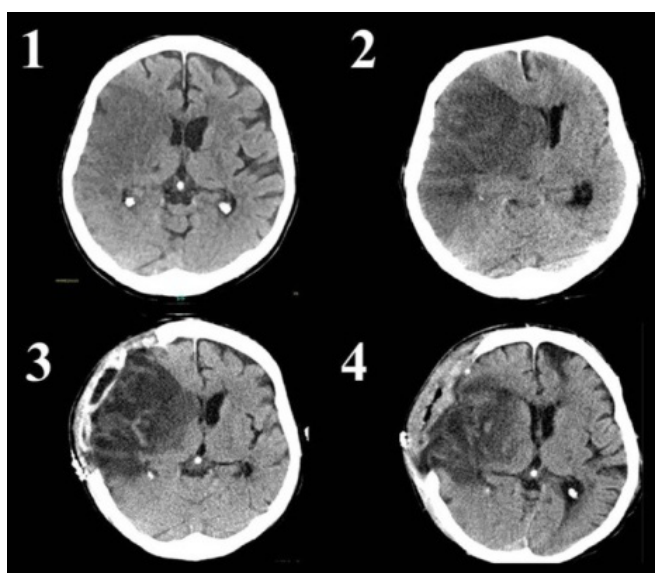
Prima meta-analiză pe CD a fost realizată cu date combinate ale primelor trei studii clinice randomizate europene (HAMLET, DECIMAL și DESTINY) [74]. Una dintre cele mai recente meta-analize a fost publicată în 2016 și a inclus DECIMAL, HAMLET, DESTINY I și II, HeADDFIRST, studiul chinez multicentric și studiul monocentric din Letonia [75]. Aceste studii au arătat un beneficiu semnificativ al terapiei chirurgi-

Neurosurgeons are constantly faced with the dilemma of either waiting for patients with malignant stroke to clinically deteriorate, thus accepting the risk of secondary damage to healthy tissue due to increased intracranial pressure before DC, or performing preventive DC before clinical deterioration, accepting to treat patients aggressively, who may not require DC and therefore do not benefit from this procedure. While all of the above studies have defined a time window for inclusion (from 24 to 96 hours), none has addressed the ideal timing for DC. There is currently no evidence that DC improves functional outcomes when performed 48 to 96 hours after the onset of stroke, so patients who are eligible for DC should receive it within 48 hours from the onset of stroke [74, 76].

According to the recommendations of the American Heart Association, it is reasonable that an alteration of consciousness attributed to cerebral edema should be used as a selection criterion for DC (IIa, A). In patients  $\leq 60$  years who neurologically deteriorate within 48 hours of cerebral edema associated with a unilateral MCA infarction, despite medical therapy, DC with dural expansion (IIa, A) is reasonable. In patients  $> 60$  years, DC with dural expansion may be considered (IIb, B-R) [5].

### Conclusions

The specific treatment of AIS is the reperfusion procedure, performed by thrombolytic therapy and endovascular therapy, representing the standard of treatment of patients with ischemic stroke. The proper selection of candidates and the use of state-of-the-art devices give us good results in the rate of recanalization and clinical evolution.



**Fig. 3** Hemicraniectomie decompresivă la pacient cu AVC ischemic masiv de ACM dreaptă cu vizualizarea ischemiei (1), progresia edemului (2), la o zi după CD (3), la 8 zile după CD (4). *Proprietate Pallesen și colab.*

**Fig. 3** Decompressive hemicraniectomy in a patient with massive ischemic stroke of the right ACM with visualization of ischemia (1), progression of edema (2), one day after CD (3), 8 days after CD (4). *Property Pallesen et al.*

cale în ce privește scăderea mortalității. Însă acest lucru pare a fi realizat cu prețul unei cote mai mari de pacienți care au supraviețuit cu un scor mRS  $\geq 4$ , adică cu handicap sever.

