

Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных со
здоровьем: **I63/G45**

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2022**

Разработчик клинической рекомендации:

- Всероссийское общество неврологов
- Национальная ассоциация по борьбе с инсультом
- Ассоциация нейрохирургов России
- МОО Объединение нейроанестезиологов инейрореаниматологов
- Союз реабилитологов России

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Термины и определения	8
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.2.1. Артериальный инсульт	10
1.2.2. Венозный инсульт	11
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	12
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	13
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	18
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	22
2.1. Жалобы и анамнез	22
2.2. Физикальное обследование	23
2.3. Лабораторные диагностические исследования	25
2.4. Инструментальные диагностические исследования	26
2.4.1. Визуализация головного мозга и сосудов головы и шеи	26
2.4.2. Другие инструментальные методы обследования	30
2.5. Иные диагностические исследования	31
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	34
3.1. Консервативная терапия	34
3.1.1. Базисная терапия	34
3.1.1.1. Дыхательные пути, дыхание и оксигенация	34
3.1.1.2. Артериальное давление	35
3.1.1.3. Водно-электролитный баланс	37
3.1.1.4. Температура	38

3.1.1.5. Гликемия.....	38
3.1.1.6. Питание.....	39
3.1.1.7. Профилактика тромбоза глубоких вен	40
3.1.1.8. Прочая терапия и уход	42
3.1.1.9. Терапия прогрессирующего отека мозга и других осложнений	43
3.1.2. Дифференцированная терапия	44
3.1.2.1. Реперфузионные технологии.....	44
3.1.2.1.1. Внутривенная тромболитическая терапия	45
3.1.2.1.2. Механическая реканализация с применением эндоваскулярных устройств	56
3.1.2.1.3. Внутрисосудистые вмешательства в каротидной системе.....	57
3.1.2.1.4. Внутрисосудистые вмешательства в вертебрально-базилярном бассейне.....	60
3.1.2.1.5. Особые случаи	60
3.1.2.2. Антитромботическая терапия.....	63
3.1.2.3. Лекарственная терапия, направленная на нейропротекцию и улучшение восстановления неврологических функций.....	63
3.2. Хирургическое лечение	68
3.3. Эпилептические приступы остром периоде ИИ и постинсультная эпилепсия	69
3.4. Постинсультная депрессия.....	72
3.5. Постинсультная тревога	74
3.6. Обезболивание	75
3.7. Диетотерапия.....	77
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	78
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	92
5.1. Общие положения.....	92
5.2. Модификация образа жизни	92
5.2.1. Артериальная гипертензия.....	94
5.2.2. Дислипидемия	95
5.3. Некардиоэмболический инсульт или ТИА.....	98
5.4. Кардиоэмболический инсульт или ТИА.....	101
5.5. Атеросклероз дуги аорты	107
5.6. Болезнь мойя-мойя.....	107
5.7. Открытое овальное окно	107
5.8. Церебральный венозный тромбоз	108
5.9. Диссекция сонных или позвоночных артерий	109

5.10. Гиперкоагуляция и состояния, к ней приводящие	109
5.11. Гипергомоцистеинемия	110
5.12. Васкулиты	110
5.13. Антифосфолипидный синдром.....	111
5.14. Вторичная профилактика ИИ или ТИА в период беременности	111
5.15. Хирургические методы вторичной профилактики ишемического инсульта.....	115
5.16. Диспансерное наблюдение.....	117
6. Организация оказания медицинской помощи	118
7. Дополнительная информация	122
8. Критерии оценки качества медицинской помощи	123
Список литературы.....	125
Приложение А1	187
Приложение А2	192
Приложение А3	194
Приложение Б.....	195
Приложение В.....	198
Приложение Г1–Г15	199

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АСК – ацетилсалициловая кислота
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БИТР – блок интенсивной терапии и реанимации
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВВ ТЛТ – внутривенная тромболитическая терапия
ВСА – внутренняя сонная артерия
ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения
ВЧГ – внутричерепная гипертензия
ВЧД – внутричерепное давление
ГМ – головной мозг
ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение
ДКТ – декомпрессивная краниотомия
ДС – дислокационный синдром
ЗМА – задняя мозговая артерия
ЗЧЯ – задняя черепная ямка
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
КТА – компьютерно-томографическая ангиография
МК – мозговой кровоток
МНО – международное нормализованное отношение
МОД – минутный объем дыхания
МРА – магнитно-резонансная ангиография
МРТ – магнитно-резонансная томография
НОАК – новые оральные антикоагулянты
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ООГ – острая окклюзионная гидроцефалия
ПВИ – перфузионно-взвешенное изображение
ПКН – постинсультные когнитивные нарушения
ПИД – постинсультная деменция
ПМА – передняя мозговая артерия
ПСО – первичное сосудистое отделение
РСЦ – региональный сосудистый центр
сВМК – симптомное внутримозговое кровоизлияние

СД – сахарный диабет
СМА – средняя мозговая артерия
СМП – скорая медицинская помощь
СЧЯ – средняя черепная ямка
ТА – тромбаспирация
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТЛТ – тромболитическая терапия
ТМО – твердая мозговая оболочка
ТЭ – тромбэмболектomia
ТЭЛА – тромбоз легочной артерии
ФП – фибрилляция предсердий
ХС – холестерин
ЦПД – центральное перфузионное давление
ЭКГ – электрокардиография
ЭЭГ – электроэнцефалография
rtPA – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Базисная терапия – это комплекс мероприятий, направленных на нормализацию жизненно важных функций – дыхания, кровообращения, борьбу с отеком мозга, купирование эпилептических приступов и вегетативных нарушений, коррекцию гипергликемии и гипертермии, профилактику тромбоэмболических и инфекционных осложнений.

Геморрагическая трансформация – формирование в зоне инфаркта головного мозга кровоизлияния различной степени выраженности.

Дифференцированная терапия – вид лечения инсульта, которое проводится в соответствии с его патогенетическим вариантом, локализацией и объемом очага поражения головного мозга и включает реперфузию (медикаментозную и/или с помощью интервенционной реваскуляризации), нейропротекцию и вторичную профилактику.

Доказательная медицина – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов.

Злокачественный ишемический инсульт – инфаркт головного мозга, при котором происходит отек инфарктной зоны, что ведет к дислокации структур головного мозга с риском сдавления ствола головного мозга. Злокачественное течение характерно для обширных (массивных) форм ишемического инсульта.

Острая окклюзионная гидроцефалия – острое нарушение оттока ликвора по желудочковой системе головного мозга. Возникает при закупорке или сдавлении ликворопроводящих путей, приводит к острому расширению желудочков головного мозга и повреждению ствола мозга.

Рабочая группа – двое или более людей одинаковых или различных профессий, работающих совместно и согласованно в целях создания клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда, в конкретной ситуации.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – это клинический синдром, характеризующийся внезапным развитием очаговой неврологической симптоматики вследствие предполагаемой причины цереброваскулярного происхождения. Данный термин используется как предварительный диагноз на догоспитальном или раннем госпитальном этапах до проведения нейровизуализации. После проведения нейровизуализации используются термины «ишемический инсульт» и «транзиторная ишемическая атака» [1].

Ишемический инсульт (ИИ) – клинический синдром, вызванный фокальным инфарктом головного мозга.

Инфаркт головного мозга – некроз клеток головного мозга, обусловленный ишемией.

Критерии инфаркта:

1. Патолого-анатомические, нейровизуализационные или другие объективные данные, свидетельствующие о фокальном ишемическом повреждении в определенном сосудистом бассейне головного мозга,

или

2. Клинические данные, свидетельствующие о фокальном ишемическом повреждении в определенном сосудистом бассейне головного мозга, с симптоматикой, сохраняющейся ≥ 24 ч или до наступления летального исхода, причем другие возможные причины исключены.

Бессимптомный («немой») инфаркт головного мозга – нейровизуализационные или патолого-анатомические признаки инфаркта головного мозга без наличия острого неврологического дефицита в анамнезе, связанного с данным очагом [2].

Транзиторная ишемическая атака (ТИА) – транзиторный эпизод неврологической дисфункции вследствие фокальной ишемии головного мозга без формирования очага инфаркта.

Критерии ТИА:

1. Кратковременный эпизод неврологического дефицита, вызванный очаговой ишемией головного мозга с клиническими симптомами, длящимися ≤ 24 ч

и

2. Отсутствие признаков острого инфаркта головного мозга по данным нейровизуализации (в том числе МРТ-последовательности диффузионно-взвешенного изображения) [3].

Инсульт, вызванный церебральным венозным тромбозом – инфаркт и/или кровоизлияние в головном мозге, обусловленные тромбозом церебральных венозных структур [2].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.2.1. Артериальный инсульт

К основным механизмам ишемического артериального инсульта относятся:

- эмболия (пассаж эмболического материала из кардиальных, аортальных или артериальных источников в церебральные артерии);
- тромбоз (тромботическая обструкция экстра- и/или интракраниальной артерии *in situ*);
- гипоперфузия (снижение системного или регионального церебрального кровотока с преимущественным поражением зон смежного кровообращения).

ИИ, как правило, развивается на фоне окклюзии мозговой артерии вследствие эмболии или тромбоза. *Эмболия* выступает ведущим патогенетическим механизмом и происходит из кардиальных, аортальных и артериальных источников, а также может носить парадоксальный характер при наличии открытого овального окна или дефекта межпредсердной перегородки (см. раздел 1.5) [4–7]. Артерио-артериальная эмболия наиболее часто связана с нестабильными атеросклеротическими бляшками, которые располагаются в проксимальных отделах сонных или позвоночных артерий (экстракраниальный атеросклероз). Повреждение покрышки атеросклеротической бляшки обычно инициирует тромбообразование и дистальную эмболию, однако в ряде случаев происходит развитие проксимальной *тромботической окклюзии in situ* [8]. Реже атеросклеротическое поражение вовлекает внутримозговые артерии (интракраниальный атеросклероз), вызывая тромбоз *in situ* и/или эмболию [9]. **Церебральная микроангиопатия** (церебральная болезнь мелких сосудов), развивающаяся на фоне гипертонической болезни и/или сахарного диабета, приводит к развитию липогиалиноза, артериолосклероза и микроатероматоза, которые окклюдзируют перфорирующие (лентикюлостриарные) и пенетрирующие артерии и артериолы, что реализуется в виде лакунарного инфаркта [10]. У пациентов молодого возраста без сердечно-сосудистых факторов риска инсульт часто развивается вследствие *диссекции* (расслоения) цервикальных или церебральных отделов магистральных артерий [11]. Другими причинами ИИ служат невоспалительные, воспалительные, наследственные и токсические артериопатии, мигрень-ассоциированный инсульт и гематологические заболевания [12] (см. раздел 1.5).

Окклюзия мозговой артерии или артериолы приводит к гипоперфузии и фокальной церебральной ишемии. Зона гипоперфузии неоднородна по степени выраженности – в центре располагается *ядро инфаркта* (зона необратимо поврежденной ткани, некроза, скорость мозгового кровотока ниже 10 мл на 100 г в минуту), по периферии – зона *ишемической полутени* (пенумбра, потенциально жизнеспособная ткань, скорость мозгового кровотока снижена с 10 до 20 мл на 100 г в минуту) и *доброкачественной олигемии* (восстанавливается самостоятельно, скорость мозгового кровотока снижена с 50 до 20 мл на 100 г в минуту) [13].

Церебральная ишемия представляет собой процесс постепенного перехода от нормальной церебральной перфузии до гипоперфузии, проявляющейся сначала функциональными нарушениями нейрональных и глиальных структур (пенумбра), а при критическом снижении уровня кровотока – структурным повреждением (инфаркт) головного мозга. Скорость развития церебральной ишемии зависит в первую очередь от длительности окклюзии, ее выраженности и состояния коллатерального кровотока [14]. Церебральный инфаркт формируется в рамках глутамат-кальциевого каскада, изменения в мозговой ткани

сопровождаются грубым энергодифицитом, потерей ионного градиента, деполяризацией мембран с необратимым повреждением клеток [15, 16]. Быстрый темп гибели вещества головного мозга при ишемии обосновывает необходимость экстренного выполнения реперфузионной терапии, целью которой служит восстановление функционирования клеток в зоне пенумбры и предотвращение развития инфаркта головного мозга [17].

Развитие инфаркта головного мозга проходит стадии *цитотоксического* (нарушение ионного градиента при сохранности гематоэнцефалического барьера), *ионного* (промежуточная стадия) и *вазогенного* (деструкция клеточных структур, открытие гематоэнцефалического барьера) отека в зоне церебральной ишемии [18]. Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера может служить причиной развития *геморрагической трансформации* очага ишемии [19]. При формировании обширной зоны ишемии может возникать выраженный отек с масс-эффектом и внутричерепной гипертензией, что приводит к развитию *дислокационного синдрома* и/или *острой окклюзионной гидроцефалии* [20].

1.2.2. Венозный инсульт

Тромбоз церебральных вен и/или венозных синусов является одной из редких причин инсульта, которая зачастую остается нераспознанной [21]. Состояния, ассоциированные с церебральным венозным тромбозом, подразделяются на предрасполагающие (генетические протромботические заболевания, антифосфолипидный синдром, рак и другие) и провоцирующие (оральные контрацептивы, инфекции, препараты с протромботическим эффектом) [22, 23]. Тромбоз церебральных вен и/или синусов препятствует оттоку крови от тканей головного мозга, что приводит к повышению венозного и капиллярного давления с последующим нарушением гематоэнцефалического барьера, вазогенным отеком и выходом плазмы в интерстициальное пространство. Дальнейший рост венозного давления может привести к развитию геморрагической трансформации очага инфаркта [24].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным отчета The 2016 Global Burden of Disease, опубликованном в 2019 г., каждые четвертый человек перенесет инсульт в течение жизни. Ежегодно в мире прогнозируется развитие 9,6 млн инсультов с ростом заболеваемости по мере старения населения, при этом 85 % случаев приходится на долю ишемического инсульта [25].

Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной в структуре смертности в Российской Федерации (47 %). Смертность от цереброваскулярных заболеваний в 2018 г. составила 31 % в структуре смертности от болезней системы кровообращения (263 600 человек). Среди лиц трудоспособного возраста смертность от цереброваскулярных заболеваний составила 29,2 на 100 000 населения [26]. В мире инсульт является второй по частоте причиной смерти (после ишемической болезни сердца). Так, в 2016 г. от инсульта в мире умерло 5,5 млн человек (2,7 млн – от ишемического инсульта и 2,8 млн – от геморрагического) [25].

Инсульт – преобладающая причина инвалидизации населения в РФ (3,2 на 1000 населения) [26]. По количеству лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (показатель DALY) в мире в 2016 г. инсульт был второй по частоте причиной (после онкологических заболеваний) [25].

Заболеваемость инсультом в Российской Федерации в 2010 г. составляла 3,27 случая на 1000 населения, смертность – 0,96 на 1000 населения. К 2014 г. заболеваемость инсультом снизилась до 2,85 на 1000 населения (по сравнению с 2009 г. на 30 %), смертность составила 0,4 на 1000 населения [28, 29].

Заболеваемость повторным инсультом составляет 0,79 на 1000 населения. Доля ишемического инсульта среди повторных инсультов составляет 87,5 %. Показатель распространенности повторного инсульта среди всех инсультов – 25,5 %, что свидетельствует о недостаточной эффективности вторичной профилактики [29].

У 25 % пациентов ИИ имеет кардиоэмболический характер, у 20 % – связан с атеросклерозом крупных артерий, у 25 % – с окклюзией мелких артерий, у 25 % – диагностируется криптогенный инсульт, у 5 % выявляются редкие причины [30].

В последние десятилетия заболеваемость ИИ в молодом возрасте возросла примерно на 40 %, что не в последнюю очередь связано с совершенствованием подходов к диагностике [31, 32].

Частота встречаемости церебрального венозного тромбоза в странах с высоким уровнем дохода составляет 1,3–1,6 на 100 000 населения в год [33, 34]. Церебральный венозный тромбоз служит причиной 0,5–1,0 % поступлений в инсультный центр [35].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Преходящие (транзиторные) церебральные ишемические приступы (атаки) и родственные им синдромы (G45):

G45.0 – Синдром вертебробазилярной артериальной системы.

G45.1 – Синдром сонной артерии (полушарный).

G45.2 – Множественные и двусторонние синдромы церебральных артерий.

G45.3 – Преходящая слепота.

G45.4 – Транзиторная глобальная амнезия.

G45.8 – Другие транзиторные церебральные ишемические атаки и связанные с ними синдромы.

G45.9 – Транзиторная церебральная ишемическая атака неуточненная.

Инфаркт мозга, вызванный тромбозом прецеребральных артерий (I63.0):

I63.1 – Инфаркт мозга, вызванный эмболией прецеребральных артерий.

I63.2 – Инфаркт мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом прецеребральных артерий.

I63.3 – Инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий.

I63.4 – Инфаркт мозга, вызванный эмболией мозговых артерий.

I63.5 – Инфаркт мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом мозговых артерий.

I63.6 – Инфаркт мозга, вызванный тромбозом вен мозга, непиогенный.

I63.8 – Другой инфаркт мозга.

I63.9 – Инфаркт мозга неуточненный.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация временных периодов ишемического инсульта

Выделяют следующие периоды ишемического инсульта [36]:

- острейший период – первые 3 сут;
- острый период – до 28 сут;
- ранний восстановительный период – до 6 мес.;
- поздний восстановительный период – до 2 лет;
- период остаточных явлений – после 2 лет.

Классификация патогенетических подтипов SSS-TOAST. Согласно классификации SSS-TOAST, автоматизированная версия которой называется Causative Classification System (доступна по адресу https://ccs.mgh.harvard.edu/ccs_title.php), выделяют пять патогенетических подтипов ишемического инсульта [37]:

1. Обусловленный атеросклеротическим поражением крупных артерий (атеротромботический).
2. Обусловленный кардиогенной тромбоэмболией (кардиоэмболический).
3. Обусловленный окклюзией мелких артерий (лакунарный).
4. Обусловленный другой установленной причиной (другой установленной этиологии).
5. Обусловленный неустановленной причиной (неустановленной этиологии).

Каждый из первых трех подтипов подразделяется на достоверный, вероятный и возможный.

Дифференциация патогенетических подтипов инсульта только на основании клинической картины невозможна и требует комплексного анализа анамнестических, клинических и нейро-/ангиовизуализационных данных.

Атеротромботический инсульт (обусловленный атеросклеротическим поражением крупных артерий) – ИИ в бассейне крупной экстра- или интракраниальной артерии с > 50 % стенозом или окклюзией по данным ангиовизуализации [38]. При наличии стеноза менее 50% атеротромботический генез инсульта может подтверждаться высокой эмбологенностью атеросклеротической бляшки. К основным механизмам развития инсульта относятся артерио-артериальная эмболия (пассаж тромба или фрагмента атеромы), гипоперфузия или их сочетание. Клиническая картина атеротромботического инсульта неспецифична и зависит от конкретного патогенетического механизма, однако можно выделить несколько клинических подсказок: ТИА в заинтересованном артериальном бассейне, транзиторная ипсилатеральная моноокулярная слепота, атеросклеротическое поражение других артериальных бассейнов (коронарные, периферические артерии), локализация инфаркта мозга в смежных зонах кровообращения (особенно внутренних) и наличие старых инфарктов в том же сосудистом бассейне [39, 40] (табл. 1).

Кардиоэмболический инсульт – ИИ вследствие артериальной окклюзии эмболом, предположительно сформированным в сердце [38]. В большинстве случаев кардиоэмболический инсульт развивается на фоне фибрилляции предсердий, при этом он часто характеризуется острым развитием неврологического дефицита и его максимальной выраженностью в дебюте заболевания. Поражение проксимальных отделов мозговых артерий проявляется грубым неврологическим дефицитом, однако дистальное смещение эмбола может привести к быстрому

регрессу симптомов. При визуализации могут выявляться инфаркты мозга (как острые, так и хронические) в нескольких артериальных бассейнах [42, 43].

Таблица 1

Ишемический инсульт, обусловленный атеросклеротическим поражением крупных артерий (атеротромботический) [41]

Уровень достоверности	Диагностические критерии
Достоверный	1. Атеросклеротическая окклюзия или стеноз ($\geq 50\%$ просвета артерии или $< 50\%$ – при наличии признаков изъязвления или тромбоза бляшки) клинически вовлеченных в патологический процесс экстра- или интракраниальных артерий, <i>и</i> 2. Отсутствие острых инфарктов в бассейнах кровоснабжения артерий, в которых не выявляются признаки атеросклеротической окклюзии или стеноза
Вероятный	1. Возникновение в течение последнего месяца одного и более эпизодов преходящей монокулярной слепоты, ТИА или инсульта в бассейне клинически вовлеченной в патологический процесс артерии, в которой выявляются признаки атеросклероза, <i>или</i> 2. Признаки субокклюзии или острой окклюзии, предположительно атеросклеротического генеза, клинически вовлеченных в патологический процесс экстра- или интракраниальных артерий (за исключением позвоночных артерий), <i>или</i> 3. Наличие унилатеральных инфарктов в зоне «водораздела» или множественных инфарктов разной степени давности исключительно в пораженном артериальном бассейне
Возможный	1. Атеросклеротический стеноз $< 50\%$ просвета клинически вовлеченной в патологический процесс артерии при отсутствии признаков изъязвления или тромбоза бляшки и наличие в анамнезе двух и более (и как минимум одного в течение последнего месяца) эпизодов преходящей монокулярной слепоты, ТИА или инсульта в бассейне клинически вовлеченной в патологический процесс артерии, в которой выявляются признаки атеросклероза, <i>или</i> 2. Наличие атеросклероза крупных артерий при отсутствии полного обследования пациента и невозможности исключения других потенциальных механизмов развития ИИ

Таблица 2

Ишемический инсульт, обусловленный кардиогенной тромбоэмболией (кардиоэмболический) [44]

Уровень достоверности	Диагностические критерии
Достоверный	Наличие кардиальных источников эмболии высокого риска
Вероятный	1. Наличие системной эмболии, <i>или</i> 2. Наличие множественных острых инфарктов, сопоставимых по степени давности, расположенных в двух полушариях большого мозга в бассейнах артерий каротидной системы, или расположенных в каротидном и вертебрально-базилярном бассейнах при отсутствии признаков субокклюзии или окклюзии артерий. Отсутствуют другие заболевания, которые могут обуславливать возникновение множественных инфарктов мозга (васкулиты, васкулопатии, гемостатические или гемодинамические нарушения)
Возможный	1. Наличие кардиальных источников эмболии низкого или неустановленного риска, <i>или</i> 2. Наличие установленного источника кардиогенной тромбоэмболии при отсутствии полного обследования пациента и невозможности исключения других потенциальных механизмов развития ИИ

К источникам *высокого кардиоэмболического риска* относятся:

1. Фибрилляции и трепетания предсердий.
2. Тромб левого предсердия, левого желудочка.
3. Синдром слабости синусового узла.
4. Митральный стеноз или ревматическое поражение клапанов.
5. Биопротезы и механические клапаны.
6. Недавний инфаркт миокарда (< 1 месяца до инсульта).
7. Последствия инфаркта миокарда со снижением ФВ (< 28 %).
8. Дилатационная кардиомиопатия (ранее установленный диагноз или дилатация левого желудочка с фракцией выброса < 40 % или фракцией укорочения < 25 %).
9. Инфекционный эндокардит, небактериальный тромботический эндокардит.
10. Папиллярная фиброэластома.
11. Миксома левого предсердия.

К источникам *низкого и неопределенного кардиоэмболического риска* относятся:

1. Кальциноз митрального кольца.
2. Открытое овальное окно и/или аневризма межпредсердной перегородки.
3. Аневризма левого желудочка без тромба.
4. Феномен спонтанного эхо-контрастирования в левом предсердии.
5. Застойная сердечная недостаточность с ФВ < 30 %.
6. Нарушения движения стенок (гипокинезия, акинезия, дискинезия), апикальная акинезия.
7. Гипертрофическая кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка.
8. Гипертрабекулярность/некомпактность левого желудочка.

Отдельно в качестве источника низкого и неопределенного риска выделяют атерому в восходящей аорте или проксимальной части дуги (> 4 мм или мобильная или изъязвленная бляшка) [44].

Лакунарный инсульт. Клиническая картина лакунарного инсульта неспецифична, лакунарные синдромы (гемигипестезия и гемипарез, изолированная гемигипестезия, изолированный гемипарез, синдром дизартрия – неловкая кисть и атактический гемипарез) нередко развиваются у пациентов с другими патогенетическими подтипами инсульта. Большей специфичностью обладают синдромы изолированной гемигипестезии и атактического гемипареза. Нечастым, но важным клиническим признаком лакунарного инсульта выступает синдром «предупреждающей внутренней капсулы» (capsular warning syndrome), который проявляется рецидивирующим транзиторным моторным или сенсомоторным лакунарным синдром с вовлечением двух из трех частей тела (лицо, рука, нога) и полным восстановлением между эпизодами. Более чем у трети пациентов с лакунарным синдромом наблюдается нарастание неврологического дефицита в первые дни заболевания. Основой верификации лакунарного инсульта является визуализация инфаркта размером менее 20 мм в бассейне перфорантной артерии (глубинные отделы больших полушарий, мост). При наличии инфаркта менее 20 мм в корково-субкортикальной зоне лакунарный подтип инсульта неправомочен [45–47].

У большинства пациентов причиной лакунарного инсульта служит спорадическая церебральная микроангиопатия, ассоциированная с гипертонической болезнью и/или сахарным диабетом, нейровизуализационные маркеры которой представлены гиперинтенсивностью белого

вещества, лакунами, расширением периваскулярных пространств и церебральными микрокровоизлияниями в глубинных отделах головного мозга (критерии STRIVE, см. приложение) [48, 49]. Если лакунарный инсульт развивается на фоне выраженной церебральной микроангиопатии, то в клинической картине помимо очагового неврологического дефицита могут наблюдаться сосудистые когнитивные нарушения, постуральные и тазовые расстройства [50].

Таблица 3

Ишемический инсульт, обусловленный
окклюзией мелких артерий (лакунарный) [44]

Уровень достоверности	Диагностические критерии
Достоверный	1. Наличие изолированного и клинически значимого острого инфаркта < 20 мм в наибольшем диаметре, расположенного в проекции базальных ганглиев или в стволе мозга, при отсутствии других патологических изменений в крупной артерии, от которой отходят перфорантные артерии (атерома, диссекция, васкулит, вазоспазм и др.)
Вероятный	1. Возникновение в течение последней недели повторных стереотипных ТИА с развитием лакунарного синдрома, <i>или</i> 2. Наличие в клинической картине типичного лакунарного синдрома
Возможный	1. Наличие в клинической картине типичного лакунарного синдрома при отсутствии нейровизуализационных данных за наличие инфаркта (при применении в достаточной мере чувствительных методов нейровизуализации), <i>или</i> 2. Наличие инфаркта, обусловленного окклюзией перфорантной артерии при отсутствии полного обследования пациента и невозможности исключения других потенциальных механизмов развития ИИ

Инсульт другой установленной этиологии. Другими причинами ИИ служат невоспалительные артериопатии (диссекция; фибромышечная дисплазия, в частности каротидная сеть (carotid web); синдром обратимой церебральной вазоконстрикции; болезнь мойя-мойя; болезнь Фабри; CADASIL и др.), воспалительные артериопатии (первичный ангиит центральной нервной системы; гигантоклеточный артериит; васкулит на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани; инфекционный васкулит на фоне сифилиса, туберкулеза, других бактериальных инфекций, varicella-zoster, ВИЧ и др.); токсическая артериопатия; мигрень-ассоциированный инсульт; MELAS и гематологические заболевания (наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром, серповидноклеточная анемия, истинная полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз и др.) [51].

Таблица 4

Ишемический инсульт, обусловленный другой установленной этиологией [44]

Уровень достоверности	Диагностические критерии
Достоверный	Наличие другой установленной причины, которая привела к поражению клинически вовлеченных в патологический процесс артерий
Вероятный	Развитие инсульта находится в тесной временной связи с развитием диссекции артерии или с проведением хирургических вмешательств на артериях и/или сердце
Возможный	Наличие другой установленной причины инсульта при отсутствии полного обследования пациента и невозможности исключения других потенциальных механизмов развития ИИ, перечисленных выше

Спонтанная диссекция артерий шеи (цервикальная) и головы (церебральная) – самая частая причина ишемического инсульта у молодых пациентов [52]. Развитию диссекции обычно предшествует механический триггер, а в клинической картине наблюдается цефалгия и/или цервикалгия на стороне поврежденной артерии. Важной клинической подсказкой в отношении диссекции внутренней сонной артерии выступает синдром Горнера или периферический парез языка [53–55].

Диагностические критерии диссекции как потенциальной причины инсульта согласно классификации ASCOD (А (атеросклероз), S (болезнь мелких сосудов), С (кардиальная патология), О (другая причина) и D (диссекция)):

1. Прямые признаки диссекции: свидетельство развития гематомы по данным одного из исследований – FS MPT, TOF-MPA, КТ (аксиальные срезы), аутопсия – утолщение артериальной стенки за счет гематомы с сужением просвета; или УЗИ (гипоэхогенная артериальная стенка с сужением просвета и резким увеличением диаметра сонной или позвоночной (V2) артерии)

2. Косвенные признаки диссекции или применение менее чувствительного или менее специфического диагностического теста (только протяженный артериальный стеноз дистальнее бифуркации сонной артерии или в V2, V3 или V4 сегменте позвоночной артерии без признаков гематомы артериальной стенки по данным селективной ангиографии и/или УЗИ, и/или КТА, и/или МРА) или соответствие результатов УЗИ реканализации в течение периода наблюдения [56].

Инсульт неуточненной этиологии

Инсульт неуточненной этиологии включает в себя следующие клинические ситуации.

Инсульт неустановленной этиологии. Для определения случаев инсульта, когда не удалось провести полноценного обследования, целесообразно использовать термин «инсульт неустановленной этиологии».

Инсульт неизвестной этиологии (криптогенный инсульт) – подтвержденный при помощи нейровизуализации инсульт с неизвестным источником, несмотря на тщательное дообследование [38].

Эмболический инсульт из неустановленного источника эмболии (ESUS, embolic stroke of undetermined source) – инсульт, имеющий нелакунарный паттерн при нейровизуализации, без очевидных источников эмболии после проведения дообследования и исключения известных причин инсульта, в частности источников кардиоэмболии и атеросклероза проксимально зоне инсульта [38].

Диагноз эмболического инсульта из неустановленного источника констатируют на основании следующих критериев:

1. Наличие нелакунарного ишемического очага на КТ или МРТ.
2. Отсутствие экстра- или интракраниального инсульт-связанного стеноза церебральной артерии (с сужением просвета ≥ 50 %).
3. Отсутствие кардиальных источников высокого риска.
4. Отсутствие иных причин инсульта: артериит, диссекция, мигрень/вазоспазм, злоупотребление наркотиками.

Потенциальными причинами ESUS являются пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, предсердная кардиомиопатия (не связанная с фибрилляцией предсердий), эмбологенные атеросклеротические бляшки с сужением просвета артерии менее 50 %, атерома дуги аорты и открытое овальное окно.

Две причины и более. Нередко встречается ситуация, когда у пациента имеются две и более потенциальных причины инсульта, например фибрилляция предсердий и ипсилатеральный стеноз внутренней сонной артерии более 50 %. Также может случиться, что имеют место причины, выраженность каждой из которых недостаточна для того, чтобы объяснить инсульт, например ипсилатеральный стеноз внутренней сонной артерии от 30 до 50 % и апикальная акинезия левого желудочка. В данных ситуациях целесообразно использование фенотипической классификации ASCOD [56].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ишемический инсульт или ТИА развиваются вследствие внезапного снижения перфузии определенной области головного мозга, что приводит к утрате соответствующей неврологической функции. Таким образом, основной особенностью клинической картины инсульта и ТИА является внезапное появление очаговой (и в некоторых случаях общемозговой) неврологической симптоматики. Симптомы могут быть преходящими (длиться от нескольких секунд до нескольких часов) или сохраняться в течение продолжительного периода времени. Клиническая картина не позволяет достоверно определить тип инсульта (ишемический или геморрагический), поэтому выполнение КТ или МРТ головного мозга является обязательным для всех пациентов с подозрением на инсульт. Тем не менее, клинические симптомы могут служить основой топического диагноза в ситуации, когда очаг инфаркта не визуализирован (например, в ранние сроки; при невозможности проведения МРТ головного мозга).

Таблица 5

Характерные очаговые симптомы при поражении каротидного и вертебрально-базилярного бассейнов [57]

Артерия	Возможные симптомы
Передняя мозговая артерия	Контралатеральный гемипарез и/или гемигипестезия с преобладанием в ноге (по сравнению с рукой и лицом). Острые когнитивные нарушения, абулия, апраксия ходьбы
Средняя мозговая артерия	Контралатеральный гемипарез и/или гемигипестезия и/или гемианопсия; Парез взора. Острые когнитивные нарушения. Доминантное полушарие: моторная и/или сенсорная афазия, аграфия, алексия, апраксия. Недоминантное полушарие: неглект (в том числе анозогнозия)
Передняя ворсинчатая артерия	Гемипарез (часто плегия в руке), гемигипестезия (часто нарушение поверхностной чувствительности при сохранности глубокой), гемианопсия (часто секторальная), асимметрия лица и дизартрия
Глазная артерия	Острая безболевая монокулярная потеря зрения
Задняя мозговая артерия	Гомонимная гемианопсия, алексия без аграфии (поражение затылочной доли), гемигипестезия, дистония/хореоатетоз, гиперпатия, острые когнитивные нарушения (вовлечение таламуса), гемипарез, поражение глазодвигательного нерва, парез вертикального взора (вовлечение среднего мозга)

Артерия	Возможные симптомы
Основная артерия	Угнетение сознания. Тетрапарез (билатеральные моторные симптомы). Межъядерная офтальмоплегия, полуторный синдром, одно- или двусторонний парез горизонтального взора, точечные зрачки. Поражение тройничного и лицевого нерва. Острый вестибулярный синдром. Корковая слепота (дистальная окклюзия основной артерии)
Позвоночная артерия	Медиальный медулярный синдром (ипсилатеральный парез языка, контралатеральный гемипарез и нарушение глубокой чувствительности); Латеральный медулярный синдром (Валленберга – Захарченко): головокружение, атаксия, синдром Горнера, дизартрия, дисфагия, дисфония, икота, ипсилатеральная гипестезия на лице и/или контралатеральная гемигемигипестезия
Мозжечковые артерии	Мозжечковая атаксия (туловищная и/или в конечностях). Острый вестибулярный синдром. Односторонняя потеря слуха (окклюзия передней нижней мозжечковой артерии)
Перфорантные артерии	Лакунарные синдромы: изолированный двигательный дефицит, изолированный сенсорный дефицит, сенсорно-моторный дефицит, синдром дизартрии с неловкостью кисти, атактический гемипарез

К общемозговой симптоматике относятся: головная боль, тошнота/рвота, нарушение уровня сознания (оглушение, сопор, кома) и изменение психического состояния.

Другие важные клиничко-анамнестические данные, которые следует активно выявлять у пациентов с инсультом, представлены в табл. 6. Эти данные могут играть важную роль в принятии решений об объеме первичной визуализации и/или реперфузионной терапии.

Таблица 6

Важные клиничко-анамнестические данные
у пациентов с подозрением на инсульт [6, 58]

Признак		Интерпретация
Головокружение, нистагм		Подозрение на вертебробазилярный инсульт
Головная боль		Чаще при вертебробазилярном инсульте. Может указывать на диссекцию, церебральный венозный тромбоз, реже – васкулит, синдром обратной церебральной вазоконстрикции, мигренозный инсульт, имитаторы инсульта (мигрень с аурой, HaNDL – синдром транзиторной головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в цереброспинальной жидкости)
Боль в шее		Может указывать на диссекцию
Снижение зрения на один глаз	Анамнез снижения зрения на один глаз, в том числе транзиторная моноокулярная слепота (<i>amaurosis fugax</i>)	Стеноз внутренней сонной артерии
	Снижение зрения на один глаз и контралатеральный гемипарез	Острая окклюзия внутренней сонной артерии или сочетанная эмболия в центральную артерию сетчатки и среднюю мозговую артерию
	Снижение зрения на один глаз, ипсилатеральная боль в височной области, болезненность при пальпации височной артерии	Может указывать на гигантоклеточный артериит

Признак	Интерпретация
Снижение слуха на одно ухо	Может указывать на инсульт в бассейне передней нижней мозжечковой артерии
Синдром Горнера	Может указывать на диссекцию внутренней сонной артерии (или латеральный медуллярный синдром)
Периферический парез языка	Может указывать на диссекцию внутренней сонной артерии (или медиальный медуллярный синдром)
Эпилептический приступ в дебюте	Эмболический механизм, церебральный венозный тромбоз, имитатор инсульта (постиктальный неврологический дефицит)
Максимальная выраженность неврологического дефицита в дебюте с последующим регрессом	Эмболический механизм
Ступенчатое или флюктуирующее течение	Патология мелких или крупных артерий (лакунарный или атеротромботический инсульт)
Стереотипные ТИА	Окклюзия перфорантов (в том числе синдром «предостерегающей внутренней капсулы»), тяжелый экстра-, интракраниальный атеросклероз (гипоперфузионные ТИА)
Наличие механических (потенциально травмирующих) факторов: спорт, гимнастика, фитнес, подъем тяжестей, резкое движение в шейном отделе позвоночника или вынужденное положение головы, массаж или мануальная терапия	Может указывать на диссекцию у молодых пациентов
Предшествующая иммобилизация (недавняя длительная поездка, перелет, заболевание, операция); ТГВ и ТЭЛА; дегидратация; возникновение симптоматики при пробуждении или ситуации, связанной с маневром Вальсальвы (подъем тяжестей, натуживание, половой акт, кашель, чихание и другие)	Может указывать на парадоксальную эмболию у молодых пациентов
Тромбозы (артериальные, венозные или микрососудистого русла), патология беременности (выкидыши, поздняя внутриутробная гибель плода и тяжелая преэклампсия)	Может указывать на антифосфолипидный синдром
Гипертермия	Может указывать на инфекционный эндокардит

Церебральный венозный тромбоз. Церебральный венозный тромбоз должен рассматриваться в качестве возможной причины ИИ при нетипичной клинической и нейровизуализационной картине, особенно у молодых пациентов [59]. Острое развитие симптомов имеет место у половины пациентов, подострое – у трети больных. Головная боль – наиболее частый симптом ЦВТ и может быть единственным проявлением заболевания. Характеристики головной боли неспецифичны, однако она чаще всего бывает нарастающей (в течение часов или дней), гораздо реже – громоподобной, как при субарахноидальном кровоизлиянии. Подозрение в отношении ЦВТ должны вызывать следующие характеристики головной

боли: новая для пациента цефалгия, односторонность, усиление в положении лежа, при физической нагрузке, кашле, натуживании, нарастание и рефрактерность к неопиоидным анальгетикам и нестероидным противовоспалительным препаратам [60]. Второй по частоте признак ЦВТ – развитие очаговых неврологических симптомов, чаще в виде двигательного дефицита. К симптомам, подозрительным в отношении церебрального венозного тромбоза, относится также наличие изолированной рвоты, судорог, поведенческих изменений, спутанности/амнезии, зрительных нарушений, лихорадки, ригидности и отека диска зрительного нерва [61].

Локализация тромбоза, а также индивидуальные особенности патологических и компенсаторных механизмов обуславливают значительную вариабельность клинических проявлений, которые могут быть отнесены к одному из трех синдромов: синдром изолированной внутричерепной гипертензии, синдром очагового поражения мозга и синдром энцефалопатии [61, 62].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии установления диагноза ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки. Клиническая картина является основой для диагностики ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки. Указанные в п. 1.6 синдромы являются клиническими критериями установления данных заболеваний.

Критерии диагностики ишемического инсульта:

1. Патолого-анатомические, нейровизуализационные или другие объективные данные, свидетельствующие о фокальном ишемическом повреждении в определенном сосудистом бассейне головного мозга,

или

2. Клинические данные, свидетельствующие о фокальном ишемическом повреждении в определенном сосудистом бассейне головного мозга, с симптоматикой, сохраняющейся ≥ 24 ч или до наступления летального исхода, причем другие возможные причины исключены.

Критерии диагностики ТИА:

1. Кратковременный эпизод неврологического дефицита, вызванный очаговой ишемией головного мозга с клиническими симптомами, длящимися ≤ 24 ч

и

2. Отсутствие признаков острого инфаркта головного мозга по данным нейровизуализации (в том числе МРТ-последовательности диффузионно-взвешенного изображения).

2.1. Жалобы и анамнез

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на инсульт или ТИА выявлять данные, свидетельствующие о наличии или отсутствии очаговых (со стороны двигательной, чувствительной, координаторной сферы, когнитивной функции, речи и черепных нервов) и обще мозговых (изменения сознания, головная боль, тошнота и др.) симптомов поражения головного мозга с целью своевременной диагностики [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на инсульт или ТИА установить точное время появления симптомов с целью с определения лечебной тактики; если оно неизвестно, необходимо уточнить время, когда пациента последний раз видели без данных симптомов [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: у каждого третьего пациента с инсультом точное время дебюта симптомов неизвестно. Чаще это связано с развитием инсульта в период ночного сна (инсульт «пробуждения»), а также с неспособностью пациента сообщить данные анамнеза из-за речевых нарушений,

расстройства сознания, неглекта или нарушения критики к своему состоянию [65–67]. В таком случае необходимо выяснять время дебюта заболевания и данные анамнеза у родственников пациента или других информаторов (в том числе в телефонном разговоре) с целью повышения вероятности применения методов реперфузионной терапии.

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на инсульт или ТИА получить данные о наличии или отсутствии острых или хронических заболеваний/состояний в анамнезе и принимаемых лекарственных препаратах с целью определения лечебной тактики [63, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: у пациентов с инсультом необходимо выявить наличие его факторов риска в анамнезе. Согласно крупномасштабным исследованиям (Framingham Heart Study, 3C-study, REGARDS, INTERSTROKE, South London Stroke Register, Asian Stroke Registry) к ним относятся: артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания сердца (фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца), заболевания периферических артерий, дислипидемия, ожирение, инсульт в анамнезе, факторы образа жизни (низкая физическая активность, несоблюдение диеты, активное табакокурение и злоупотребление алкоголем), психосоциальный стресс и депрессия [66–70]. Процесс выявления факторов риска не должен задерживать старт реперфузионной терапии. При определении показаний к ТЛТ необходимо выявить в анамнезе наличие заболеваний/состояний, являющихся противопоказанием к системному тромболизису, а также прием антикоагулянтной терапии с уточнением времени последнего приема. Выявление в анамнезе мигрени, эпилепсии, злоупотребления алкоголем, травмы головы и соматической патологии (в том числе онкологической) может быть важной информацией при дифференциальной диагностике инсульта с его имитаторами.

2.2. Физикальное обследование

Рекомендуется всем пациентам с предположительным диагнозом ОНМК осмотр врачом-неврологом в срок не позднее 10 мин от момента поступления в стационар с целью сокращения времени до начала реперфузионной и базисной терапии [71, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: пациенты с инсультом нуждаются в сокращении времени от дебюта инсульта до применения методов реперфузии для повышения вероятности благоприятного исхода. Так, при выполнении ТЛТ в течение 90 мин после появления симптомов показатель NNT (number needed to treat – число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения одного благоприятного исхода) составляет 4,5, увеличиваясь до 9 при выполнении ТЛТ через 91–180 мин, что диктует необходимость быстрого оказания медицинской помощи [73].