Neurochirurgii se confruntă permanent cu dilema, fie să aștepte până când pacienții cu AVC malign se deteriorează clinic, acceptând astfel riscul de leziune secundară a țesutului sănătos din cauza creșterii presiunii intracraniene înainte de CD, fie să efectueze CD preventiv, înainte de deteriorarea clinică, acceptând să trateze agresiv pacienți, care posibil să nu necesite CD și, prin urmare, să nu beneficieze de la această procedură. Deși toate studiile enumerate mai sus au definit o fereastră de timp pentru includere (de la 24 până la 96 h), niciunul nu a abordat problema calendarului ideal pentru CD. În prezent nu există dovezi că CD îmbunătățește rezultatele funcționale, atunci când este efectuată de la 48 la 96 h după debutul AVC, astfel pacienții care sunt eligibili pentru CD ar trebui să o primească în termen de 48 h de la debutul AVC [74, 76].

Conform recomandărilor American Heart Association, este rezonabil ca o alterare a conștienței atribuite edemului cerebral să se utilizeze ca criteriu de selecție pentru CD (IIa, A). La pacienții cu vârsta  $\leq 60$  de ani care se deteriorează neurologic în decurs de 48 de ore de la edemul cerebral asociat unui infarct de arteră cerebrală medie unilateral, în ciuda terapiei medicale, este rezonabilă CD cu expansiune durală (IIa,A). La pacienții cu vârsta  $>60$  de ani, CD cu expansiune durală poate fi luată în considerare (IIb, B-R) [5].

## Concluzii

Tratamentul specific al AVC acut este procedura de reperfuzie, efectuată prin terapia trombolitică și terapia endovasculară, reprezentând standardul de tratament al pacienților cu AVC ischemic. Selecția adecvată a candidaților și folosirea dispozitivelor de ultimă generație, ne oferă rezultate bune în rata recanalizării și evoluției clinice.

## Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor bibliografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

## Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

## Referințe / references

1. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. Bulletin of the World Health Organization. 2016; 94 (9): 634.
2. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ford G, Fonseca A, Luijckx G, Korv J et al. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. European Journal of Neurology. 2018; 25 (3): 425-33.
3. Bernic V, Groppa S, Friptuleac G, Efremova D. Evaluarea particularităților de răspândire a accidentelor vasculare cerebrale în Republica Moldova. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale, 2017; 53 (1): 29-32.
4. Groppa S, Gavriliuc M, Zota E, Crivorucica I, Ciobanu N, Matei A et al. Accidentul vascular cerebral ischemic: protocol clinic național PCN-13. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; 2017.
5. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis N., Becker K. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association.

## Authors' contributions

The authors contributed equally to the search of scientific literature, the selection of bibliography, the reading and analysis of biographical references, the writing of the manuscript and its peer review. All authors read and approved the final version of the article.

## Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

- tion/American Stroke Association. *Stroke*, 2019; 50 (12): e344-e418.
6. Groppa S, Stepa S. et al. Protocol Clinic Instituțional Accidentul Vascular Cerebral Ischemic. Institutul de Medicina Urgenta, Chisinau, 2018.
  7. Gavriliuc M., Manole E., Odainic O, Gavriliuc P. Protocol Clinic Instituțional Accidentul Vascular Cerebral Ischemic. Institutul de Neurologie si Neurochirurgie, Chisinau, 2020.
  8. <https://qualityregistry.eu>
  9. Seyman E, Shaim H, Shenhar-Tsarfaty S, Jonash-Kimchi T, Bornstein N, Hallevi H. The collateral circulation determines cortical infarct volume in anterior circulation ischemic stroke. 1471-2377 (Electronic).
  10. Helenius J, Mayasi Y, Henninger N. White matter hyperintensity lesion burden is associated with the infarct volume and 90-day outcome in small subcortical infarcts. (1600-0404 (Electronic)).
  11. Jovin T, Saver J, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A. et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *International Journal of Stroke*, 2017; 12 (6): 641-52.
  12. Nogueira R, Jadhav A, Haussen D, Bonafe A, Budzik R, Bhuva P. et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *New England Journal of Medicine*, 2018; 378 (1): 11-21.
  13. Albers G, Marks M, Kemp S. et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. (1533-4406 (Electronic)).
  14. Saver J, Starkman S, Fau-Eckstein M. et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. (1533-4406 (Electronic)).
  15. Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H. et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. (1524-4628 (Electronic)).
  16. Nader-Kawachi J, Góngora-Rivera F. et al. Neuroprotective effect of dapsone in patients with acute ischemic stroke: a pilot study. (0161-6412 (Print)).
  17. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). (1474-547X (Electronic)).
  18. Martin R, Yeatts S, Hill M. et al. ALIAS (Albumin in Acute Ischemic Stroke) Trials: Analysis of the Combined Data From Parts 1 and 2. (1524-4628 (Electronic)).
  19. Elkind M, Sacco R. et al. The Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial (NeuSTART): an adaptive design phase I dose-escalation study of high-dose lovastatin in acute ischemic stroke. (1747-4949 (Electronic)).
  20. Park H, Kubicki N. et al. Natural vitamin E  $\alpha$ -tocotrienol protects against ischemic stroke by induction of multidrug resistance-associated protein 1. (1524-4628 (Electronic)).
  21. White A, Murphy A. Administration of thiazolidinediones for neuroprotection in ischemic stroke: a pre-clinical systematic review. (1471-4159 (Electronic)).
  22. Johnston SC, Easton Jd. et al. Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design. (1747-4949 (Electronic)).
  23. Søndergaard L, Kasner S, Rhodes J. et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. (1533-4406 (Electronic)).
  24. Saver J, Carroll J, Thaler D, Smalling R, MacDonald L, Marks D et al. Long-Term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. (1533-4406 (Electronic)).
  25. Mas J, Derumeaux G, Guillon B. et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. (1533-4406 (Electronic)).
  26. Wann L, Wann L, Alpert J. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. (1524-4539 (Electronic)).
  27. Ruff C, Giugliano R, Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. (1474-547X (Electronic)).
  28. Eikelboom J, Connolly S, Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. (1533-4406 (Electronic)).
  29. Hart R, Sharma M, Mundl H. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. (1533-4406 (Electronic)).
  30. Rustemi O, Alaraj A, Shakur S. et al. Detection of unruptured intracranial aneurysms on noninvasive imaging. Is there still a role for digital subtraction angiography? (2229-5097 (Print)).
  31. Mayer T, Hamann G, Baranczyk J. et al. Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke. (0195-6108 (Print)).
  32. Srinivasan A, Goyal M. et al. State-of-the-art imaging of acute stroke. (1527-1323 (Electronic)).
  33. Gasparotti R, Grassi M, Mardighian D. et al. Perfusion CT in patients with acute ischemic stroke treated with intra-arterial thrombolysis: predictive value of infarct core size on clinical outcome. (1936-959X (Electronic)).
  34. Konstas A, Goldmakher Gv, Lee T. et al. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: Theoretic basis. (1936-959X (Electronic)).
  35. Schwartz D. *Emergency radiology: case studies*: McGraw-Hill Prof Med/Tech; 2007.
  36. Allmendinger A, Tang E. et al. Spektor V. Imaging of stroke: Part 1, Perfusion CT-overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls. (1546-3141 (Electronic)).
  37. Wintermark M, Smith W. et al. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. (0195-6108 (Print)).
  38. Jensen J. Civetta, Taylor, and Kirby's Critical Care, 4th Edition. *Anesthesiology*. 2010; 112 (1): 258-9. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181c5dbdc.
  39. Gunderman R, Gunderman R. *Essential radiology: clinical presentation, pathophysiology, imaging*. Third edition. ed. ProQuest, editor. New York: Thieme; 2014.
  40. Malhotra K, Liebeskind D. Chapter 130. Overview of Neuroimaging of Stroke. In: Caplan L, Biller J, Leary M. et al. *Primer on Cerebrovascular Diseases (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2017. p. 676-85.
  41. Malhotra K, Liebeskind D. Imaging in endovascular stroke trials. *Journal of neuroimaging*. 2015; 25 (4): 517-27. doi: 10.1111/jon.12272.
  42. Latchaw R, Alberts M, Lev M. et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 2009; 40 (11): 3646-78. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192616.
  43. Vu D, González R, Schaefer P. Conventional MRI and MR Angiography of Stroke. In: González R, Hirsch J, Koroshetz W, Lev M, Schaefer P. editors. *Acute Ischemic Stroke: Imaging and Interven-*