Рекомендуется у всех пациентов с ишемическим инсультом или ТИА оценивать жизненно важные функции (проходимость дыхательных путей, функции дыхания и кровообращения) и неврологический статус (общемозговая симптоматика с определением уровня сознания, оболочечные (менингеальные) симптомы, очаговый неврологический дефицит) с целью определения лечебной и диагностической тактики [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: для оценки неврологического дефицита используется шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS, см. приложение). Шкалы способствуют объективизации состояния пациентов, имеют прогностическое значение, а также являются важными инструментами для принятия клинических решений в отношении объема базисной терапии, определения показаний к реперфузионным методам лечения и мониторингирования состояния пациента (в том числе выявление ухудшения состояния при злокачественном инфаркте, геморрагической трансформации) [74–76].

Рекомендуется всем пациентам с ишемическим инсультом или ТИА для оценки уровня бодрствования (до применения седатирующих препаратов) и признаков прогрессирования дислокации головного мозга использовать шкалу комы Глазго и FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) [75, 76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Рекомендуется всем пациентам с ишемическим инсультом или ТИА проводить оценку функции глотания для выявления ранних признаков дисфагии. Исходный тест оценки глотания (см. приложение) следует проводить до приема пищи или пероральных лекарственных средств в течение первых 3 ч от момента поступления пациента в палату реанимации или интенсивной терапии с целью снижения риска аспирации [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: дисфагия – частое проявление острого инсульта, которое является фактором риска аспирационной пневмонии и ассоциировано с более высокой смертностью [79, 80]. Скрининг на дисфагию способствует снижению риска пневмонии (1,9 % против 13,1 %), при этом неинструментальные методы (тест оценки глотания) имеют высокую чувствительность (64–79 %) и специфичность (61–81 %) для выявления нарушений глотания [81, 82]. Подробная информация по дисфагии представлена в Российских клинических рекомендациях «Диагностика и лечение дисфагии при заболеваниях центральной нервной системы» [83]. Исходную оценку функции глотания предпочтительно проводить с использованием теста оценки глотания. Тест на дисфагию («трехглотковая проба» с использованием пульсоксиметра) следует проводить в течение первых 24 ч пребывания пациента в отделении. При невозможности тестирования функции глотания или выявлении дисфагии показана установка назогастрального зонда для осуществления нутритивной поддержки.

Рекомендуется пациенту с ИИ проводить регулярную стандартную оценку активности повседневной жизни, самообслуживания, функциональной мобильности и коммуникационных способностей с целью планирования и оценки эффективности проводимых реабилитационных мероприятий [84].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется всем пациентам с ИИ исследование когнитивных функций по Монреальской шкале с оценкой синдрома игнорирования с целью их своевременного распознавания и формирования индивидуального плана реабилитационного лечения [85].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ОНМК определение уровня глюкозы крови, которое проводится на догоспитальном этапе (оптимально) и/или при поступлении в стационар для выявления гипо- или гипергликемии, с целью определения диагностической и лечебной тактики [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: оценка уровня гликемии у пациентов с подозрением на ОНМК позволяет исключить гипо- или гипергликемию как имитатор («маску») инсульта. При наличии показаний к ТЛТ определение уровня гликемии является единственным лабораторным показателем, необходимым перед проведением тромболизиса [63]. Гипергликемия ассоциирована с риском геморрагической трансформации и худшими клиническими исходами [86, 87].

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом и показаниями к внутривенному тромболизису оценка МНО при приеме варфарина**, тромбинового времени при приеме дабигатрана** для определения возможности применения данного метода лечения [63, 88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при отсутствии подозрений на коагулопатию рутинные тесты системы гемостаза (МНО, АЧТВ, тромбоциты) перед проведением ТЛТ нецелесообразны [63] «Непредвиденная» коагулопатия, которая потенциально может быть противопоказанием к ТЛТ, встречается лишь в 0,4 % случаев, поэтому, не стоит задерживать проведение тромболизиса в ожидании результатов лабораторных тестов [89]. В случае приема варфарина** оценка уровня МНО позволяет определить возможность проведения ТЛТ, при приеме дабигатрана** необходима оценка тромбинового времени. Для пациентов, принимающих апиксабан** или ривароксабан**, целесообразно определение активности анти-Ха [88].

Рекомендуется всем пациентам с ишемическим инсультом или ТИА оценивать обязательные лабораторные тесты (табл. 7) с целью определения диагностической и лечебной тактики [63].

Таблица 7

Обязательные лабораторные тесты у пациентов с ИИ или ТИА

Анализы, результаты которых должны быть предоставлены с момента поступления	Характеристика
В течение 3 ч	Общий (клинический) анализ крови развернутый
	Анализ крови биохимический (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочеви́на, общий белок, калий, натрий, хлор).
	Коагулограмма (АЧТВ, МНО, фибриноген)
	Общий (клинический) анализ мочи
В течение 48 ч	Липидный спектр (в том числе липопротеиды низкой плотности)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: определение лабораторных показателей, представленных в табл. 7, необходимо для контроля за состоянием пациента, своевременного выявления осложнений, определения факторов риска инсульта. В зависимости от клинической ситуации (редкие причины инсульта, сопутствующие заболевания, имитаторы инсульта) могут быть показаны лабораторные различные тесты. Тесты на генетические тромбофилии и редкие причины инсульта, не выполненные в условиях стационара, должны быть отражены в рекомендациях выписного эпикриза для выполнения на амбулаторном этапе.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Визуализация головного мозга и сосудов головы и шеи

Рекомендуется всем пациентам с признаками ОНМК в экстренном порядке проведение бесконтрастной КТ или МРТ головного мозга с получением результатов исследования (заключения) в течение 40 минут от момента поступления пациента в стационар для дифференциальной диагностики ОНМК с целью определения тактики лечения [90–96].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Уменьшение интервала времени с момента поступления в стационар до начала нейровизуализационного исследования головного мозга способствует сокращению времени до начала терапии и, соответственно, лучшему клиническому исходу заболевания. Выполнение КТ или МРТ без контрастного усиления является надежным и быстрым способом исключения острого внутричерепного кровоизлияния как абсолютного противопоказания к последующей тромболитической терапии и/или тромбэкстракции в первые часы инсульта. К ранним КТ-признакам ишемии головного мозга относятся: нарушение дифференцировки серого и белого вещества, сглаженность борозд вдоль конвекса, утрата ребристой структуры извилин в области островка, снижение контрастности базальных ганглиев. Гиподенсивные изменения (снижение рентгеновской плотности вещества головного мозга) выявляется к концу первых суток от момента развития ИИ [91]. В большинстве случаев КТ без контраста позволяет получить необходимую информацию для принятия решения о выборе тактики в острейшем периоде. Применение метода диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) при МРТ-исследовании позволяет диагностировать патологические изменения в первые минуты и часы от развития ИИ. По сравнению с традиционными T2- и T1-взвешенными изображениями (T2-ВИ и T1-ВИ), ДВИ более чувствительны к ранним изменениям вещества головного мозга при инсульте. Метод ДВИ обладает 94%-ной чувствительностью и 100%-ной специфичностью в первые шесть часов развития ИИ. Использование изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI, SWAN), в протоколе МРТ-исследования позволяет дифференцировать очаг внутримозгового кровоизлияния от вещества головного мозга в любую стадию кровоизлияния [91].

Рекомендуется всем пациентам с ишемическим инсультом или ТИА проведение КТ-или МРТ-ангиографии дуги аорты, сосудов шеи и головы с целью определения стенозирующего или окклюзирующего поражения вне- и/или внутричерепной артерии [97–116].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: использование компьютерно-томографической ангиографии и контрастной магнитно-резонансной ангиографии позволяет выявлять окклюзии и стенозы пре- и церебральных сосудов, а также оценивать варианты строения виллизиева круга и других сосудистых структур.

Ангиография позволяет определить место и причину окклюзии и выявить пациентов с высоким риском повторного инсульта. Знание анатомии сосудов и информация о наличии внечерепных расщелиний, стенозов и окклюзий сосудов может помочь при планировании эндоваскулярных вмешательств или при выявлении пациентов, для которых такой вид терапии является неподходящим из-за извилистости сосудов или невозможности получить доступ к внутричерепным сосудам [90, 91, 117–122].

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом в каротидном бассейне с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина 0–2 балла, которые являются кандидатами для проведения каротидной эндартерэктомии или стентирования, неинвазивное сканирование сонных артерий в течение 24 ч после госпитализации с целью определения тактики лечения [123–132].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется пациентам с признаками ОНМК, являющихся кандидатами на внутримозговой тромболизис и/или эндоваскулярное вмешательство, приоритетное проведение КТ или МРТ головного мозга с целью определения тактики лечения [133–137].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: положительный эффект ВВ ТЛТ зависит от времени: чем раньше начато лечение в пределах терапевтического окна, тем больше польза [133, 134]. Нейровизуализация для исключения внутричерепного кровоизлияния рекомендуется как часть начальной оценки пациентов, которые потенциально подходят для этих видов лечения. Относительно эндоваскулярного лечения, объединенный анализ 5 РКИ, сравнивающих ЭВТ с ВВ ТЛТ, в которых большинство пациентов получали лечение в течение 6 ч, обнаружил, что шансы благоприятного функционального исхода (измеренного с помощью модифицированной шкалы Рэнкина) снижаются с удлинением времени от начала симптомов до пункции артерии [135]. РКИ с 6–16- и 6–24-часовым терапевтическим окном, в которых использовалась продвинутая нейровизуализация для определения относительно однородной группы пациентов, показали ограниченную вариабельность терапевтического эффекта со временем у этой группы тщательно отобранных пациентов [136, 137]. Отсутствие подробно задокументированных журналов скрининга в этих РКИ ограничивает оценку истинного влияния времени на эту популяцию больных. Для того, чтобы обеспечить наибольшее число пациентов, находящихся в 6–24-часовом окне, доступом к ЭВТ, диагностика и лечение должны быть выполнены как можно скорее. Сокращение времени между поступлением в приемный покой до начальной нейровизуализации может помочь сократить время начала терапии. Исследования показали, что медианное или среднее время от двери до визуализации ≤ 20 мин может быть достигнуто в целом ряде различных лечебных учреждений.

Рекомендуется всем пациентам с ТИА проведение оценки кровотока в сосудах шеи и головы методами лучевой и/или ультразвуковой диагностики с целью определения стенозирующего или окклюдированного поражения [138, 139].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется использование шкалы ASPECTS при проведении КТ головного мозга у пациентов с ишемическим инсультом для определения степени его поражения [140, 141].

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется выполнение КТ-ангиографии пациентам с ишемическим инсультом или ТИА до получения результатов концентрации креатинина сыворотки крови с целью определения тактики лечения [142–147].

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 3)

***Комментарий:** анализ ряда обсервационных исследований показывает, что риск контраст-индуцированной нефропатии после проведения КТА, относительно низок, особенно у пациентов без почечной недостаточности в анамнезе. Более того, ожидание результатов концентрации креатинина может привести к задержке выполнения механической тромбэктомии [148–153].*

Рекомендуется у пациентов с ишемическим инсультом экстренное повторное КТ или МРТ головного мозга при увеличении тяжести по шкале NIHSS ≥ 4 баллов от исходного уровня, либо на ≥ 2 балла в одной из категорий NIHSS, либо при появления симптоматики, соответствующей поражению другого сосудистого бассейна с целью определения тактики лечения [154].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом повторное выполнение КТ или МРТ головного мозга через 24–72 ч в случае, если при первом исследовании не было выявлено признаков очага ишемического поражения, с целью определения тактики лечения [155–160].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом повторное КТ или МРТ-исследование головного мозга после внутривенного тромболизиса и/или механической тромбэктомии в сроки от 22 до 36 часов от начала заболевания с целью определения тактики лечения [155, 156, 158–161].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 1)

Рекомендуется у пациентов с ишемическим инсультом при злокачественном инфаркте головного мозга на фоне острой окклюзии проксимального сегмента средней мозговой артерии проводить повторное КТ-исследование головного мозга для уточнения объема инфаркта и наличия латеральной и/или аксиальной дислокации головного мозга [162].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарий:** в остром периоде инсульта при КТ-негативных данных, полученных в первые 8 ч заболевания у пациента с грубым гемипарезом и парезом взора, необходимо выполнение КТ головного мозга повторно, для прицельного поиска ранних косвенных признаков массивной полушарной ишемии: сдавление субарахноидальных пространств и повышение плотности сигнала от ствола СМА.*

Рекомендуется у пациентов с ишемическим инсультом при выявлении по данным КТ головного мозга очага ишемии, занимающего более 50 % бассейна средней мозговой артерии, повторять КТ головного мозга через 12 часов, через 24 часа, и до 48 часов с целью своевременного обнаружения признаков отека и дислокации вещества головного мозга [163].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 4)**

Рекомендуется у пациентов с ишемическим инсультом при выявлении на КТ головного мозга аксиальной дислокации более 2 мм в первые 24 ч от начала заболевания или более 7 мм в первые 48 ч от начала заболевания трактовать течение инсульта как злокачественное с целью определения тактики лечения [164].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)**

Рекомендуется оценка церебральной перфузии с помощью компьютерно- томографической перфузии головного мозга, магнитно-резонансной перфузии или магнитно-резонансной диффузии головного мозга у пациентов, являющихся кандидатами на проведения эндоваскулярной тромбэктомии, с давностью симптомов от 6 до 24 часов от начала ишемического инсульта, при наличии окклюзии крупного сосуда в каротидном бассейне, с целью повышения эффективности отбора пациентов для механической тромбэктомии, если все другие критерии отбора пациентов строго соблюдены [165–168].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 1)**

Комментарий: в исследовании DAWN (Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo, Клиническое несоответствие при отборе пациентов, проснувшихся с инсультом или поздно поступивших, для проведения нейроинтервенции с использованием устройства Trevo) использовали несоответствие между клинической картиной и данными визуализации (комбинация балла по шкале NIHSS и результатов визуализации путем компьютерно-томографической перфузии головного мозга или магнитно-резонансной диффузии головного мозга) в качестве критерия пригодности для отбора пациентов с окклюзией крупного сосуда каротидного бассейна для проведения механической тромбэктомии в пределах периода от 6 до 24 часов от начала заболевания. Это исследование продемонстрировало общую пользу в отношении функционального исхода через 90 дней в экспериментальной группе [165]. В исследовании DEFUSE 3 (Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution – Оценка диффузии и перфузии с помощью визуализации для понимания развития инсульта) использовали несоответствие между перфузией и ядром инсульта, а также максимальный размер ядра, определяемый путем визуализации, в качестве критериев отбора пациентов с окклюзией крупного сосуда каротидного бассейна, находящихся в пределах периода от 6 до 16 часов от начала заболевания, для проведения механической тромбэктомии. Показан лучший функциональный исход через 90 дней в экспериментальной группе [169]. Польза была независимо продемонстрирована для подгруппы пациентов, соответствовавших критериям пригодности исследования DAWN, а также для подгруппы, которая не соответствовала этим критериям. Исследования DAWN и DEFUSE 3 являются единственными РКИ, в которых была продемонстрирована польза механической тромбэктомии в период более 6 ч после возникновения инсульта. Поэтому для отбора пациентов следует использовать только критерии, использованные в этих исследованиях (NIHSS > 6 баллов, наличие проксимальной артериальной окклюзии, малый объем ядра инфаркта,

сохранность коллатерального кровотока). В клинической практике необходимо строго следовать критериям, использованным в исследованиях DAWN и DEFUSE 3 [165, 170, 171].

2.4.2. Другие инструментальные методы обследования

Не рекомендуется рутинное проведение рентгенографии органов грудной клетки при поступлении в стационар пациентам с ишемическим инсультом или ТИА, являющихся кандидатами на проведение реперфузионной терапии, с целью сокращения времени до начала реперфузионной терапии [172, 173].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: рутинное проведение рентгенографии органов грудной клетки при поступлении в стационар позволяет выявить потенциально значимые отклонения только у 3,8 % пациентов и при этом может отсрочить начало внутривенного тромболизиса [172, 173].

Рекомендуется проведение электрокардиографии всем пациентам с ишемическим инсультом и ТИА при поступлении в стационар с целью выявления фибрилляции предсердий, ишемических и других изменений миокарда, однако это не должно задерживать реперфузионную терапию при наличии к ней показаний [174–176].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: проведение электрокардиографии в 12 отведениях при поступлении в стационар необходимо как для оптимизации неотложной терапии, так и для определения причины ИИ/ТИА. Электрокардиография может выявить фибрилляцию предсердий, однако ее отсутствие при скрининге не исключает возможность обнаружения аритмии при более длительном мониторинге. ИИ/ТИА может сочетаться с острым инфарктом миокарда. Также ИИ путем гиперактивации симпатической системы способен вызвать нейрогенную стрессовую кардиомиопатию с изменениями на электрокардиограмме [174–176].

Рекомендуется проведение прикроватного ЭКГ-мониторинга или холтеровского мониторирования сердечного ритма длительностью не менее 24 ч всем пациентам с ишемическим инсультом или ТИА с целью выявления фибрилляции предсердий, ишемических и других изменений миокарда [177–179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: проведение прикроватного ЭКГ-мониторинга (телеметрии) в течение двух-трех суток позволяет выявить значимые аритмии у 25–30 % пациентов, что влечет за собой изменение терапии. Большинство эпизодов аритмии выявляется в первые 24 ч после поступления в стационар. 24-часовой холтеровский мониторинг обладает меньшей чувствительностью при выявлении пароксизмальной фибрилляции в сравнении с телеметрией [177–179].

Рекомендуется проведение холтеровского мониторинга длительностью не менее 72 ч или имплантация петлевого регистратора ЭКГ пациентам с ESUS и признаками предсердной кардиопатии с целью выявления скрытой фибрилляции предсердий [180–186].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: скрытая фибрилляция предсердий - частая причина ESUS, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Частота выявления аритмии варьируется от 4,3 % при 72-часовом холтеровском мониторировании до 22 % при 3-недельном мониторинге. Пролонгированный кардиомониторинг при помощи петлевых регистраторов позволяет выявить фибрилляцию предсердий в течение 3 лет у 41 % пациентов с ESUS. У пациентов с криптогенным ИИ/ТИА проведение продленного кардиомониторинга сопряжено с более частым назначением антикоагулянтов и меньшей частотой повторных инсультов. К индикаторам высокой вероятности обнаружения фибрилляции предсердий после ИИ/ТИА относятся: возраст старше 75 лет, диаметр левого предсердия более 46 мм, число наджелудочковых экстрасистол ≥ 480 /сут или наличие эпизода наджелудочковой тахикардии длительностью > 20 сердечных циклов при первичном мониторировании, концентрация NT-proBNP > 400 нг/мл, увеличение терминального отрезка Р-зубца (P-wave terminal force) $> 5000 \mu V \times ms$. Пролонгированный мониторинг у пациентов с наличием маркеров предсердной кардиопатии более эффективен [187]. Чем длительнее мониторинг ЭКГ, тем больше вероятность обнаружения фибрилляции предсердий [180, 184, 188, 189]. Другими способами определения показаний к длительному мониторингу ЭКГ является оценка по расчетным шкалам – C2HEST и ESUS-AF. По шкале C2HEST при 0–1 балле частота выявления ФП составляет 0,34 % в год, при 2–3 баллах – 2,60 % в год, при 3 и более баллов – 15,98 % в год [190, 191]. По шкале ESUS-AF частота впервые выявленной ФП составляет 26,9 % среди пациентов с оценкой > 0 и 1,97 % среди пациентов с 0 баллом [192].

Рекомендуется проведение эхокардиографии всем пациентам с ишемическим инсультом или ТИА с целью выявления кардиальных источников эмболии [193–199].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: при помощи стандартной трансторакальной ЭхоКГ возможно диагностировать следующие причины ИИ/ТИА: тромбы, опухоли в камерах сердца, акинезия и аневризма левого желудочка (с тромбом или без), снижение фракции выброса, митральный стеноз, инфекционный эндокардит и дисфункция (тромбоз) протезированных клапанов. Несмотря на то что клинически значимые изменения обнаруживаются при рутинном выполнении трансторакальной ЭхоКГ нечасто, их выявление приводит к существенному изменению терапевтической тактики. Необходимо отметить, что отсутствие вышеуказанных источников кардиальной эмболии по данным трансторакальной ЭхоКГ может быть ложноотрицательным. Трансторакальная ЭхоКГ также необходима для оценки размера левого предсердия с целью определения его дилатации, что повышает вероятность наличия скрытой фибрилляции предсердий. Показаниями к выполнению чреспищеводной ЭхоКГ являются: подозрение на инфекционный эндокардит (даже если трансторакальная эхокардиография показала отрицательный результат), аневризма левого желудочка для поиска плоских пристеночных тромбов, необходимость оценки ушка предсердия, необходимость оценки протезированных клапанов, положительный пузырьковый тест с целью верификации источника шунтирования и оценки его анатомических характеристик, подозрение на атерому дуги аорты [193–198].

2.5. Иные диагностические исследования

Рекомендуется проведение транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой всем пациентам с ESUS моложе 55 лет с целью диагностики парадоксальной эмболии [200–203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: транскраниальная доплерография с пузырьковой пробой обладает 96%-ной чувствительностью и 92%-ной специфичностью в диагностике право-левого шунта в сравнении с чреспищеводной ЭхоКГ, которая рассматривается в качестве «золотого стандарта». Исследование в обязательном порядке должно дополняться выполнением маневра Вальсальвы. Результат транскраниальной доплерографии должен включать количественную оценку сигналов от микропузырьков (High Intensity Transient Signals – HITS). Градация объема шунта по данным ТКДГ распределяется согласно пяти степеням: степень 0 – отсутствие HITS; степень 1 – 1–10 HITS; степень 2 – 11–25 HITS; степень 3 – более 25 HITS (эффект «душа»); степень 4 – «занавес» [200–203]. Альтернативой транскраниальной доплерографии является выполнение трансторакальной эхокардиографии с пузырьковой пробой, обладающей 46%-ной чувствительностью и 99%-ной специфичностью [204].

Рекомендуется проведение МРТ с последовательностью T1 fat sat в дополнение к ангиографическим методам исследования пациентам с ишемическим инсультом или ТИА молодого и среднего возраста с целью диагностики диссекции цервикальных или церебральных артерий при наличии соответствующих клинических признаков [205–207].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: комбинация МРТ-ангиографии и T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (fat sat) позволяет лучше идентифицировать мелкие интрамуральные гематомы. Типичным проявлением диссекции является «симптом полумесяца» вследствие сужения сосуда с появлением полулунного спирального периаартериального ободка, соответствующего интрамуральной гематоме, на аксиальных срезах. Гиперинтенсивный сигнал связан с отложением метгемоглобина, поэтому длительность существования диссекции влияет на ее сигнальные характеристики. Оптимальной считается визуализация интрамуральной гематомы в сроки с 4 до 60 дня [205, 206].

Рекомендуется проведение контрастной МРТ-венографии или КТ-венографии пациентам с ишемическим инсультом с целью диагностики церебрального венозного тромбоза при наличии соответствующих клинических признаков [208–215].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: у четверти пациентов имеются прямые признаки ЦВТ на КТ: симптом «плотного треугольника» (при тромбозе верхнего сагиттального синуса), симптом «пустой дельты» (при тромбозе верхнего сагиттального или поперечного синуса) и «симптом струны» (тромбоз корковых или глубоких вен). При проведении МРТ, T1- и T2-ВИ могут демонстрировать ложноотрицательный результат в острую фазу (первые 5 дней), поэтому целесообразно использование МР-последовательностей T2* или SWI (SWAN), которые позволяют визуализировать тромб в виде гипоинтенсивной зоны. В подострую фазу (5–15 дней) тромб становится гиперинтенсивным на T1- и T2-ВИ. В хроническую фазу (более 15 дней) тромб гомогенен, и интенсивность сигнала на всех последовательностях снижается. Контрастная МР-венография обладает более высокой чувствительностью в сравнении с времяпролетной (TOF-режим). Использование бесконтрастной МРТ-венографии в качестве единственной методики не рекомендуется. Субтракционная дигитальная ангиография должна оставаться резервным методом и использоваться при противоречивости результатов КТ и МРТ, для исключения артериовенозных фистул или при планировании эндоваскулярного вмешательства [208–215].

Рекомендуется пациентам с криптогенным инсультом при наличии клинических показаний проведение дополнительного обследования с целью поиска тромбофилии, системных инфекций, васкулита, аутоиммунных заболеваний и генетических причин развития инсульта [216–219].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: скрининг на тромбофилию должен включать оценку следующих параметров: антитромбин III, протеин С и S, мутация фактора V Лейдена, мутация гена протромбина G20210A и MTHFR, гомоцистеин, АФС-скрининг (антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину, волчаночный антикоагулянт). В генетическое тестирование может входить поиск следующих заболеваний: CADASIL, CARASIL, ретинальная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией, FOXC1, COL4A1, COL4A2, болезнь Фабри, Pseudoxanthoma Elasticum, нейрофиброматоз 1-го типа, генетические формы гипергомоцистеинемии, синдром Элерса – Данло IV типа, фибромышечная дисплазия, синдром артериальной извитости, синдром Морфана, болезнь мойя-мойя, серповидноклеточная анемия, наследственная геморрагическая телеангиоэктазия и MELAS). Скрининг на аутоиммунные заболевания включает определение антиядерных (ANA) и антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) в сыворотке крови. Проведение данных исследований возможно в амбулаторных условиях. Инфекционный поиск включает анализы за ВИЧ, сифилис, и вирусные гепатиты, исследование цереброспинальной жидкости и должен проводиться в условиях стационара [216–219].

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Консервативная терапия

3.1.1. Базисная терапия

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА проведение мониторинга неврологического статуса, частоты сердечных сокращений, артериального давления, температуры тела и сатурации кислородом не менее 24 ч с целью улучшения исхода заболевания [220–222].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: общепринятой практикой является активный мониторинг неврологического статуса и таких жизненно важных показателей, как артериальное давление, пульс, уровень глюкозы и температура тела. Исходя из рандомизированных клинических испытаний, не существует прямых указаний, с какой частотой должен выполняться мониторинг показателей. Однако в исследованиях, касающихся организации отделений для лечения острых нарушений мозгового кровообращения [222], практиковалось наблюдение и обследование как минимум каждые 4 часа в течение первых 72 часов от начала заболевания.

3.1.1.1. Дыхательные пути, дыхание и оксигенация

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом при снижении уровня сознания или развитии бульбарной дисфункции, поддержание проходимости дыхательных путей для профилактики аспирационных осложнений [223, 224].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом с угнетением сознания, признаками повышенного внутричерепного давления, генерализованными судорожными приступами, инфарктом мозга, с признаками дислокации структур головного мозга при нейровизуализации рассмотреть целесообразность искусственной вентиляции легких с целью профилактики вторичного гипоксического повреждения мозга [224, 225].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом инсуффляция кислорода с целью поддержания сатурации крови кислородом по пульсоксиметру > 94 % [226, 227].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: рутинное применение оксигенотерапии при отсутствии показаний не рекомендуется.

Рекомендуется у пациентов с ИИ, которым прогнозируется продолжительная искусственная вентиляция легких или диагностирована выраженная дисфагия, рассмотреть выполнение ранней трахеостомии (в первые 7 сут от начала ИВЛ) с целью улучшения прогноза заболевания [228].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: ранняя трахеостомия позволяет снизить риск спонтанной экстубации трахеи, повышает комфорт для пациента по сравнению с оротрахеальной интубацией, облегчает санацию трахеобронхиального дерева.

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом проведение гипербарической оксигенации с целью улучшения исхода заболевания, за исключением случаев, когда инсульт вызван воздушной эмболией [229, 230].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

3.1.1.2. Артериальное давление

Не рекомендуется пациентам в острейшем периоде ИИ или ТИА снижение артериального давления с целью улучшения исхода заболевания в случае, если оно не превышает 220/120 мм рт. ст., за исключением пациентов, отобранных для реперфузионной терапии [231–233].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: раннее лечение артериальной гипертензии у пациентов с острым ишемическим инсультом может быть необходимым при сопутствующих заболеваниях (острое коронарное событие, острая сердечная недостаточность, расслаивающая аневризма аорты, преэклампсия/эклампсия и др.). Тем не менее важно иметь в виду, что чрезмерное снижение АД может усугубить церебральную ишемию [234]. Пациентам со значительным повышением АД (> 220/120 мм рт. ст.), не имеющим показаний для реперфузионной терапии, рекомендуется снижение АД на 15 % в течение первых 24 ч от начала инсульта. У пациентов с предшествующей артериальной гипертензией рекомендуется постепенное и плавное снижение уровня АД, стабилизация и поддержание уровня АД на 15–20 мм рт. ст. выше уровня среднего уровня АД (при наличии анамнестических данных). Обычно АД снижают до цифр 180/100 – 105 мм рт. ст. у пациентов с гипертонической болезнью в анамнезе, а в остальных случаях – до уровня 160 – 180/90 – 100 мм рт. ст. Пациентам, получавшим гипотензивную терапию до инсульта, целесообразно ее возобновление через 24 ч от начала ОНМК при отсутствии специфических противопоказаний и стабилизации неврологического и соматического статуса. Начало или возобновление гипотензивной терапии в течение первых 48–72 ч после наступления ишемического инсульта у пациентов с выраженной артериальной гипертензией (> 220/120 мм рт. ст.), не получавших реперфузионную терапию, при отсутствии

сопутствующих заболеваний, требующих интенсивной гипотензивной терапии, безопасно, но не снижает уровень смертности и не влияет на функциональный исход [235–238].

У пациентов, получающих реперфузионную терапию, АД необходимо поддерживать на уровне не выше 185/110 мм рт. ст. до начала в/в ТЛТ и не выше 180/105 мм рт. ст. во время в/в ТЛТ и/или ВТСЭ [239].

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА проводить коррекцию гипотензии и гиповолемии для поддержания системного уровня перфузии [240].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: исследований, направленных на оценку коррекции низкого АД у пациентов с инсультом, не проводилось, хотя известно, что падение АД в остром периоде заболевания ассоциируется с неблагоприятным исходом [241]. Данные, которыми можно было бы руководствоваться для определения объема и продолжительности парентерального введения жидкости, отсутствуют. Также отсутствуют исследования, в которых проводили бы сравнение различных изотонических жидкостей. Большинство пациентов с инсультом при поступлении в стационар обезвожены, что может быть плохим прогностическим признаком, связанным с неблагоприятным исходом заболевания [242].

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом непосредственно перед проведением системной тромболитической терапии стабилизировать показатели АД на уровне < 185 мм рт. ст. для систолического и < 110 мм рт. ст. для диастолического давления с целью улучшения исхода заболевания [243–248].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в РКИ, включавших в/в введение алтеплазы**, были установлены следующие требования: систолическое АД < 185 мм рт. ст., диастолическое АД < 110 мм рт. ст. до начала терапии; в течение как минимум первых 24 ч после терапии АД должно поддерживаться на уровне < 180/105 мм рт. ст. При необходимости коррекции гипертензии предпочтение следует отдавать препаратам короткого действия, вводимым внутривенно. Точные значения АД, при которых увеличивается риск возникновения кровотечений после тромболитической терапии, неизвестны, хотя показано, что в случае успешной реканализации повышение АД связано с большим риском внутричерепного кровоизлияния любого типа [247]. Поэтому целесообразным является поддержание АД на целевом уровне, использованном в РКИ, в которых изучали ВВ ТЛТ.

Рекомендуется пациентам после реперфузионной терапии с достижением полной или частичной реканализации в сочетании с полным регрессом симптоматики в течение первых 24 ч поддержание АД на уровне < 140/80 мм рт. ст., а в случае полной реканализации без сопутствующего регресса симптоматики < 160/90 мм рт. ст. с целью улучшения исхода заболевания [247].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендовано пациентам с ИИ, которым планируется проведение ТЭ и которые не получали внутривенную тромболитическую терапию поддержание АД на уровне < 185/110 мм рт. ст. с целью улучшения исхода заболевания [249–254].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: из 6 РКИ, в которых была независимо продемонстрирована клиническая польза механической тромбэктомии с использованием стент-ретривера при проведении ее в течение периода < 6 ч после возникновения инсульта, в 5 РКИ (REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, THRACE и MR CLEAN [250–252, 254] был установлен критерий непригодности проведения процедуры – АД > 185/110 мм рт. ст. В шестом РКИ – ESCAPE [256] не был установлен критерий непригодности для проведения процедуры на основании АД. В исследовании DAWN [249] также использовали критерий исключения АД > 185/110 мм рт. ст. Данные РКИ, касающиеся оптимальных подходов к поддержанию надлежащего уровня АД в этих условиях, отсутствуют. Поскольку у подавляющего большинства пациентов, включенных в эти РКИ, уровень АД перед проведением процедуры поддерживали на уровне ниже 185/110 мм рт. ст., целесообразным является использование этого уровня в качестве целевого.

Не рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА назначение сосудорасширяющих средств с целью улучшения исхода заболевания [256–259].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

3.1.1.3. Водно-электролитный баланс

Рекомендуется всем пациентам с ишемическим инсультом ежедневный мониторинг жидкостного и по показаниям электролитного баланса с целью поддержания гомеостаза [260–263].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом в критическом состоянии использование в структуре инфузионной терапии гипотонических и гипоосмолярных растворов, в том числе раствора глюкозы [264–266].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА рутинное применение гемодилюции с целью улучшения реологических показателей [266, 267].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА введение альбумина** с целью профилактики отека головного мозга [265, 268].

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 3)**

3.1.1.4. Температура

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА при повышении температуры тела более 37,5 °С назначение жаропонижающих препаратов с целью ее снижения [269–275].

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 2)**

Комментарий: гипертермия является частым осложнением и встречается у 50 % пациентов с острым ишемическим инсультом [276] и, как было показано, сопровождается плохим исходом лечения [271–273]. Гипертермия также увеличивает потребность в кислороде и может усугубить сердечную или легочную недостаточность, а также может вызвать делирий у пациентов с заболеваниями головного мозга. Исследование QASC показало, что внедрение протоколов лечения лихорадки, дисфагии и гипергликемии, улучшило результаты лечения и привело к снижению смертности и инвалидизации на 16 % через 90 дней и в стационаре [277]. Хотя было невозможно точно определить, какой из трех компонентов этого вмешательства оказал благотворное влияние, множественный логистический регрессионный анализ показал, что основными детерминантами были гипергликемия и лечение лихорадки [273].

Рекомендуется у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА при повышении температуры тела более 37,5 °С поиск сопутствующей инфекции, в частности новой коронавирусной инфекции с целью коррекции терапии и улучшения исхода [278–280].

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 3)**

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом профилактическое применение антибиотиков с целью улучшения исхода заболевания [281–283].

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 1)**

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА применение индуцированной гипотермии с целью улучшения исхода заболевания [284–286].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 3)**

Комментарий: гипотермия является многообещающей нейропротекторной стратегией, однако польза при лечении пациентов с ИИ не подтверждена. Большинство исследований указывают на то, что индукция гипотермии связана с увеличением риска инфекции, включая пневмонию. Терапевтическая гипотермия может применяться только в условиях клинических исследований.

3.1.1.5. Гликемия

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом проведение тщательного мониторинга уровня гликемии и при наличии гипергликемии ее коррекция в диапазоне от 7,8 до

9,9 ммоль/л с целью улучшения функционального исхода и профилактики дополнительного церебрального повреждения [287–292].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: имеющиеся доказательства указывают на то, что устойчивая гипергликемия, сохраняющаяся в течение первых 24 ч пребывания в стационаре после дебюта ИИ, связана с более неблагоприятными исходами, по сравнению с нормогликемией и является независимым предиктором увеличения размера инфаркта, плохого функционального исхода и более высокого риска смерти [287]. Хотя и на меньшем количестве данных, было однозначно показано, что гипергликемия независимо связана с плохим функциональным исходом также у пациентов с церебральным венозным тромбозом [293]. Оптимальное управление гликемией и целевые показатели уровня глюкозы в крови после ИИ остаются спорными, особенно у тяжелобольных пациентов, перенесших инсульт. Предварительные данные исследования Stroke hyperglycemia insulin network effort ((SHINE), в котором принял участие 1151 пациент из 63 отделений инсульта в США, показывают, что интенсивный контроль уровня глюкозы на уровне 4,4–7,2 ммоль/л (80–130 мг/дл) с использованием инфузии инсулина не улучшает 90-дневный функциональный результат по сравнению со стандартным контролем <10 ммоль/л (< 180 мг/дл) с прерывистым подкожным введением инсулина [294]. Кроме того, интенсивный контроль уровня глюкозы увеличивал риск гипогликемии и требовал усиленного наблюдения со стороны сестринского персонала в этом исследовании. Представляется разумным использовать внутривенный инсулин для контроля уровня глюкозы в крови у пациентов с ишемическим инсультом исключительно в условиях отделения интенсивной терапии, где такая практика является обычной и риск гипогликемии ниже, чем в отделениях для пациентов с ОНМК [295].

Современные руководящие принципы рекомендуют тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови после ИИ и лечения гипергликемии для поддержания уровня глюкозы в диапазоне 7,7–9,9 ммоль/л (140–180 мг/дл) с избеганием или немедленным лечением гипогликемии 3,7 ммоль (< 60 мг/дл) [296]. Важным аргументом в пользу тщательного контроля гликемии является факты того, что эффективный контроль гликемии облегчает реализацию коллатерального кровотока [297].

3.1.1.6. Питание

Рекомендуется пациентам с ИИ, получающим питание через зонд, начинать энтеральное питание в первые 48 ч интенсивной терапии, отдавая предпочтение продуктам искусственного питания, с целью профилактики мальнутриции [298–300].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: пациенты в тяжелом состоянии имеют максимальный риск развития мальнутриции. Таким пациентам требуется проведение искусственного питания с контролем энергопотребностей и потери белка. Отсроченное начало питания сопровождается ухудшением клинико-неврологических исходов и ростом числа осложнений.

Рекомендуется пациентам с ИИ, получающим питание через зонд, использовать целевые показатели в назначении искусственного питания 25 ккал на кг массы тела в сутки (или 70 % от расчетных потребностей в энергии) и 1,3 г белка на кг массы тела в сутки для обеспечения базовых метаболических потребностей [301, 302].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: гипокалорическая диета предпочтительнее, чем изокалорическая в первую неделю после начала интенсивной терапии пациентов. Раннее потребление белка 1,2–1,3 г/кг/сут сопровождается улучшением клинико-неврологических исходов заболевания [301, 302].

Рекомендуется пациентам с ИИ назначение парентерального питания с целью коррекции нутритивного статуса только при невозможности или неэффективности энтерального питания [303, 304].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: предпочтительным является энтеральный способ питания. При невозможности адекватного энтерального кормления используют парентеральное питание (невозможно обеспечить до 50 % от необходимого объема питания через энтеральный путь кормления в течение 3–7 дней) [303, 304].

Рекомендуется всем пациентам с ишемическим инсультом с установленной дисфагией установка назогастрального зонда для профилактики аспирации и осуществления кормления [305–308].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется пациентам с ИИ, сохраняющим потребность в зондовом питании, рассматривать возможность установки чрескожной гастростомы в течение 2–4 недель от начала заболевания для профилактики аспирации [299, 300].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Рекомендуется всем пациентам с ИИ выполнять протокол гигиены полости рта для снижения риска развития пневмонии [309–311].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

3.1.1.7. Профилактика тромбоза глубоких вен

Рекомендуется иммобилизированным пациентам с ишемическим инсультом осуществить индивидуальный выбор метода и длительности профилактики тромбоза глубоких вен и ТЭЛА [312–314].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: частота симптомных ТГВ и ТЭЛА при ИИ составляет 5 и 2 % соответственно (возрастая до 43 и 10 % при выполнении инструментального обследования), при этом пик заболеваемости приходится на 2–7-й день [315–317].

Общепринятых критериев иммобилизации пациентов с инсультом не существует. В соответствии с дизайном рандомизированных клинических исследований CLOTS 1 и 3, иммобилизованным считался пациент, не способный встать со стула или кровати и дойти до туалета без посторонней помощи вне зависимости от причины снижения мобильности [313, 318]. Выбор метода профилактики (антикоагулянты, перемежающаяся пневмокомпрессия или их сочетание) может быть осуществлен на основании учета следующих факторов. Факторы в пользу применения перемежающейся пневмокомпрессии: комплаентность пациента, высокий риск экстра- и/или интракраниальных геморрагических осложнений на фоне применения антикоагулянтов. Для оценки риска экстракраниальных кровотечений можно использовать шкалу IMPROVE Bleeding Risk, 7 и более баллов по которой свидетельствуют о высоком риске кровотечений [319, 320]. Высокий риск внутричерепного кровоизлияния определяется следующими основными факторами: плохо контролируемая артериальная гипертензия, большой (более 5 см) размер инфаркта мозга, двойная антитромбоцитарная терапия, тромбоцитопения менее 50 тыс., тяжелая анемия, наличие множественных церебральных микрокровоизлияний (> 10) и наличие нетравматических внутричерепных кровоизлияний в анамнезе [321–324].

Факторы в пользу назначения антикоагулянтов: невозможность осуществлять длительную перемежающуюся пневмокомпрессию / наличие противопоказаний, низкая комплаентность пациента (когнитивные нарушения, болевой синдром), низкий риск экстракраниальных (результат по шкале IMPROVE менее 7 баллов) и/или интракраниальных геморрагических осложнений на фоне применения антикоагулянтов.

Мероприятия по профилактике ТГВ и ТЭЛА могут быть прекращены при восстановлении мобильности пациента (может дойти до туалета без посторонней помощи) [313].

Рекомендуется иммобилизованным пациентам с ишемическим инсультом применение перемежающейся пневматической компрессии с целью профилактики тромбоза глубоких вен и ТЭЛА [313, 325, 326].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: в рандомизированном клиническом исследовании CLOTS (Clots in Legs or stockings After Stroke) 3 продемонстрировано, что в сравнении со стандартной терапией (АСК** и гидратация) применение перемежающейся пневмокомпрессии у иммобилизованных пациентов с ишемическим инсультом сопряжено со снижением риска развития тромбоза глубоких вен (ОШ 0,65; $p = 0,001$), а также с улучшением выживаемости через 6 месяцев ($p = 0,042$) [313]. Метаанализ, включивший результаты CLOTS 3, а также двух других исследований с меньшей выборкой [325, 326], подтвердил вышеуказанные результаты.

Перед началом перемежающейся пневмокомпрессии целесообразно проведение дуплексного сканирования вен нижних конечностей. Однако возможна инициация перемежающейся пневмокомпрессии пациентам, ранее не имевшим ограничений мобильности, без предварительного проведения дуплексного сканирования вен нижних конечностей в первые 72 ч от момента развития инсульта [313]. Пациентам с ограничением мобильности до настоящего инсульта (mRS 4 или 5) или при инициации пневмокомпрессии позднее 3 суток от момента развития инсульта необходимо предварительное проведение дуплексного сканирования вен нижних конечностей. Используются манжеты длиной до бедра включительно, при этом необходимо проводить длительную по времени пневмокомпрессию (возможен перерыв на гигиенические процедуры и физическую реабилитацию). Метод противопоказан к использованию у пациентов с открытыми ранами на нижних конечностях, тромбозом глубоких вен, декомпенсированной сердечной недостаточностью, тяжелыми заболеваниями периферических артерий или спутанным сознанием / выраженными когнитивными нарушениями (когда попытки встать могут привести к падению и травматизму).

Рекомендуется иммобилизованным пациентам с ишемическим инсультом назначение профилактических доз нефракционированного гепарина (5000 единиц подкожно 2 или 3 раза в день) или низкомолекулярных гепаринов с целью предотвращения тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, если польза от снижения риска венозной тромбоэмболии превосходит потенциальный риск развития внутричерепных и внечерепных кровотечений [327–329].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: метаанализ продемонстрировал, что антикоагулянтная профилактика ассоциирована со снижением риска тромбоза глубоких вен (ОШ = 0,21) и ТЭЛА (ОШ = 0,69), однако сопряжена с повышением риска симптомных внутричерепных кровоизлияний (ОШ = 1,68) и симптомных экстракраниальных кровотечений (ОШ = 1,65). При этом абсолютный риск внутричерепного кровоизлияния за время лечения повышается всего на 0,4 %, тогда как абсолютный риск ТГВ снижается на 32,8 % [314]. При наличии показаний назначение НФГ/НМГ должно начинаться с первых суток ИИ, в случае системного тромболиза – не ранее чем через 24 ч.