- tion. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 115-37.
44. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2019; 50 (12): e344-e418.
  45. Lin C., Peterson E., Smith E. et al. Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke. *Circulation: Cardiovascular quality and outcomes*, 2012; 5 (4): 514-22.
  46. Jayaraman M., Szikora I. Standards of practice in acute ischemic stroke intervention: international recommendations. *Stroke*, 2018; 49 (1): T1.
  47. Saver J., Goyal M., Van der Lugt A. et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *Jama*, 2016; 316 (12): 1279-89.
  48. Vidale S, Agostoni E. Prehospital stroke scales and large vessel occlusion: a systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2018; 138 (1): 24-31.
  49. Kepplinger J., Barlind K., Deckert S., Scheibe M., Bodechtel U. et al. Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2016; 87 (13): 1344-51.
  50. Zhang D., Shi L. et al. Impact of participation in a telestroke network on clinical outcomes: evidence from the Georgia Coverdell Acute Stroke Registry. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2019; 12 (1): e005147.
  51. Josephson S., Hills N., Johnston S. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovascular diseases*, 2006; 22 (5-6): 389-95.
  52. Hopyan J., Gladstone D., Mallia G. et al. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *American Journal of Neuroradiology*, 2008; 29 (10): 1826-30.
  53. Wardlaw J., Murray V., Berge E. et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014 (7).
  54. Lees K, Emberson J., Blackwell L. et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke*, 2016; 47 (9): 2373-9.
  55. Olavarría V., Lavados P., Muñoz-Venturelli P. et al. Flat-head positioning increases cerebral blood flow in anterior circulation acute ischemic stroke. A cluster randomized phase IIb trial. *International Journal of Stroke*, 2018; 13 (6): 600-11.
  56. Smith E., Kent D., Bulsara K. et al. Accuracy of prediction instruments for diagnosing large vessel occlusion in individuals with suspected stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 2018; 49 (3): e111-e22.
  57. Baker R., Camosso-Stefinovic J., Gillies C. et al. Tailored interventions to address determinants of practice. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 (4).
  58. Martino R., Foley N., Bhogal S. et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*, 2005; 36 (12): 2756-63.
  59. Saver J., Goyal M., Bonafe A. et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372 (24): 2285-95.
  60. Ambrosioni J., Urra X., Hernández-Meneses M. et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke secondary to infective endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*, 2018; 66 (8):1286-9.
  61. Leker R., Gavriiliuc P., Yaghmour N. et al. Increased risk for unfavorable outcome in patients with pre-existing disability undergoing endovascular therapy. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2018; 27 (1): 92-6.
  62. Goyal M., Menon B., K, Zwam W. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*, 2016; 387 (10029): 1723-31.
  63. Goyal M., Demchuk A., Menon B. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372 (11): 1019-30.
  64. Albers G., Marks M., Kemp S. et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *New England Journal of Medicine*, 2018; 378 (8): 708-18.
  65. Nogueira R., Ribó M. Endovascular Treatment of Acute Stroke. *Stroke*, 2019; 50 (9): 2612-8.
  66. Gavriiliuc P., Kharouba R., Cohen J. et al. Clot length does not impact outcome following thrombectomy. *Journal of the Neurological Sciences*, 2018; 395: 91-4.
  67. Kharouba R., Gavriiliuc P., Yaghmour N. et al. Number of stentriever passes and outcome after thrombectomy in stroke. *Journal of Neuroradiology*, 2019; 46 (5): 327-30.
  68. Filioglo A., Cohen J., Honig A. et al. More than five stentriever passes: real benefit or futile recanalization? *Neuroradiology*, 2020: 1-6.
  69. Menon B., Goyal M. Thrombus aspiration or retrieval in acute ischaemic stroke. *Lancet (London, England)*, 2019; 393 (10175): 962.
  70. Berkhemer O., Fransen P., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015; 372: 11-20.
  71. Campbell B., Mitchell P., Kleinig T. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372 (11): 1009-18.
  72. Jovin T., Chamorro A., Cobo E. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372 (24): 2296-306.
  73. Pallesen L., Barlind K., Puetz V. Role of decompressive craniectomy in ischemic stroke. *Frontiers in neurology*, 2019; 9: 1119.
  74. Vahedi K., Hofmeijer J., Juettler E. et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet Neurology*, 2007; 6 (3): 215-22.
  75. Alexander P., Heels-Ansdell D., Siemieniuk R. et al. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ open*, 2016; 6 (11).
  76. Wijidicks E., Sheth K., Carter B. et al. 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 (4): 1222-38.