Рекомендуется иммобилизованным пациентам с ишемическим инсультом предпочтительное назначение низкомолекулярных гепаринов, а не нефракционированного гепарина с целью предотвращения тромбоза глубоких вен и ТЭЛА [314, 327, 328].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: в метаанализе [314] показано, что применение НМГ в сравнении с НФГ ассоциировано с большим снижением частоты тромбоза глубоких вен (ОШ = 0,55), с тенденцией к большему статистически не значимому снижению риска ТЭЛА и симптомных внутричерепных кровоизлияний при статистически значимом повышении риска больших экстракраниальных кровотечений (ОШ = 3,79). Однократное суточное введение НМГ/гепариноидов в сравнении с НФГ является более комфортным для пациента и удобным для медицинского персонала, однако сопряжено с существенным возрастанием стоимости лечения и может повышать риск кровотечений у пожилых пациентов со сниженной функцией почек, поэтому выбор конкретного антикоагулянта должен быть индивидуализирован [314, 327, 328].

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом и ТИА использование компрессионных чулок с целью профилактики тромбоза глубоких вен и ТЭЛА [330, 331].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: использование компрессионных чулок у пациентов с ишемическим инсультом не приводит к значимому снижению риска тромбоза глубоких вен и смерти [330]. Метаанализ, включающий результаты крупного исследования CLOTS 1 [318] и более раннего небольшого исследования [332], продемонстрировал, что применение компрессионных чулок не оказывает значимого эффекта в отношении смертности, тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, однако сопряжено со значительным повышением риска повреждения кожи [314].

3.1.1.8. Прочая терапия и уход

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом при нарушении функции нижних мочевыводящих путей рутинная установка постоянного мочевого катетера для контроля мочеиспускания из-за повышения риска уроинфекции [333–336].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** в остром периоде ИИ одной из форм нарушения мочеиспускания является ургентное недержание мочи (НМ). Выявлена четкая взаимосвязь наличия ургентного недержания мочи и тяжёлых двигательных и ментальных нарушений. Причиной ургентного НМ при инсульте является детрузорная гиперактивность вследствие утраты ингибирующего влияния корковых центров на рефлекс мочеиспускания. В случаях отсутствия остаточной мочи рекомендуется назначение холинолитиков (тростия хлорид), которые являются препаратами выбора с доказанной эффективностью для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности. Целесообразно использование наружных кондомных мочеприемников у мужчин и памперсов у женщин. Другой формой нарушения функции нижних мочевыводящих путей может быть задержка мочеиспускания. Показана кратковременная (не более 7 дней) катетеризация уретры в асептических условиях. Не рекомендуется рутинная установка постоянного мочевого катетера из-за повышения риска уроинфекции. Предпочтительна перемежающаяся катетеризация при контроле диуреза, УЗИ-оценка остаточного объема мочи, документированном учете объемов самостоятельного мочеиспускания или объемов мочи при прерывистой катетеризации.*

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом ежедневно проводить осмотр кожных покровов с объективной оценкой риска пролежней с использованием валидизированных шкал (например, Ватерлоу) для профилактики осложнений заболевания [337].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.1.9. Терапия прогрессирующего отека мозга и других осложнений

Отек, сопровождающийся объемным эффектом, является главной причиной ухудшения состояния и смерти у пациентов с большими супратенториальными инфарктами. Угрожающий жизни отек головного мозга обычно развивается между 2-ми и 5-ми сутками от начала ИИ, хотя у третьей части пациентов нарастание неврологической симптоматики может отмечаться в течение 24 ч после появления симптоматики.

Рекомендуется пациентам с ИИ с обширным инфарктом мозга осуществлять тщательный мониторинг признаков неврологического ухудшения в первые дни заболевания для своевременного начала противоотечной терапии [338–341].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуются пациентам с ИИ выполнять позиционирование с приподнятым головным концом кровати, устранение болевых ощущений, контроль нормооксигенации и нормотермии с целью профилактики отека головного мозга [338, 342–344].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется ранняя консультация нейрохирурга при высоком риске развития злокачественного отека мозга у больных ИИ с целью решения вопроса о показаниях к хирургической декомпрессии [345–347].

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 2)**

Рекомендуется осмотерапия для лечения предполагаемого повышенного внутричерепного давления у пациентов с ИИ при ухудшении клинической картины с целью уменьшения внутричерепной гипертензии [348, 349].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 3)**

Не рекомендуется пациентам с ИИ с признаками прогрессирующего отека головного мозга и гиперосмолярным синдромом (гипернатриемия до 160 ммоль/л и более и/или повышение осмолярности плазмы крови до 320 мОсм/л и более) применение гиперосмолярных препаратов с целью уменьшения отека головного мозга из-за высокого риска острого повреждения почек и низкой эффективности осмотерапии [350–352].

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 2)**

Рекомендуется у пациентов с ИИ и ухудшением неврологического статуса в результате прогрессирующего отека мозга в качестве временной терапии применение кратковременной мягкой гипервентиляции (целевой уровень $pCO_2 = 30\text{--}34$ мм рт. ст.) с целью уменьшения внутричерепной гипертензии [353, 354].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 4)**

Не рекомендуется у пациентов с ИИ применение гипотермии для лечения отека головного мозга без контроля внутричерепного давления [354, 355].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 2)**

Не рекомендуется пациентам с ИИ применять для лечения отека головного мозга и повышенного внутричерепного давления кортикостероиды по причине отсутствия доказательств эффективности и повышения потенциального риска инфекционных осложнений [356].

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 1)**

3.1.2. Дифференцированная терапия

3.1.2.1. Реперфузионные технологии

В настоящее время к применению у пациентов с ИИ разрешены следующие реперфузионные технологии:

- внутривенная (системная, медикаментозная) тромболитическая терапия (в/в ТЛТ);

- механическая тромбэктомия (тромбоэкстракция);
- этапная реперфузионная терапия (rtPA – bridging или «терапия моста») – комбинация в/в ТЛТ и механической тромбэктомии.

3.1.2.1.1. Внутривенная тромболитическая терапия

Рекомендуется пациентам с ИИ проведение внутривенной тромболитической терапии алтеплазой** в первые 4,5 часа от начала заболевания для улучшения функционального исхода [357–359].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: метаанализ 10 РКИ Wardlaw J.M. и соавт. (6887 пациентов) [358] показал, что применение алтеплазы** в течение 6 ч после начала ИИ снижает риск летального исхода или инвалидизации, определяемый как балл по МШР 3–6 [ОШ 0,84; 95 % ДИ: 0,77–0,93, $p = 0,0006$], и что эффект является наибольшим в течение первых 3 ч (ОШ 0,68; 95 % ДИ: 0,53–0,87, $p = 0,002$). Метаанализ данных отдельных участников из 9 РКИ Emberson J. и соавт. (6756 пациентов) [360] продемонстрировал, что применение алтеплазы** значительно повышает вероятность хорошего исхода (отсутствие симптомов или инвалидизирующих симптомов, балл по МШР 0–1) через 3 месяца от начала заболевания (6 месяцев в третьем международном исследовании инсульта (Third International Stroke Study [IST-3]) [357], при этом более раннее лечение приводило к пропорционально большей пользе. Алтеплаза** значительно повышала вероятность хорошего исхода при применении в течение 3 часов (ОШ 1,75; 95 % ДИ: 1,35–2,27, $p < 0,0001$) и от 3 до 4,5 ч (ОШ 1,26; 95 % ДИ: 1,05–1,51, $p = 0,0132$), но не после 4,5 ч (ОШ 1,15; 95 % ДИ: 0,95–1,40, $p = 0,15$).

Рекомендуется пациентам с ИИ в срок от 4,5 до 9 ч от момента развития заболевания (с известным временем начала) и наличием несоответствия между объемом области гипоперфузии и объемом области инфаркта на КТ или МРТ, которым механическая тромбэктомия не показана или не планируется, проведение внутривенного тромболитического #алтеплазой** для улучшения функционального исхода [361].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: в метаанализе данных отдельных участников Campbell B. и соавт. [361] несоответствие между объемом области гипоперфузии и объемом области инфаркта оценивалось с помощью автоматизированной обработки средствами программного обеспечения и определялось следующим образом:

– объем области инфаркта $^* < 70$ мл

и

– объем области с критической гипоперфузией** / объем области инфаркта $^* > 1,2$

и

– несоответствие между объемами области гипоперфузии и объемом области инфаркта > 10 мл.

В метаанализ Campbell B. и соавт. [361], отдельных участников исследований EPITHET, ECASS-4 и EXTEND, были включены данные всех пациентов, которые соответствовали критериям включения в исходные исследования ($n = 414$; 52 % с визуализацией методом перфузионно-диффузионной МРТ, 48

*rCBF < 30 % (перфузионная КТ) или ADC < 620 мкм²/с (диффузионная МРТ);

**T_{max} > 6 с (перфузионная КТ или перфузионная МРТ).

% – методом перфузионной КТ); в/в ТЛТ была сопряжена с более высокой частотой отличного исхода (36 % при применении алтеплазы** в сравнении с 29 % при применении плацебо, ОШ 1,86; 95 % ДИ: 1,15–2,99; $p = 0,01$), более высокой частотой внутричерепного кровоизлияния с клиническими проявлениями (5 % в сравнении с < 1 %; ОШ 9,7; 95 % ДИ: 1,23–76,55; $p = 0,03$) без значимой разницы в смертности (14 % в сравнении с 9 %; ОШ 1,55; 95 % ДИ: 0,81–2,96; $p = 0,19$). Однако у 51 % включенных пациентов имелся инсульт при пробуждении. При анализе трех предварительно заданных страт времени (4,5–6 ч, 6–9 ч, инсульт при пробуждении) не было получено доказательств изменения эффекта алтеплазы**. В подгруппах пациентов с известным началом инсульта, получивших лечение во временных интервалах 4,5–6 и 6–9 ч, ОШ для отличного исхода (0–1 балл по МШР) составило 2,19 (95 % ДИ: 0,82–5,85) и 2,27 (95 % ДИ: 0,83–6,24) соответственно. Сходные результаты наблюдались для хорошего исхода и лучшего функционального исхода. Авторы провели анализ чувствительности, ограниченный подгруппой из 303 пациентов, удовлетворяющих критериям несоответствия в исследовании EXTEND [362]. Для этой цели данные визуализации отдельных пациентов обрабатывались повторно с помощью автоматизированного программного обеспечения. Применение алтеплазы** осталось связанным с отличным исходом (ОШ 2,06; 95 % ДИ: 1,17–3,62). Однако после исключения пациентов с инсультом при пробуждении связь между в/в ТЛТ и отличным / хорошим исходом или лучшим функциональным исходом не достигла статистической значимости. Следует отметить, что у 62 % пациентов, чьи данные проанализированы в метаанализе, была окклюзия крупных сосудов, но тромбэктомия не проводилась, за исключением одной процедуры отклонения от протокола, поэтому данная рекомендация распространяется только на пациентов, которым не планируется проведение механической тромбэктомии.

В силу того, что данное клиническое показание не отражено в официальной инструкции к алтеплазе**, проведение в/в ТЛТ в соответствии с представленной рекомендацией возможно только на основании решения консилиума.

Не рекомендуется пациентам с ИИ проведение внутривенного тромболизиса в срок от 4,5 до 9 ч от момента развития заболевания (с известным временем начала) для улучшения его исхода на основании данных только бесконтрастной КТ головного мозга [363–365].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: большинство (98,5 %) пациентов, включенных в метаанализ данных отдельных участников 9 РКИ, были рандомизированы после визуализирующего исследования головного мозга с помощью обычной КТ [363]. В 6 РКИ пациентов могли рандомизировать во временном промежутке от 4,5 до 6 ч после появления симптомов (1229 пациентов, получивших алтеплазу**, в сравнении с 1166 пациентами, получившими плацебо) [366–371]. Этот метаанализ не выявил доказательств значимого преимущества алтеплазы** в сравнении с плацебо после 4,5 ч с момента развития инсульта или последнего момента пребывания в здоровом состоянии (ОШ для отличного исхода через 3–6 месяцев: 1,15; 95 % ДИ: 0,95–1,40). Качественно сходные результаты были получены для хорошего исхода (МШР 0–2) и с помощью модели порядковой логистической регрессии (ОШ для лучшего функционального исхода после 4,5 ч: 1,03; 95 % ДИ: 0,90–1,18) [372]. Расчетное время, когда нижний 95 % ДИ для предполагаемого преимущества лечения (МШР 0–1) пересекал 1,0, составило 5,1 ч [373].

В метаанализе на уровне исследования пороговое значение 4,5 ч специально не изучалось [374], но значимого эффекта алтеплазы** у пациентов, рандомизированных позже 3 ч после инсульта, не наблюдалось (ОШ 0,97; 95 % ДИ: 0,85–1,09; 5 исследований, 1449 участников), хотя эта оценка статистически не отличалась от таковой у пациентов, рандомизированных менее чем через 3 ч после инсульта.

Рекомендуется пациентам с ИИ, у которых симптомы заболевания выявлены при пробуждении от сна и в случае, если известно, что прошло более 4,5 часа от развития симптомов, при наличии DWI-FLAIR несоответствия на МРТ и отсутствии показаний к механической тромбэктомии, либо, если тромбэктомия не планируется, проведение внутривенного тромболизиса #алтеплазой** для улучшения функционального исхода [375, 376].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: в исследование WAKE-UP включено 503 пациента с инсультом при пробуждении и последним нахождением в здоровом состоянии более 4,5 ч назад, у которых имелось острое ишемическое поражение на DWI, но не было выраженной гиперинтенсивности паренхимы на FLAIR (DWI-FLAIR несоответствие) [375, 377]. Пациенты, которым была запланирована тромбэктомия, исключались из исследования. Пациентов рандомизировали для применения алтеплазы** 0,9 мг/кг или плацебо, а первичной конечной точкой был отличный исход (МШР 0–1 через 90 дней). Скорректированное ОШ для отличного исхода лечения алтеплазой** составило 1,61 (95 % ДИ: 1,09–2,36; $p = 0,02$), а ОШ для лучшего функционального исхода – 1,62 (95 % ДИ: 1,17–2,23; $p = 0,003$). Применение алтеплазы** также было связано с незначимым повышением риска симптомного ВЧК (2,0 % в сравнении с 0,4 %, $p = 0,15$) и незначимым повышением смертности через 90 дней (4,1 % в сравнении с 1,2 %, $p = 0,07$). В исследовании тромболизиса с применением алтеплазы** в дозе 0,6 мг/кг при остром инсульте при пробуждении и инсульте с неизвестным временем начала (Thrombolysis for Acute Wake-Up and Unclear-Onset Strokes With Alteplase [THAWS]) использовались те же критерии отбора пациентов, что и в исследовании WAKE-UP, а пациентов с DWI-FLAIR несоответствием на МРТ рандомизировали для введения низкой дозы алтеплазы** (0,6 мг/кг) или плацебо [378]. Исследование прекращено досрочно после получения положительных результатов WAKE-UP с набором 131 из 300 запланированных пациентов, что привело к низкой статистической мощности. В исследовании THAWS не обнаружено различий в отличном исходе (0–1 балл по МШР) через 3 месяца между группами алтеплазы** и контроля (относительный риск 0,97; 95 % ДИ: 0,68–1,41; $p = 0,89$). Также не наблюдалось различий в летальных исходах (относительный риск 0,85; 95 % ДИ: 0,06–12,58; $p > 0,99$). Только у одного пациента в группе алтеплазы** возникло симптомное ВЧК в сравнении с 0 в группе плацебо.

В систематический обзор и метаанализ данных отдельных участников РКИ в/в ТЛТ алтеплазой** (Evaluation of unknown Onset Stroke thrombolysis trials [EOS]) у пациентов с инсультом с неизвестным временем начала [376] включены 843 пациента на основании DWI-FLAIR несоответствия (исследования WAKE-UP и THAWS) или несоответствия между перфузией и объемом основной зоны поражения (исследования EXTEND и ECASS-4 [379]). Данные о перфузии автоматически обрабатывались с помощью программного обеспечения RAPID, и авторы использовали для анализа определение размера области ишемической полутени/пенумбры из исследования EXTEND (объем основной зоны инфаркта 70 мл, абсолютный объем перфузии очага > 10 мл и коэффициент несоответствия между перфузией и объемом основной зоны поражения $> 1,2$). Медиана времени от последнего момента нахождения в здоровом состоянии до начала лечения составляла 10,5 ч, а методом визуализации в 85 % случаев была МРТ. По сравнению с плацебо или стандартным лечением, в/в ТЛТ была значимо связана с отличным исходом (первичная конечная точка: скорректированное ОШ 1,49; 95 % ДИ: 1,10–2,03; $p = 0,01$) и лучшим функциональным исходом (ОШ 1,39; 95 % ДИ: 1,05–1,80; $p = 0,02$), в ущерб более высокому риску симптомного ВЧК (3 % в сравнении с 0,5 %, $p = 0,02$) и смертности через 3 месяца (скорректированное ОШ 2,06; 95 % ДИ: 1,03–4,09; $p = 0,04$). Эффект алтеплазы** был сопоставимым во всех заранее определенных подгруппах, включая метод визуализации (КТ в сравнении с МРТ) и статус окклюзии крупных сосудов.

В силу того что данное клиническое показание не отражено в официальной инструкции к алтеплазе**, проведение в/в ТЛТ в соответствии с представленной рекомендацией возможно только на основании решения консилиума.

Рекомендуется пациентам с ИИ, у которых симптомы выявлены при пробуждении от сна и имеется несоответствие между объемом зон гипоперфузии и инфаркта на КТ или МРТ в течение 9 ч от середины периода сна, при отсутствии показаний к механической тромбэктомии, либо, если она не планируется, проведение внутривенного тромболизиса #алтеплазой** для улучшения функционального исхода [375, 380].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: несоответствие между перфузией и объемом основной зоны поражения оценивается с помощью программного обеспечения для автоматизированной обработки и определяется следующим образом:

– объем области инфаркта $^* < 70$ мл

и

– объем области с критической гипоперфузией** / объем области инфаркта $^* > 1,2$

и

– несоответствие между объемами области гипоперфузии и объемом области инфаркта > 10 мл.

Данные исследования WAKE-UP [375], в котором оценивалась эффективность и безопасность в/в ТЛТ при инсульте после пробуждения (ИПП), свидетельствуют о том, что в ситуации, когда точно не известно время начала заболевания, проведение ТЛТ альтеплазой после предварительной МРТ сопровождается более благоприятными функциональными исходами. При наличии ишемического повреждения головного мозга по данным DWI МРТ и отсутствии гиперинтенсивности в паренхиме по данным МРТ в режиме FLAIR можно предположить, что давность возникновения инсульта не превышает 4,5 ч, что, в свою очередь, позволяет назначить пациентам внутривенно алтеплазу**. Такой подход к решению вопроса о назначении в/в ТЛТ у пациентов с ИПП позволяет добиться увеличения количества пациентов с более благоприятными 90-дневными функциональными исходами (ОШ 1,62; 95 % ДИ: 1,17–2,23; $p = 0,003$), несмотря на статистически незначимое увеличение числа геморрагических осложнений (2,0 % против 0,4 %; $p = 0,15$).

В исследовании EXTEND [380] алтеплаза** сравнивалась с плацебо у пациентов с началом терапии между 4,5 и 9 ч от начала инсульта или у пациентов с возникновением симптомов после пробуждения, если середина сна находилась в пределах 9 часов от начала терапии. Критериями включения были: объем основной зоны инфаркта < 70 мл, объем зоны с критической гипоперфузией / объем основной зоны инфаркта $> 1,2$, несоответствие объемов > 10 мл, $rCBF < 30$ % (перфузионная КТ). Набор пациентов завершился досрочно после публикации данных исследования WAKE-UP. Исследование продемонстрировало более благоприятные функциональные исходы на 90-й день в группе алтеплазы (МЦР 0–1: ОШ 1,44; 95 % ДИ: 1,01–2,06; $p = 0,04$), несмотря на более высокую частоту геморрагических осложнений (скорректированное ОШ 7,22; 95 % ДИ: 0,97–53,5; $p = 0,05$).

В силу того что данное клиническое показание не отражено в официальной инструкции к алтеплазе**, проведение в/в ТЛТ в соответствии с представленной рекомендацией возможно только на основании решения консилиума.

Рекомендуется пациентам с ИИ в срок до 4,5 ч с момента развития симптомов, которые соответствуют критериям для проведения внутривенного тромболизиса, применение алтеплазы** в стандартной (0,9 мг/кг), а не сниженной дозе с целью улучшения исхода заболевания [381].

* $rCBF < 30\%$ (перфузионная КТ) или $ADC < 620$ $\text{мкм}^2/\text{с}$ (диффузионная МРТ);

** $T_{\text{max}} > 6$ с (перфузионная КТ или перфузионная МРТ).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в исследовании ENCHANTED (3310 пациентов, 2/3 из стран Азии) не доказана non-inferiority дозы алтеплазы** 0,6 мг/кг в сравнении со стандартной дозой 0,9 мг/кг в отношении неблагоприятного функционального исхода (МШР 2–6 баллов): 53,2 против 51,1 % (ОШ 1,09; 95 % ДИ: 0,95–1,25, P для non-inferiority = 0,51). При этом частота симптомных ВЧК оказалась ниже в группе сниженной дозы (1,0 % против 2,1 %, p = 0,01) [381]. Предварительно запланированный подгрупповой анализ не выявил пациентов, получивших пользу от в/в ТЛТ в сниженной дозе [382–384].

Рекомендуется пациентам с ИИ использование антитромботической терапии в течение 24 ч после внутривенного введения #алтеплазы**, если известно, что отказ от антиромботической терапии несет существенный риск тромботических/тромбоэмболических событий для улучшения исхода заболевания [385].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: в большинстве клинических ситуаций назначение антиромботической терапии откладывается на 24 ч от момента проведения в/в ТЛТ, однако в ряде случаев возникает необходимость раннего назначения антикоагулянтных или антиромботических препаратов (экстренное стентирование, тромбоз протезированных клапанов сердца и др.). В ретроспективном анализе пациентов с ИИ, поступивших в сосудистый центр в Сеуле, не обнаружено повышения риска геморрагических осложнений при назначении антиромботических препаратов или антикоагулянтов в течение первых 24 ч после в/в ТЛТ алтеплазой** или эндоваскулярного лечения в сравнении с назначением после 24 ч [378]. Исследование могло быть сопряжено с систематической ошибкой, поэтому назначение антиромботических препаратов должно проводиться с учетом индивидуальной оценки пользы и риска.

Назначение антиромботических препаратов в первые 24 ч после введения алтеплазы*** противоречит официальной инструкции к препарату, поэтому должно обосновываться решением консилиума.

Рекомендуется у пациентов с ИИ в срок до 4,5 ч от момента развития симптомов проведение внутривенного тромболитика алтеплазой** независимо от предшествующей антиагрегантной терапии для улучшения исхода заболевания [386–391].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: применение антиагрегантов перед ИИ может увеличить риск развития симптомного ВЧК у пациентов, получающих алтеплазу** [392]. Однако лечение антиагрегантами не было критерием исключения в РКИ по в/в ТЛТ. Вторичный анализ исследования IST-3 показал, что доля симптомных ВЧК у пациентов, получавших антиагрегантную терапию в течение 48 ч, предшествующих началу инсульта, превышает таковую у пациентов, не получавших антиагрегантную терапию (9 % против 5 %, p = 0,019), что не сказывается на функциональном исходе через 6 месяцев [386]. Вторичный анализ исследования ENCHANTED указал на связь между применением алтеплазы** в стандартной дозе и риском симптомного ВЧК у пациентов, получающих антиагреганты перед инсультом [393], однако после коррекции на потенциальные искажающие факторы применение антиагрегантов до лечения инсульта не было связано с худшим функциональным исходом [394]. Другие данные также указывают на то, что применение одного или двух антиагрегантов до в/в ТЛТ не связано с худшим функциональным исходом и более высоким риском геморрагических осложнений [388–390]. В недавнем метаанализе 9 обсервационных исследований с участием более 66 тыс. пациентов с ИИ, получивших в/в

ТЛТ, не удалось подтвердить какую-либо связь между двойной антитромбоцитарной терапией и развитием ВЧК, функциональным исходом и смертностью в скорректированных анализах с учетом потенциальных искажающих факторов [391]. Таким образом, применение антиагрегантов, включая двойную терапию, не следует расценивать в качестве причины отказа от лечения.

Рекомендуется пациентам с ИИ в срок до 4,5 ч от момента развития симптомов, принимающих ПОАК (дабигатран**, ривароксабан**, апиксабан**), при условии последнего приема препарата более 48 ч и при нормальной функции почек (клиренс креатинина по Кокрофту – Голту > 80 мл/мин), проведение внутривенного тромболизиса алтеплазой** с целью снижения риска геморрагических осложнений [395, 396].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: выполнение в/в ТЛТ противопоказано пациентам, находящимся в состоянии гипокоагуляции. Принимая во внимание, что период полувыведения ПОАК у пациентов с нормальной функцией почек не превышает 17 ч [397]. 48 ч после приема последней дозы препарата является тем периодом, по истечении которого антикоагулянтный эффект препарата у пациента с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин) уже отсутствует [398].

Рекомендуется пациентам с ИИ в срок до 4,5 ч от момента развития симптомов, принимающим дабигатран**, при условии последнего приема препарата в ближайшие 12–48 ч, либо при снижении клиренса креатинина по Кокрофту – Голту менее 80 мл/мин, либо при неизвестном времени приема последней дозы, проведение внутривенного тромболизиса алтеплазой**, если значения тромбинового времени находятся в пределах референсного диапазона локальной лаборатории, с целью снижения риска геморрагических осложнений [399].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: период полувыведения дабигатрана** у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин) не превышает 12–17 ч [397]. Если с момента приема последней дозы препарата прошло менее 48 ч, антикоагулянтный эффект препарата может присутствовать. У пациентов с нарушением функции почек период полувыведения дабигатрана** удлиняется, в связи с чем, даже в ситуации, когда с момента последней дозы прошло более 48 ч, нельзя исключить возможность присутствия антикоагулянтного эффекта препарата. В связи с этим в указанных клинических группах пациентов рекомендуется оценка тромбинового времени, которая позволит исключить присутствие антикоагулянтного эффекта дабигатрана**. Тромбиновое время является тестом, наиболее чувствительным к действию дабигатрана**. Нормальные значения тромбинового времени позволяют полностью исключить присутствие дабигатрана** в плазме крови [400].

Рекомендуется пациентам с ИИ в срок до 4,5 ч от момента развития симптомов, принимающим дабигатран**, при условии последнего приема препарата в ближайшие 12–48 ч, либо при снижении клиренса креатинина по Кокрофту – Голту менее 80 мл/мин, либо при неизвестном времени приема последней дозы, введение специфического антагониста (идаруцизумаб) перед проведением внутривенного тромболизиса алтеплазой**, если значения тромбинового времени находятся за пределами референсного диапазона локальной лаборатории, с целью снижения риска геморрагических осложнений [401, 402].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: повышение тромбинового времени у пациента, получающего дабигатран**, свидетельствует о присутствии антикоагулянтного эффекта дабигатрана**. Идаруцизумаб является специфическим антагонистом дабигатрана**. Введение идаруцизумаба позволяет быстро и устойчиво нейтрализовать действие дабигатрана**, что было убедительно продемонстрировано в исследовании RE-VERSE AD [403]. Возможность применения идаруцизумаба для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана** перед выполнением в/в ТЛТ у пациентов с ИИ продемонстрирована в большой серии клинических случаев [401, 402].

Согласно результатам исследований специфического антагониста к дабигатрану** идаруцизумаба (I–III фазы), нейтрализация эффекта дабигатрана** достигается немедленно после внутривенного введения идаруцизумаба [403, 404]. В связи с этим инициация в/в ТЛТ может быть произведена немедленно после окончания инфузии 5 г идаруцизумаба и последующего забора образца для определения тромбинового времени, не дожидаясь готовности результатов последнего. В случае если полученные значения тромбинового времени будут превышать верхнюю границу референсного диапазона местной лаборатории, рекомендуется остановить выполнение в/в ТЛТ.

Рекомендуется пациентам с ИИ в срок до 4,5 ч от момента развития симптомов, принимающих дабигатран**, при условии последнего приема препарата в ближайшие 12 ч, введение специфического антагониста (идаруцизумаб) перед проведением внутривенного тромболизиса алтеплазой**, с целью снижения риска геморрагических осложнений [401, 405].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: период полувыведения дабигатрана** составляет от 12 до 17 ч [397]. В связи с этим в ситуации, когда с момента приема последней дозы дабигатрана** прошло менее 12 ч, с высокой вероятностью предполагается присутствие препарата в плазме крови и, соответственно, наличие его антикоагулянтного эффекта. Введение идаруцизумаба позволяет быстро и устойчиво нейтрализовать действие дабигатрана**, что было убедительно продемонстрировано в исследовании RE-VERSE AD [403]. Возможность применения идаруцизумаба для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана** перед выполнением в/в ТЛТ у пациентов с ИИ продемонстрирована в большой серии клинических случаев [401, 405].

Рекомендуется пациентам с ИИ в срок до 4,5 ч от момента развития симптомов, принимающих ингибиторы Ха-фактора свертывания крови (ривароксабан**, апиксабан**), при условии последнего приема препарата в ближайшие 12–48 ч, либо при снижении клиренса креатинина по Кокрофту – Голту менее 80 мл/мин, либо при неизвестном времени приема последней дозы, при отсутствии определяемой анти-Ха-активности плазмы крови применение ТЛТ алтеплазой** с целью снижения риска геморрагических осложнений [406, 407].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: периоды полувыведения ингибиторов Ха-фактора у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин) не превышают 14 ч. Если с момента приема последней дозы препарата прошло менее 48 ч, антикоагулянтный эффект препарата может присутствовать. У пациентов с нарушением функции почек период полувыведения Ха может быть удлинен, в связи с чем, даже в ситуации, когда с момента последней дозы прошло более 48 ч, нельзя исключить возможность

присутствия антикоагулянтного эффекта препарата. В связи с этим в указанных клинических группах пациентов рекомендуется проведение тестов, позволяющих исключить присутствие антикоагулянтного эффекта. Единственным лабораторным тестом, который позволяет достаточно точно оценить присутствие или отсутствие антикоагулянтного эффекта ингибиторов Ха-фактора, является оценка анти-Ха-активности плазмы крови. В случае выявления определяемого уровня анти-Ха-активности плазмы крови пациент должен рассматриваться как находящийся в состоянии гипокоагуляции. С учетом отсутствия специфического антагониста, позволяющего нейтрализовать антикоагулянтный эффект препаратов, выполнение в/в ТЛТ у таких пациентов не рекомендуется [407].

Не рекомендуется пациентам с ИИ в срок до 4,5 ч от момента развития симптомов, принимающих ингибиторы Ха-фактора свертывания крови (ривароксабан**, апиксабан**) и со сроком приема последней дозы препарата менее 12 ч, проведение внутривенного тромболизиса алтеплазой** для улучшения исхода заболевания [406, 407].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: периоды полувыведения ингибиторов Ха-фактора у пациентов с нормальной функцией почек находятся в пределах от 5 до 14 ч в зависимости от возраста пациента и конкретного препарата [407]. В связи с этим в ситуации, когда с момента приема последней дозы апиксабана** или ривароксабана** прошло менее 12 ч, с высокой вероятностью предполагается присутствие препарата в плазме крови и, соответственно, наличие его антикоагулянтного эффекта. С учетом отсутствия специфического антагониста, позволяющего нейтрализовать антикоагулянтный эффект препаратов, выполнение в/в ТЛТ у таких пациентов не рекомендуется.

Рекомендуется пациентам старше 80 лет с ИИ в срок до 4,5 ч с момента развития симптомов и не имеющим других противопоказаний, проведение внутривенного тромболизиса алтеплазой** для улучшения функционального исхода [408, 409].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: в метаанализе данных отдельных участников [408] отношение шансов отличного исхода (балл по МШР 0–1) у пациентов в возрасте старше 80 лет, получивших алтеплазу**, составило 1,56 (95 % ДИ: 1,17–2,08), в сравнении с 1,25 (95 % ДИ: 1,10–1,42) у пациентов в возрасте 80 лет, без признаков различия в эффективности между группами; также не было получено доказательств того, что у пациентов в возрасте старше 80 лет риск внутричерепного кровоизлияния был выше, чем у более молодых пациентов.

Рекомендуется пациентам с инвалидизирующим ИИ и тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS < 5 баллов в срок до 4,5 часов с момента развития симптомов, не имеющим других противопоказаний, проведение внутривенного тромболизиса алтеплазой** для улучшения функционального исхода [408].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: около половины всех ишемических инсультов изначально являются малыми (обычно определяются как балл по шкале NIHSS < 5), но до трети пациентов с малым инсультом

становятся инвалидами или умирают через 3 месяца после дебюта заболевания [410]. Метаанализ показал, что у пациентов с инсультами легкой, средней и тяжелой степени тяжести пропорциональный благоприятный эффект алтеплазы** статистически не отличался. У пациентов с исходным баллом по шкале NIHSS 0–4 отношение шансов отличного исхода (балл по шкале МШР 0–1 через 3 месяца) составило 1,48 (95 % ДИ: 1,07–2,06) [408] Эти данные свидетельствуют в пользу применения алтеплазы** у пациентов с малым инвалидизирующим инсультом.

Инвалидизирующим расстройством следует считать расстройство, которое, если останется без изменений, мешает пациенту выполнять действия по самообслуживанию (т.е. купание, передвижение, пользование туалетом, личная гигиена и прием пищи) или вернуться к работе [411]. Возможные варианты могут включать (но не исчерпывают) следующие клинические ситуации: полная гемипарез; тяжелая афазия; геминеглектирование; двигательный дефицит, ограничивающий усилие против силы тяжести (пациент не удерживает на весу паретичную руку и/или ногу); любые другие очаговые симптомы, которые можно рассматривать как инвалидизирующие для конкретного пациента в зависимости от характера работы и особенностей образа жизни.

В соответствии с официальной инструкцией к алтеплазе**, применение препарата у пациентов с инсультом легкой степени тяжести не рекомендуется, поэтому для реализации настоящей рекомендации необходимо решение консилиума.

Рекомендуется пациентам с неинвалидизирующим ИИ с тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS < 5 баллов в срок до 4,5 ч с момента развития симптомов, с окклюзией крупных сосудов и не имеющим других противопоказаний, проведение внутривенного тромболизиса #алтеплазой** с целью предотвращения прогрессирования неврологического дефицита [412, 413].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: пациенты с окклюзией крупных сосудов имеют более высокий риск прогрессирования инсульта и неблагоприятного прогноза, чем другие пациенты [414]. Многоцентровые обсервационные исследования указывают на потенциальный благоприятный эффект в/в ТЛТ [412] и этапной реперфузионной терапии [413] у пациентов с малым ИИ и окклюзией крупных сосудов.

В соответствии с официальной инструкцией к алтеплазе**, применение препарата у пациентов с инсультом легкой степени тяжести не рекомендуется, поэтому для реализации настоящей рекомендации необходимо решение консилиума.

Рекомендуется пациентам с клинически тяжелым ИИ (NIHSS $\geq$ 25) в срок до 4,5 ч с момента развития симптомов, не имеющим других противопоказаний, проведение внутривенного тромболизиса #алтеплазой** для улучшения функциональных исходов [408, 415].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: инсульт высокой степени тяжести в большинстве исследований определялся клинически как балл по шкале NIHSS $\geq$ 25. В метаанализе данных отдельных участников [408] не было получено четких доказательств неоднородности эффекта алтеплазы** в отношении отличного исхода (МШР 0–1) между группами пациентов с разными исходными показателями по шкале NIHSS после контроля по возрасту и времени до лечения. Среди 622 участников с наивысшим уровнем тяжести инсульта (балл по шкале NIHSS $\geq$ 22 и выше) применение алтеплазы** повышало шансы на отличный исход (ОШ 3,25; 95 % ДИ: 1,42–7,47). Также не было получено доказательств взаимосвязи между более высоким

баллом по шкале NIHSS и меньшим благоприятным эффектом алтеплазы** в отношении лучшего функционального исхода (МШР 0–2) [415]. В исследовании IST-3, где была отдельно выделена подгруппа пациентов с оценкой по шкале NIHSS ≥ 25 , у пациентов с более тяжелым инсультом наблюдался более выраженный относительный благоприятный эффект, при этом в небольшой подгруппе из 146 пациентов с наиболее высокой степенью тяжести инсульта (NIHSS ≥ 25) пациенты, получавшие алтеплазу, имели незначимо большую вероятность хорошего исхода в сравнении с пациентами в контрольной группе (ОШ 7,43; 95 % ДИ: 0,43–129,0) [416]. Хотя абсолютный риск фатального ВЧК после в/в ТЛТ наиболее высок при NIHSS ≥ 22 (6,8 % в сравнении с 0,6 %) [408], шансы летального ВЧК при применении алтеплазы сопоставимы у пациентов с высокой или низкой степенью тяжести инсульта. В целом все эти исследования не подтверждают того, что пациенты с наиболее высокой степенью тяжести инсульта получают пропорционально меньшую пользу от внутривенного тромболитика.

В соответствии с официальной инструкцией к алтеплазе**, тяжело протекающий инсульт, на основании клинических данных (например, если показатель NIHSS > 25) является противопоказанием к применению препарата, поэтому для реализации настоящей рекомендации необходимо решение консилиума.

Рекомендуется пациентам с ИИ проведение внутривенного тромболитика неиммунной стафилокиназой в первые 4,5 часа от начала заболевания для улучшения функционального исхода [417].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

В РКИ FRIDA ($n = 385$) показано, что применение в первые 4,5 ч от момента развития ИИ стафилокиназы в дозе 10 мг ассоциировано с благоприятным функциональным исходом (МШР 0–1) через 90 дней у 50 % пациентов в сравнении с 40 % пациентов, которым вводилась алтеплаза** в дозе 0,9 мг/кг (p non-inferiority $< 0,0001$). Симптомные ВЧК развились у 3 % пациентов в группе стафилокиназы и у 8 % пациентов в группе алтеплазы** ($p = 0,087$). Смертность через 3 месяца и число серьезных нежелательных явлений не отличались. Важно отметить, что в исследование не включались пациенты, которым выполнялась механическая тромбэктомия. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и безопасности стафилокиназы в лечении пациентов с острым ИИ [417].

Рекомендуется пациентам с ИИ в срок до 4,5 ч с момента развития заболевания и систолическим артериальным давлением > 185 мм рт. ст. или диастолическим артериальным давлением > 110 мм рт. ст., в случае если оно снижено до уровня < 185 и < 110 мм рт. ст. соответственно, проведение внутривенного тромболитика #алтеплазой** с целью улучшения функционального исхода [418, 419].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: предварительное снижение артериального давления менее 185/110 мм рт.ст. было разрешено во всех завершенных РКИ эффективности и безопасности алтеплазы у пациентов с ИИ и, таким образом, их результат может быть экстраполирован на эту категорию пациентов. В исследовании ENCHANTED 2196 пациентов со значениями систолического давления от 150 до 185/110 мм рт. ст. соответствующих критериями включения для возможного внутривенного тромболитика алтеплазой**, были рандомизированы по двум группам: интенсивного снижения систолического артериального давления (целевые значения 130–140 мм рт.ст. в течение одного часа) и целевого снижения систолического артериального давления ниже 180 мм рт.ст., с задачей поддержания целевых значений не менее 72 часов [418]. Среднее значение систолического артериального давления через 24

часа в группе с интенсивным снижением АД составляло 144 ± 10 мм рт. ст., в группе контроля – 150 ± 12 мм рт. ст. При этом степень функционального восстановления к 90 дню не различалась между пациентами обеих групп (ОШ 1,01; 95 % ДИ: 0,87–1,17; $p = 0,87$). В группе с интенсивным снижением артериального давления отмечалась статистически значимо меньшая частота любых внутримозговых кровоизлияний (14,8 %) по сравнению с таковой в группе контроля (18,7 %) [ОШ 0,75; 0,60–0,94; $p = 0,01$]. Снижение артериального давления также было ассоциировано со статистически незначимым уменьшением числа паренхиматозных кровоизлияний 2-го типа (ОШ 0,71; 95 % ДИ: 0,50–1,01). Анализ данных исследования IST-3 показал, что использование гипотензивной терапии в первые 24 часа наблюдения ассоциировано с более низким риском неблагоприятного исхода (3–6 баллов по Оксфордской шкале инвалидизации) через 6 месяцев наблюдения (ОШ 0,78; 95 % ДИ: 0,65–0,93; $p = 0,007$), независимо от того, проводился внутривенный тромболизис алтеплазой** или нет [419].

В соответствии с официальной инструкцией к алтеплазе**, систолическое артериальное давление выше 185 мм рт. ст., или диастолическое артериальное давление выше 110 мм рт. ст., или необходимость применения интенсивной терапии (внутривенное введение препаратов) для снижения артериального давления до этих границ являются противопоказанием к применению препарата, поэтому для реализации настоящей рекомендации необходимо решение консилиума.

Рекомендуется пациентам с ИИ в срок до 4,5 часов с момента развития заболевания, имеющим в анамнезе сахарный диабет, проведение внутривенного тромболизиса алтеплазой** для улучшения функционального исхода [408, 420].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: только в двух из девяти РКИ (ECASS-3 и IST-3), включенных в метаанализ индивидуальных данных пациентов, оценивалась эффективность внутривенного тромболизиса алтеплазой в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета в анамнезе [408]. Было показано, что наличие сахарного диабета в анамнезе не оказывает отрицательного влияния на степень функционального восстановления пациентов ни по результатам ECASS-3, ни по результатам IST-3. Также наличие сахарного диабета в анамнезе у пациентов в группе внутривенного тромболизиса алтеплазой** не влияло на увеличение смертности и частоты симптомных внутримозговых кровоизлияний. Необходимо отметить, что при анализе данных 54 206 пациентов регистра SITS, получивших внутривенный тромболизис алтеплазой**, не было выявлено влияния факта наличия сахарного диабета в анамнезе на частоту симптомных внутримозговых кровоизлияний, а также степень функционального восстановления и смертность на 90-й день [420].

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом в течение 4,5 ч с момента развития симптомов и подострым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (от 6 часов до 7 дней) проведение внутривенного тромболизиса для снижения риска осложнений (разрыв миокарда, тампонада сердца, тромбоэмболия из полости желудочка) [421–423].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: в литературе имеются описания отдельных случаев лечения r-tPA пациентов с ИИ и острым инфарктом миокарда, сопровождающихся разрывом, тампонадой сердца [421–423]. Ретроспективный обзор 102 случаев лечения пациентов с ИИ и острым инфарктом миокарда в анамнезе показал, что 4 пациента, получавших r-tPA, умерли от подтвержденного или предполагаемого разрыва сердца / тампонады; все они имели инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST за неделю до ИИ. В группе, не получавшей r-tPA, это осложнение возникло у одного пациента. Ни у одного пациента с ОИМ

без подъема ST, получавшего r-tPA, не было кардиальных осложнений [424]. Таким образом, при принятии решения в/в ТЛТ у пациентов с ИИ и недавним или сопутствующим инфарктом миокарда необходимо учитывать тип инфаркта и время, прошедшее между двумя событиями.

Не рекомендуется у пациентов с ишемическим инсультом в срок до 4,5 ч от момента развития симптомов и установленным или предполагаемым инфекционным эндокардитом выполнять в/в ТЛТ для снижения риска геморрагических осложнений [425–427].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: церебральные инфаркты, вызванные септическими эмболами, особенно предрасположены к геморрагической трансформации в результате септического артериита с эрозией артериальной стенки сосуда и образованием микотических аневризм [428].

3.1.2.1.2. Механическая реканализация с применением эндоваскулярных устройств

Общие положения

Не рекомендуется у пациентов с ИИ отказываться от проведения ТЛТ при планировании ВСТЭ с целью восстановления мозгового кровотока [429].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: результаты рандомизированных исследований MR CLEAN-NO IV, SKIP, DEVT, данных Германского инсультного регистра и проспективного регистра ANGEL-ACT не поддерживают отказ от проведения ТЛТ при планировании ВСТЭ. Также они не позволяют определить группу пациентов, в которой отказ от ТЛТ был бы обоснован [429, 430–433].

Рекомендуется пациентам с ИИ не задерживать выполнение ВСТЭ в ожидании результатов ТЛТ с целью восстановления мозгового кровотока [434].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: метаанализ индивидуальных данных из 7 рандомизированных исследований (728 пациентов) показал значимое снижение вероятности реперфузии с увеличением времени от поступления в стационар до пункции артерии (относительное снижение составило 22 % каждый час), а также с увеличением времени от визуализации до пункции (26 % в час), таким образом необходимо сокращение времени до ВСТЭ [434]. Как показал метаанализ 5 рандомизированных исследований, применение ВСТЭ было одинаково эффективно как в группе подвергшихся внутрисосудистому вмешательству в сочетании с ТЛТ (OR = 2,45; 95 % ДИ 1,68–3,57), так и без ТЛТ (OR = 2,43; 95 % ДИ 1,3–4,55) в сравнении со стандартной терапией [435].

Рекомендуется пациентам с ИИ для выполнения ВСТЭ применять стент-ретриверы, аспирационные катетеры или их комбинацию для восстановления мозгового кровотока [436].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: все современные методы реперфузии имеют сопоставимые показатели эффективности и безопасности при острой окклюзии в каротидном бассейне. Так, два систематических обзора с метаанализами показали, что тромбэктомия с применением стент-ретривера улучшает 90-суточные функциональные исходы в сравнении с консервативной терапией и не увеличивает риск симптомного внутричерепного кровоизлияния [437, 438]. В другом систематическом обзоре с метаанализом было показано, что обе техники тромбэктомии (применение стент-ретривера или аспирационного катетера) не различаются по функциональным исходам и летальности через 3 месяца, частоте симптомных внутричерепных кровоизлияний [436]. Таким образом, тромбаспирация является сопоставимой альтернативой стент-ретриверам. Различий в технической эффективности применения комбинированной реперфузии (стент-ретривер и аспирация) по сравнению со стент-ретривером в исследовании ASTER2 также не было установлено [439]. При выполнении ВСТЭ в вертебрально-базилярном бассейне выбор техники реперфузии также производится на усмотрение оперирующего хирурга. Так, по данным нескольких исследований не было выявлено различий между стент-ретриверами и аспирационной тромбэктомией ни по эффективности, ни по безопасности использования при окклюзии основной артерии [440, 441].

3.1.2.1.3. Внутрисосудистые вмешательства в каротидной системе

Рекомендуется пациентам с ИИ при окклюзии магистральной интракраниальной артерии в каротидном бассейне с тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS 6 баллов и более, ASPECTS 6 баллов и более в течение 6 ч выполнение ВСТЭ для восстановления мозгового кровотока [442].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: современные метаанализы рандомизированных исследований ВСТЭ при ишемическом инсульте в каротидном бассейне свидетельствуют о более высокой эффективности внутрисосудистых вмешательств в сравнении со стандартной терапией при наличии верифицированной окклюзии крупной интракраниальной артерии [443–446]. В метаанализе данных HERMES Collaboration было также показано улучшение функциональных исходов при выполнении ВСТЭ в группе с окклюзией М2 сегмента СМА в сравнении со стандартной терапией (OR = 2,39; 95 % ДИ 1,08–5,28) [447].

Рекомендуется пациентам с ИИ при окклюзии магистральной интракраниальной артерии в каротидном бассейне с большим объемом ядра ишемии (ASPECTS 3–5) выполнение ВСТЭ в течение первых 6 часов для улучшения функционального исхода, но с учетом более высокой вероятности геморрагической трансформации очага ишемии [448, 449].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: результаты метаанализа индивидуальных данных из семи многоцентровых рандомизированных исследований (1764 пациента, HERMES collaboration) показали, что ВСТЭ в

каротидных бассейнах позволяет достичь лучших функциональных исходов через 90 суток в сравнении с медикаментозной терапией в группах пациентов с объемом очага ишемии более 33 % территории средней мозговой артерии (OR = 1,7; 95 % ДИ 1,04–2,78), а также с ASPECTS 3–5 (OR = 2,0; 95 % ДИ 1,16–3,46) при более высоком риске симптомного внутричерепного кровоизлияния [448]. В исследовании RESCUE-JAPAN LIMIT благоприятный функциональный исход (mRS 0–3) при ASPECTS 3–5 был достигнут у 31 % пациентов в группе ВСТЭ по сравнению с 12,7 % пациентов при консервативном лечении (OR = 2,43; $p = 0,002$) [450].

Рекомендуется пациентам с ИИ и NIHSS 6 баллов и более при окклюзии магистральной интракраниальной артерии в каротидном бассейне при объеме ядра ишемии менее 70 мл, зоны сниженной перфузии не менее 15 мл и имеющим отношение объемов зоны снижения перфузии к объему ядра ишемии не менее 1,8 – выполнение ВСТЭ в срок от 6 до 16 ч для улучшения функционального исхода [451].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в многоцентровом рандомизированном исследовании DEFUSE-3 было показано улучшение функциональных исходов у пациентов, подвергшихся ВСТЭ из ВСА и проксимальной части СМА М1 через 6–16 ч от начала инсульта, при отборе на основании оценки структуры очага ишемии по данным перфузионных исследований. ВСТЭ по сравнению с консервативной терапией была связана с благоприятным сдвигом в распределении функциональных исходов по модифицированной шкале Рэнкина через 90 дней (ОШ = 2,77; $p < 0,001$) и более высокой долей пациентов, которые были функционально независимы (0–2 балла по модифицированной шкале Рэнкина) – 45 % против 17 % ($p < 0,001$). 90-дневная смертность составила 14 % в группе ВСТЭ и 26 % в группе медикаментозной терапии ($p = 0,05$), частота симптомных внутричерепных кровоизлияний между группами достоверно не различалась (7 и 4 % соответственно, $p = 0,75$) [451].

Рекомендуется пациентам с ИИ при окклюзии магистральной интракраниальной артерии в каротидном бассейне в возрасте 80 лет и старше и NIHSS 10 баллов и более с объемом ядра ишемии менее 21 мл, в возрасте младше 80 лет и NIHSS 10–19 баллов с объемом ядра ишемии менее 31 мл, а также с NIHSS 20 баллов и более с объемом ядра ишемии 31–50 мл по данным нейровизуализации выполнение ВСТЭ в срок от 6 до 24 ч для улучшения функционального исхода [452].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в многоцентровом рандомизированном исследовании DAWN продемонстрировано улучшение функциональных исходов после ВСТЭ из ВСА и проксимальной части СМА М1 в первые 6–24 ч в сравнении с консервативной терапией при отборе пациентов на основе тяжести инсульта и объема очага ишемии. Частота случаев функциональной независимости через 90 дней составила 49 % в группе ВСТЭ по сравнению с 13 % в контрольной группе. Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний существенно не отличалась между двумя группами (6 % в группе ВСТЭ и 3 % в контрольной группе, $p = 0,50$) [452].

Рекомендуется пациентам с ИИ при окклюзии магистральной интракраниальной артерии в каротидном бассейне и NIHSS < 6 баллов выполнение ВСТЭ с целью

предотвращения развития инвалидизирующего неврологического дефицита и улучшения исхода [453].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: систематический обзор рандомизированных исследований с метаанализом показал сопоставимый эффект по всему спектру тяжести неврологических расстройств (по NIHSS), однако в группе 10 баллов и менее отмечена меньшая эффективность ВСТЭ в сравнении со стандартной терапией (OR = 1,67; 95 % ДИ 0,8–3,5) – возможно на фоне малочисленности группы [453]. В метаанализе, посвященном внутрисосудистому лечению «малого инсульта» (NIHSS < 6), получены сходные 90-суточные функциональные исходы при лечении этих пациентов с применением ВСТЭ и медикаментозной терапии [454]. По данным другого метаанализа выполнение ВСТЭ при «малом инсульте» (под которым понималось NIHSS < 9) в результате окклюзии крупной интракраниальной артерии приводило к улучшению 90-суточных исходов (OR = 1,68; 95 % ДИ 1,08–2,61) [455].

Рекомендуется пациентам с ИИ при сочетании окклюзии в экстракраниальном и интракраниальном отделах артерий каротидного бассейна выполнение ангиопластики и/или стентирования экстракраниальных отделов в сочетании с ВСТЭ для обеспечения доступа к интракраниальному поражению, устранения гемодинамически значимого симптомного стеноза и/или предотвращения повторной окклюзии [456].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: крупный метаанализ продемонстрировал, что применение ВСТЭ было одинаково эффективно как при наличии тандемного поражения экстра- и интракраниального отделов сонных артерий (OR = 2,95; 95 % ДИ 1,38–6,32), так и при изолированной интракраниальной окклюзии (OR = 2,35; 95 % ДИ 1,68–3,28) в сравнении со стандартной терапией [457]. В систематическом обзоре с метаанализом, включавшем 1000 пациентов из 23 исследований, было показано отсутствие эффекта неотложной каротидной ангиопластики при тандемном поражении (отсутствие различий по частоте успешной реваскуляризации, хороших функциональных исходов и летальности через 90 суток) при увеличении времени оперативного вмешательства и риска осложнений [458]. В нерандомизированном сравнительном исследовании было показано, что выполнение каротидной ангиопластики со стентированием до ВСТЭ при тандемном поражении обеспечивало лучшие функциональные исходы, чем в группе ВСТЭ без тандемного поражения. Отмечено, что применение двойной антиагрегантной терапии не повышало вероятность симптомного внутричерепного кровоизлияния, при этом клопидогрел** был более безопасен, чем тикагрелор** [459]. Данные регистра TITAN также демонстрируют, что в группе пациентов, подвергшихся ВСТЭ и каротидной ангиопластике со стентированием с назначением антиагрегантной терапии, чаще достигалась успешная реперфузия и хороший функциональный исход через 90 суток [460]. Таким образом, в случае экстренного стентирования показано назначение ДАТТ.

Рекомендуется пациентам с ИИ при сочетании окклюзии в экстракраниальном и интракраниальном отделах артерий каротидного бассейна при выполнении каротидной ангиопластики со стентированием по поводу тандемного поражения в каротидных бассейнах (в том числе после проведения ТЛТ) назначение двойной антиагрегантной терапии для предотвращения острой окклюзии стента.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: данные регистра TITAN демонстрируют, что в группе пациентов, подвергшихся ВСТЭ и каротидной ангиопластике со стентированием с назначением антиагрегантной терапии, чаще достигалась успешная реперфузия и хороший функциональный исход через 90 суток, а проведение ТЛТ у пациентов с тандемным поражением не влияет на частоту геморрагических осложнений и исход [461, 462]. В многоцентровом исследовании, включавшем 395 пациентов, было продемонстрировано, что проведение ВТТ и каротидной ангиопластики со стентированием при тандемном поражении в каротидных бассейнах было предикторами успешной реперфузии при ВСТЭ [463].

3.1.2.1.4. Внутрисосудистые вмешательства в вертебрально-базилярном бассейне

Рекомендуется пациентам с ИИ при острой окклюзии основной артерии или интракраниальной части позвоночной артерии выполнять ВСТЭ в срок до 24 ч от начала инсульта для улучшения функционального исхода [464].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: у пациентов с окклюзией основной артерии успешная реперфузия является важным предиктором функционального исхода на 90-е сут, доля mRs 0–2 может достигать 36,8–44,8 % [465, 466]. В крупном систематическом обзоре с применением метаанализа, включавшего 102 статьи, были показаны лучшие функциональные исходы и частота реканализации у пациентов с острой окклюзией базилярной артерии с применением ВСТЭ в сравнении с группами ТЛТ (системного, интраартериального) [467]. По данным регистра BASILAR, включавшего 829 пациентов, выполнение ВСТЭ в течение 24 ч после окклюзии основной артерии и V4 сегмента позвоночной артерии позволило снизить смертность и увеличить долю хороших функциональных исходов [468].

Рекомендуется пациентам с ИИ при острой изолированной окклюзии задней мозговой артерии выполнять ВСТЭ для улучшения функционального исхода [469].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Имеющиеся в литературе данные о результатах ВСТЭ при изолированной окклюзии задней мозговой артерии демонстрируют увеличение вероятности реперфузии и тенденцию к улучшению функциональных исходов, однако доказательная база представлена небольшими сериями наблюдений [470–473].

3.1.2.1.5. Особые случаи

Рекомендуется пациентам с ИИ в каротидном и вертебрально-базилярном бассейнах при неэффективности ВСТЭ и наличии интракраниального атеросклеротического

поражения или диссекции выполнять баллонную ангиопластику и/или стентирование интракраниальных артерий для восстановления мозгового кровотока [474].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: наличие интракраниального атеросклеротического поражения или диссекции являются возможными причинами неэффективности ВСТЭ из крупных интракраниальных артерий. В серии из 34 пациентов, подвергшихся ангиопластике со стентированием интракраниальных артерий по поводу острой реокклюзии или значимого стеноза, технический успех был достигнут в 97 %, а успешная реперфузия (mTICI 2b-3) – в 76 % случаев. Через 90 суток хороший функциональный результат (mRs 0–2) отмечен у 22 % пациентов с ИИ в каротидном и у 38 % пациентов с ИИ в вертебрально-базиллярном бассейнах [475].

В систематическом обзоре литературы с метаанализом, включавшем 1315 пациентов с ИИ, вызванным интракраниальным атеросклеротическим поражением, интракраниальное стентирование с предварительной ангиопластикой или без нее было выполнено в 261 случае (32,7 %), ангиопластика без стентирования – у 98 пациентов (12,3 %). При сравнении с группой пациентов с ИИ эмболического генеза отмечена сопоставимая частота реканализации и хороших функциональных исходов. Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний в группе пациентов с интракраниальным атеросклеротическим поражением, которые чаще нуждались в интракраниальном стентировании, была достоверно ниже (OR = 0,60; 95 % ДИ 0,46–0,77) [476].

При ретроспективном анализе опыта семи центров, включающем 210 пациентов с ИИ, подвергшихся неотложному интракраниальному стентированию (из них 64,8 % в каротидных бассейнах), отмечена более высокая частота развития симптомных внутричерепных кровоизлияний при стентировании в каротидных бассейнах (86,4 %), чем в вертебрально-базиллярном (13,6 %) при общей частоте хороших функциональных исходов 44,8 % [477]. Результаты приведенной серии могут быть объяснены тем фактом, что интракраниальное атеросклеротическое поражение как причина инсульта чаще встречается в вертебрально-базиллярном бассейне, а частота геморрагических осложнений при атеросклеротическом поражении ниже, чем при эмболическом [478].

По данным из регистра ANGEL-ACT, стентирование при острой окклюзии основной артерии позволило достичь успешной реперфузии (mTICI 2b-3) в 92,6 % случаев, что обеспечило более высокую частоту функционального исхода mRs 0–3 (59,1 %) и снижение смертности (18,5 %) через 90 суток без увеличения частоты симптомных внутричерепных кровоизлияний [479].

Рекомендуется пациентам с острой окклюзией магистральной интракраниальной артерии, развившейся в ходе любого внутрисосудистого вмешательства, при отсутствии признаков внутричерепного кровоизлияния немедленно выполнить ВСТЭ для предотвращения развития ИИ [480].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: окклюзия крупной интракраниальной артерии, развившаяся в ходе внутрисосудистого вмешательства (коронарной ангиопластики / стентирования, каротидной ангиопластики / стентирования, эмболизации церебральных аневризм / артериовенозных мальформаций, диагностическая ангиография и другие лечебные и диагностические вмешательства), может являться причиной интраоперационного эмболического ИИ. При отсутствии клинических и нейровизуализационных данных за внутричерепное кровоизлияние рекомендуется рассматривать такую окклюзию, как интраоперационное осложнение, и выполнить внутрисосудистую тромбоэкстракцию для предотвращения развития ишемического инсульта немедленно, не увеличивая время до реперфузии и не проводя дополнительное обследование пациента [480].

Рекомендуется пациентам с ИИ в результате окклюзии магистральной интракраниальной артерии в каротидном или вертебрально-базилярном бассейнах и имеющим внутричерепное кровоизлияние выполнить ВСТЭ для восстановления мозгового кровотока, если это не приведет к увеличению риска рецидива кровоизлияния или его нарастанию [481].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: сочетание ИИ и внутричерепного кровоизлияния ухудшают прогноз течения заболевания. В то же время в ряде клинических ситуаций внутричерепное кровоизлияние может не иметь патогенетической связи с ишемическим инсультом (например: внутричерепное кровоизлияние при черепно-мозговой травме, полученной в момент развития ИИ при падении или ДТП; наличие контралатерального внутричерепного кровоизлияния и др.). ВСТЭ не всегда провоцирует нарастание гематомы или повышение риска его рецидива, однако восстановление мозгового кровотока может увеличить шансы на благоприятный исход за счет уменьшения тяжести церебральной ишемии [481]. При сочетании ИИ и внутричерепного кровоизлияния решение о выполнении ВСТЭ должно приниматься индивидуально в зависимости от клинической ситуации, с учетом возможных рисков и пользы ВСТЭ с привлечением при необходимости врачей-специалистов других профилей.

Рекомендуется пациентам с ИИ при окклюзии магистральной интракраниальной артерии в каротидном или вертебрально-базилярном бассейнах, перенесших ранее ИИ, выполнить ВСТЭ для восстановления мозгового кровотока вне зависимости от давности перенесенного ранее ИИ, если окклюзия вызывает новый неврологический дефицит и приводит к формированию новой зоны ишемии головного мозга [482].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: окклюзия интракраниальной артерии у пациентов, ранее перенесших ИИ различной этиологии, может приводить к формированию новой зоны ишемии головного мозга с развитием соответствующей неврологической симптоматики. Решение о выполнении ВСТЭ у таких пациентов должно приниматься индивидуально на основе анализа неврологического статуса, локализации окклюзии и зоны ишемии головного мозга (по данным нейровизуализации) с учетом возможных рисков и пользы [482].

Не рекомендуется у пациентов с ИИ отказываться от проведения ВСТЭ для улучшения функционального исхода на основании изолированного применения таких критериев, как прием антикоагулянтов или отклонение лабораторных показателей системы гемостаза (повышение МНО, АЧТВ и других) [483].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: отклонения показателей гемостаза нередко наблюдаются как у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (например: после имплантации искусственного клапана, при фибрилляции предсердий и др.), так и в результате естественного течения различных заболеваний и патологических состояний. Антикоагулянтную терапию могут получать около 16 % пациентов, подвергшихся ВСТЭ [483]. С учетом противопоказаний к проведению ТЛТ, ВСТЭ зачастую остается единственным способом реперфузии, позволяющим потенциально улучшить функциональный исход. В крупном многоцентровом когортном исследовании (1932 пациента) было показано, что выполнение ВСТЭ у пациентов, принимающих антагонисты витамина К, связано с увеличением частоты симптомных внутричерепных кровоизлияний (OR = 1,92; 95% ДИ 1,16–3,17) и летального исхода (OR = 1,68; 95 % ДИ 1,21–2,33), однако прием прямых пероральных антикоагулянтов не влиял на частоту указанных событий [483]. Кроме того, у пациентов, принимавших прямые пероральные антикоагулянты, отмечена более высокая доля технически успешных вмешательств в сравнении с пациентами, принимавшими антагонисты витамина К (mTICI 2b-2c-3 93,2 и 81,5 % соответственно, $p = 0,016$). Частота хорошего функционального исхода через 90 суток после ВСТЭ была ниже в группе пациентов, принимавших антагонисты витамина К, в сравнении с пациентами, принимавшими прямые пероральные антикоагулянты и не принимавшими антикоагулянтной терапии (33, 43,9 и 44,7 % соответственно), хотя при мультивариантном анализе достоверных различий выявлено не было [483]. Метаанализ нерандомизированных исследований (7462 пациента) подтверждает полученные данные о более высокой частоте симптомного внутричерепного кровоизлияния у пациентов, принимавших антагонисты витамина К и подвергшихся ВСТЭ [483]. В то же время по данным регистра RESCUE-Japan Registry 2 частота успешной реперфузии (mTICI 2b-3), хорошего функционального исхода (mRs 0–2) через 90 суток и частота симптомных внутричерепных кровоизлияний не отличались в группах пациентов, принимавших варфарин**, при уровне МНО $\leq 1,7$ и $> 1,7$ в сравнении с принимавшими прямые пероральные антикоагулянты [484]. Решение о выполнении ВСТЭ у пациентов, получающих антагонисты витамина К, должно приниматься индивидуально после оценки соотношения рисков и пользы вмешательства.

3.1.2.2. Антитромботическая терапия

Рекомендуется прекратить использование антикоагулянтов в лечебных дозах у пациентов с ФП, не связанной с поражением клапанов сердца, при развитии ишемического инсульта для снижения риска геморрагических осложнений [485].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

3.1.2.3. Лекарственная терапия, направленная на нейροпротекцию и улучшение восстановления неврологических функций

С позиций доказательной медицины назначение данной категории препаратов не является абсолютно обоснованным (с уровнем убедительности рекомендаций А и уровнем достоверности доказательств – 1), поэтому отсутствует «золотой стандарт» применения метаболической терапии в лечении ишемического инсульта или ТИА. Вместе с тем, по данным отечественных и зарубежных РКИ, накоплен положительный опыт клинического применения ряда препаратов из разных фармакологических групп с различным

метаболическим действием, что позволяют рассматривать эту группу лекарственных средств как перспективную в отношении улучшения функционального исхода заболевания.

Не рекомендуется пациентам в остром периоде ИИ назначение депротеинизированного гемодеривата крови телят с целью улучшения функционального исхода заболевания [486].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: изучению эффективности депротеинизированного гемодеривата крови телят в остром периоде ишемического инсульта было посвящено исследование ARTEMIDA. В данном многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании в параллельных группах оценивалась эффективность и безопасность депротеинизированного гемодеривата крови телят для лечения постинсультных когнитивных нарушений. В исследовании ARTEMIDA приняли участие 503 пациента из 33 лечебных учреждений России, Белоруссии и Казахстана. Исследование состояло из периода скрининга и рандомизации (≤ 7 дней после инсульта), шестимесячного периода двойного слепого лечения и шестимесячного периода наблюдения. Первичной конечной точкой исследования являлась оценка когнитивных функций по шкале ADAS-Cog+ через 6 месяцев после начала терапии по сравнению с исходными значениями ADAS-Cog+. Изменений неврологического статуса по шкале NIHSS и повседневной активности по индексу Бартель не выявлено. Функциональные исходы по шкале Рэнкина не оценивались. С учетом первичной конечной точки исследования изолированное улучшение в когнитивной сфере не может являться единственной целью лечебных мероприятий [487].

Не рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА назначение винпоцетина** с целью улучшения функционального исхода заболевания [488].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: винпоцетин** ингибирует фосфодиэстеразу 1-го типа, что обуславливает его вазодилатирующее действие [489]. Несмотря на то, что имеются отдельные клинические исследования, демонстрирующие влияние винпоцетина** на церебральную перфузию и оксигенацию в остром [490, 491] и хроническом периоде ИИ [492–494], а также воспалительные процессы в остром периоде заболевания [494] его эффективность не изучалась в двойных слепых контролируемых рандомизированных клинических исследованиях высокого или удовлетворительного методологического качества. В соответствии с Кокрановским обзором, включавшим результаты двух рандомизированных клинических исследований (63 пациента), не существует убедительных доказательств эффективности винпоцетина** в отношении выживаемости или инвалидизации при остром ишемическом инсульте [495].

Не рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА в остром периоде назначение полипептидов коры головного мозга скота** с целью улучшения функционального исхода заболевания [496, 497].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: не обнаружено исследований высокого или удовлетворительного методологического качества, подтверждающих эффективность и безопасность назначения полипептидов коры головного мозга скота** с целью улучшения функционального исхода ишемического инсульта [496, 497].

Не рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА до исключения дисфагии назначение перорального глицина** для улучшения функционального исхода и уменьшения летальности [498].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: эффективность глицина** была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании (1992/1997) у 200 больных в острой фазе ишемического инсульта от его начала до 6 ч в дозе 1–2 г/сут в течение первых 5 суток. Продemonстрирована статистически значимая тенденция к уменьшению 30-дневной летальности (5,9 % в группе «глицин** 1 г в день» и 10 % в группе «глицин** 2,0 г в день» по сравнению с 14 % в группе «плацебо» и 14,3 % в группе «глицин** 0,5 г в день»). Также отмечались статистически значимые более благоприятные исходы по инсультной шкале Оргозо, скандинавской инсультной шкале и лучший функциональный исход по индексу Бартел ($p < 0,01$, в группе «глицин** 1 г в день» по сравнению с «плацебо») [499].

Рекомендуется назначение инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота** пациентам с ИИ среднего, пожилого и старческого (до 85 лет) возраста вне зависимости от локализации сосудистого поражения мозга с целью более полного восстановления нарушенных неврологических функций [500–503].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота** – препарат, фармакологические эффекты которого обусловлены комплексным воздействием входящих в состав препарата компонентов (антигипоксанта, антиоксиданта и энергокорректора). Фармакологические эффекты связаны с улучшением процессов дыхания в клетках, повышением активности факторов антиоксидантной защиты, активацией процессов метаболизма глюкозы и кислорода, синтеза белка внутри клеток и гамма-аминомасляной кислоты в нейронах. Лечение следует начинать в первые 10 суток с применения парентеральной формы препарата 20 мл (в 400 мл 0,9%-ного NaCl) дважды в сутки, а затем с 11-х по 35-е сутки – пероральной формы (850 мг дважды в день) [501–503].

Не рекомендуется пациентам в остром периоде ИИ средней и тяжелой степени тяжести назначение инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты** с целью снижения летальности [504].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: проведенное исследование (2005) имело методологические недостатки в виде применения в качестве плацебо не рекомендованного в остром периоде ИИ раствора 5%-ной глюкозы, что могло негативно сказаться на течении заболевания [504].

Рекомендуется пациентам с полушарным ИИ с NIHSS от 5 до 21 балла применение инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарной кислоты** с первых суток для улучшения функционального исхода [503–505].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании, включившем восемь сосудистых центров и 373 пациента с острым ишемическим инсультом добавление к базовой терапии цитофлавина в дозе 20 мл в течение 10–20 дней было ассоциировано с лучшим функциональным исходом по шкалам Ривермид и Рэнкина и значительно более выраженным регрессом объема ишемизированной ткани мозга по данным КТ к 21-му дню по сравнению с контрольной группой, получавшей базовую терапию и аскорбиновую кислоту**. Преимущество длительной терапии (20 дней по сравнению с 10 днями) выявлено только для пациентов с тяжелым инсультом (NIHSS ≥ 16 баллов при поступлении) [503]. В другом многоцентровом рандомизированном исследовании, включившем 600 пациентов с ишемическим инсультом, показано снижение летальности и лучшее восстановление когнитивных функций при добавлении к базисной терапии цитофлавина в дозе 20 мл/сут по сравнению с плацебо. Наибольший эффект достигнут при начале терапии в период 6–12 ч от возникновения симптомов [504]. Метаанализ исследований по изучению эффективности применения инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарной кислоты** при различных заболеваниях ЦНС (включивший 21 публикацию, из них 11 – при инсультах) показал, что цитофлавин при разных типах неврологической патологии устойчиво повышает вероятность наступления позитивного исхода по совокупности оценочных показателей [505].

Рекомендуется пациентам с ИИ с NIHSS > 5 баллов, не получивших тромболитическую терапию, раннее (в первые 24 ч после развития симптоматики) назначение цитиколина** для улучшения функционального исхода [506–508].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: проведено 10 двойных слепых плацебоконтролируемых РКИ по оценке эффективности цитиколина** на восстановление пациента после ишемического инсульта. Введение цитиколина** было связано со значительно более высоким показателем независимости (оценка mRS 0–2), независимо от используемого метода оценки (ОШ = 1,56; 95 % ДИ = 1,12–2,16 при случайных эффектах). Применение цитиколина** было связано со снижением показателей долгосрочной смертности и инвалидности. Кроме того, цитиколин** увеличивал темпы полного выздоровления у пациентов с умеренным или тяжелым ишемическим инсультом. Два выполненных метаанализа РКИ применения цитиколина** при ишемическом инсульте указывают на снижение эффекта от цитиколина** у пациентов, получивших реперфузионную терапию, что объяснялось основным вкладом последней в уменьшение тяжести неврологической симптоматики. Исследование ICTUS показало незначимое влияние вследствие включения пациентов с ТЛТ и возможным достижением «потолка» эффекта после ТЛТ [506–508].

Рекомендуется пациентам с ИИ с NIHSS > 5 баллов, не получивших тромболитическую терапию, раннее (в первые 24 ч после развития симптоматики) назначение холина альфосцерата** для уменьшения прогрессирования размеров инфаркта головного мозга и улучшения функционального исхода [509–511].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: применение холина альфосцерата** при ишемическом инсульте изучено в одном нерандомизированном исследовании GLIA, в котором оценивались доля пациентов без инвалидизации после перенесенного инсульта и сохранность зоны ишемической полутени. В группе, получавшей терапию 2000 мг в/в холина альфосцерата**, достоверно меньше было инвалидизированных пациентов к 90-му дню после начала инсульта ($p < 0,01$), а также по данным сравнения томограмм (МР-диффузионно-взвешенное изображение на 1-е сутки и T2-изображение через 28–30 дней) отмечалась большая сохранность зоны ишемической полутени. В качестве групп сравнения использовались

данные из исследований: для основной группы – Clark W.M. et.al (1999), для расширенного нейровизуализационного исследования – Warach S. et. al (2000) [509–511].

Рекомендуется пациентам в остром периоде ИИ с NIHSS ≥ 8 баллов применение церебролизина** для улучшения двигательной функции верхних конечностей [512–514].

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: препарат следует назначать в течение первых 72 ч от эпизода ИИ по схеме: 30 мл один раз в сутки в течение 14–21 суток (внутривенно капельно) в дополнение к методам реабилитации [512–514].

Рекомендуется пациентам в остром периоде ИИ с NIHSS > 12 баллов применение церебролизина** для улучшения функционального исхода [515].

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: препарат следует назначать в течение первых 72 ч от эпизода ИИ по схеме: 30 мл один раз в сутки в течение 14–21 суток (внутривенно капельно) в дополнение к методам реабилитации пациентам с ИИ различных возрастных групп вне зависимости от локализации сосудистого поражения мозга с неврологическим дефицитом по NIHSS > 12 баллов, с тяжелым и среднетяжелым инсультом [515]. В метаанализе Bornstein et al. (2017) были объединены результаты девяти исследований по ИИ, оценивающих эффективность препарата церебролизина** в отношении общего неврологического улучшения в раннем постинсультном периоде. Все включенные исследования были проспективными, рандомизированными, двойными слепыми, плацебоконтролируемыми по дизайну. Пациенты получали 30–50 мл церебролизина** один раз в сутки в течение 10–21 дня, лечение было начато в течение 72 ч после развития ишемического инсульта. В то время как ранние эффекты препарата наблюдались у всех пациентов независимо от тяжести инсульта, оценка исхода на 90-й день показывает, что у пациентов с более тяжелым инсультом, как правило, польза от терапии была больше. Показано, что клиническая польза церебролизина** начинает проявляться очень рано (с наиболее выраженными различиями с плацебо с 5-го по 30-й день), препарат также был более эффективен по сравнению с плацебо на 90-й день в отношении восстановления неврологических функций (NIHSS), функционального исхода/общей инвалидности (mRS) и способности к повседневной деятельности. Результаты метаанализа также указывают на увеличение пользы на 90-й день у пациентов с инсультом более легкой степени (NIHSS < 10 баллов) при продлении лечения церебролизин** с 10-го до 21-го дня и предпочтительно в сочетании с ранним началом программы реабилитации.

Не рекомендуется пациентам с ИИ средней или тяжелой степени тяжести назначение метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина в первые 6–12 ч от момента развития заболевания с целью улучшения исходов заболевания [516].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: в связи с тем, что в проведенных исследованиях не изучались твердые конечные точки, связанные с исходом инсульта, а также было недостаточное число пациентов, включенных в исследования, оснований для рекомендации применения препарата нет [516].

Рекомендуется пациентам с ИИ, которым не проводилась в/в ТЛТ, применение с первых суток этилметилгидроксипиридинасукцината** для улучшения исхода заболевания [517].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: с целью изучения эффективности и безопасности раннего применения этилметилгидроксипиридинасукцината** в остром периоде ИИ проведено мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое в параллельных группах исследование эффективности и безопасности этилметилгидроксипиридинасукцината** (раствор для в/в и в/м введения / таблетки, покрытые оболочкой) для длительной последовательной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах [517]. В ходе клинического исследования оценена эффективность и безопасность длительной последовательной терапии этилметилгидроксипиридинасукцинатом** в сравнении с плацебо у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. Применение этилметилгидроксипиридинасукцината** проводилось на фоне стандартной базисной терапии. В исследование был включен 151 пациент. Первично конечными являлись результаты оценки по шкале mRS на момент окончания курса терапии (в исследуемой и контрольной группах). Оценка изменения балла по шкале mRS на момент окончания терапии относительно исходного уровня (визит 1 – визит 5) выявила статистически значимые различия ($p = 0,04$) между группами терапии: в группе принимающих этилметилгидроксипиридинасукцинат** значение составило 1,098; в группе «плацебо» – 1,460. В качестве вторичных конечных точек были выбраны результаты тестирования по следующим шкалам на момент окончания курса терапии: NIHSS, индекс Бартел, Mini-Cog, FAB, шкала депрессии Бека и EQ-5D. Оценка изменения балла по шкале NIHSS на момент окончания терапии относительно исходного уровня (визит 1 – визит 5) выявила статистически значимые различия ($p = 0,038$) между группами терапии в субпопуляции пациентов с сахарным диабетом: в группе принимающих этилметилгидроксипиридинасукцинат** значение составило 5,364; в группе «плацебо» – 4.

3.2. Хирургическое лечение

Декомпрессивная краниотомия – единственный метод хирургического лечения злокачественного ишемического инфаркта. Принятие решения о выполнении декомпрессивной краниотомии проводится мультидисциплинарной бригадой, включающей нейрохирурга, невролога и нейрореаниматолога.

Рекомендуется проведение декомпрессивной краниотомии пациентам с ИИ и злокачественным инсультом в бассейне средней мозговой артерии при наличии показаний с целью улучшения исхода заболевания и снижения смертности [518–520].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: декомпрессивная краниотомия показана при соблюдении следующих условий:

- уровень бодрствования по ШКГ 9 баллов и более;
- поперечная дислокации более 2 мм в первые 24 ч инсульта или более 7 мм в первые 48 ч инсульта;
- молодой возраст пациента (< 60 лет);
- изолированная ишемия бассейна СМА;
- срок инсульта не более 48 ч;
- отсутствие тяжелой соматической патологии;

- отсутствие геморрагической трансформации с формированием внутримозговых гематом с масс-эффектом.

Интраоперационно проводится внутривенное введение антибиотиков широкого спектра. Допустимо выполнение декомпрессивной краниотомии, если в процессе предоперационной подготовки нарушение бодрствования углубилось до 7 баллов по ШКГ. Если на этапе предоперационной подготовки развилось нарушение бодрствования до глубокой комы, проведение операции уже бесперспективно [518, 521].

Рекомендуется пациентам с ИИ в возрасте моложе 60 лет с односторонним инфарктом бассейна средней мозговой артерии при ухудшении неврологической симптоматики в течение 48 ч, несмотря на медикаментозную терапию, выполнить декомпрессионную краниотомию со вскрытием твердой мозговой оболочки с целью снижения смертности и улучшения функционального исхода [518, 521, 522].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: объединенный анализ исследований DECIMAL, DESTINY и HAMLET показал, что, по сравнению с контрольной группой, среди пациентов, подвергнутых декомпрессионной хирургии, отмечалось лучшее функциональное восстановление с результатом МШР < 4 или < 3 баллов, а также более высокий процент выживших (NNT = 2, 4 и 2 соответственно) [518, 521, 522].

Рекомендуется проведение декомпрессивной краниотомии и вентрикулостомии пациентам с ИИ и злокачественным инфарктом мозжечка при наличии показаний с целью улучшения исхода заболевания и снижения смертности [523–526].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: изолированная вентрикулостомия показана при соблюдении следующих условий:

- развитие острой окклюзионной гидроцефалии по данным КТ;
- уровень бодрствования по ШКГ 10 баллов и выше;
- отсутствие клинических и КТ-признаков компрессии ствола головного мозга;

Декомпрессивная краниотомия задней черепной ямки в сочетании с вентрикулостомией показаны при соблюдении следующих условий:

- развитие признаков прямой компрессии ствола по данным КТ (часто в сочетании с острой окклюзионной гидроцефалии);
- уровень бодрствования по ШКГ менее 10 баллов;
- наличие клинических признаков компрессии ствола головного мозга;
- отсутствие ишемии ствола головного мозга.

Интраоперационно проводится внутривенное введение антибиотиков широкого спектра. Если на этапе предоперационной подготовки развилось нарушение бодрствования до атонической комы, проведение операции уже бесперспективно [523–526].

3.3. Эпилептические приступы остром периоде ИИ и постинсультная эпилепсия

ИИ является одним из наиболее частых причин эпилепсии у пожилых. Распространенность эпилептических приступов после ИИ имеет два пика – в течение первых суток и в период от 6 месяцев до года [527]. Ранние или острые симптоматические (спровоцированные) приступы, в том числе серии приступов (2 в сутки и более) развиваются в первые 7 сут от ИИ. Поздние (неспровоцированные) приступы развиваются спустя 7 сут и более после ИИ [528, 529].

Рекомендуется пациентам с ИИ при острых симптоматических приступах в качестве препарата первого выбора назначение диазепама** в дозе 10 мг внутривенно с целью купирования приступа [530].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при назначении диазепама** внутривенно необходимо учитывать возможность угнетения дыхания вплоть до его остановки, а также снижения АД и нарастания уровня седации, в особенности у пожилых пациентов.

Рекомендуется пациентам с ИИ при остром симптоматическом эпилептическом статусе начинать лечение с внутривенного введения диазепама** [531].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: диазепам** вводится внутривенно в дозе 0,2 – 0,5 мг/кг (при этом повторное введение возможно в течение 20 мин, а суммарная доза не должна превышать 20 мг). Терапию следует начинать: при билатеральных тонико-клонических приступах через 5 мин, при фокальных приступах не позже чем через 10 мин. При назначении диазепама** внутривенно необходимо учитывать возможность угнетения дыхания вплоть до его остановки, а также снижения АД и нарастания уровня седации, в особенности у пожилых пациентов.

Не рекомендуется пациентам с ИИ назначение противоэпилептических препаратов с целью профилактики постинсультной эпилепсии [532].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: непродолжительное (недели) назначение противоэпилептических препаратов возможно по индивидуальным показаниям, например, у больных с тяжелой сопутствующей патологией, когда велик риск ее усугубления при повторении приступа.

Рекомендуется пациентам с ИИ и установленным диагнозом постинсультной эпилепсии в качестве препарата первого ряда назначение леветирацетама** с целью предотвращения приступов [531].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: препарат целесообразно назначать в монотерапии. Необходимо учитывать возможный седативный эффект препарата, либо, наоборот, появление раздражительности и возбуждения на фоне его применения, в особенности у пожилых пациентов и у пациентов с нарушением функции почек.

Рекомендуется пациентам с ИИ и установленным диагнозом постинсультной эпилепсии в качестве препарата первого ряда назначение ламотриджина** с целью предотвращения приступов [531].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: препарат целесообразно назначать в монотерапии. Необходимо постепенное увеличение дозы препарата с учетом возможного развития аллергических реакций. Ламотриджин** назначают с осторожностью при наличии у пациента нарушений сердечного ритма.

Рекомендуется пациентам с ИИ и установленным диагнозом постинсультной эпилепсии назначение эсикарбазепина с целью предотвращения приступов [533].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: препарат целесообразно назначать в монотерапии. Необходимо учитывать возможность развития гипонатриемии.

Рекомендуется пациентам с ИИ и установленным диагнозом постинсультной эпилепсии назначение габапентина с целью предотвращения приступов [533, 534].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Рекомендуется пациентам с ИИ и установленным диагнозом постинсультной эпилепсии в качестве препарата первого ряда назначение зонисамида с целью предотвращения приступов [534].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: все вышеперечисленные препараты целесообразно назначать в монотерапии. Предпочтение следует отдавать препаратам с хорошей переносимостью и минимальным лекарственным взаимодействием. Карбамазепин** и вальпроевая кислота** эффективны, однако уступают приведенным выше препаратам вследствие лекарственного взаимодействия. Выбор препарата для лечения постинсультной эпилепсии зависит от целого ряда факторов, в том числе возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, приема иных препаратов. Показана лучшая переносимость левитирацетама** и ламотриджина** в сравнении с карбамазепином** [535, 536]. Пожилым пациентам с учетом снижения функции почек, накопления коморбидных заболеваний рекомендуется начинать терапию с более низких доз препаратов, выбирать более низкий темп титрации, по возможности использовать пролонгированные формы и монотерапию. Могут применяться любые другие противоэпилептические препараты, зарегистрированные в РФ для терапии фокальных приступов: вальпроевая кислота**, окскарбазепин**, фенобарбитал**, топирамат**, примидон, прегабалин**, фенитоин** и клоназепам** [537].

3.4. Постинсультная депрессия

Постинсультная депрессия диагностируется при наличии у пациента классической «депрессивной триады» – снижения настроения, моторной и идеаторной активности. В соответствии с МКБ-10 постинсультная депрессия должна диагностироваться как «Непсихотическое депрессивное расстройство в связи с сосудистым заболеванием головного мозга» F06.3. Для ее лечения назначаются антидепрессанты в комплексе с психосоциальной реабилитацией и психотерапией. В качестве препаратов первой линии, как правило, назначаются СИОЗС. Целесообразно начать терапию антидепрессантами с минимальных доз, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, постепенно увеличивая дозу до терапевтической под контролем выраженности побочных эффектов. Длительность лечения обычно составляет не менее 6 мес.

Рекомендуется консультация врача-психиатра пациентам, перенесшим ИИ, с признаками аффективных расстройств для диагностики постинсультной депрессии [538, 539].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется назначение пациентам с постинсультной депрессией флуоксетина** в качестве препарата выбора с целью этиотропной терапии [540, 541].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

***Комментарий:** рекомендуемая дозировка флуоксетина** для терапии постинсультной депрессии составляет 20 мг, с возможным постепенным увеличением дозировки до 60 мг в сутки. К побочным эффектам флуоксетина** можно отнести: сексуальную дисфункцию, бессонницу, седацию, головную боль, тремор, головокружения, гипергидроз, нарушение секреции антидиуретического гормона [542].*

Рекомендуется назначение сертралина** в качестве препарата выбора пациентам с постинсультной депрессией с целью этиотропной терапии [540, 543–545].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

***Комментарий:** согласно РКИ наибольшие эффективность и переносимость, наименьшая частота случаев досрочного прекращения лечения наблюдались при использовании сертралина. Терапевтический диапазон сертралина** достаточно широк и составляет от минимальной ежедневной разовой дозы 50 мг до максимальной ежедневной разовой дозы 200 мг. Подбор дозы ЛС определяется тяжестью постинсультной депрессии. Преимущество сертралина** по сравнению с другими препаратами группы СИОЗ связано с одновременным влиянием как на компоненты депрессивного состояния, так и на тревожное расстройство. К побочным эффектам относятся такие явления, как: сексуальная дисфункция, бессонница, седация, головная боль, тремор, головокружения, гипергидроз, редко гипонатриемия (в основном у пожилых пациентов и обычно обратимая при прекращении приема сертралина), нарушение секреции антидиуретического гормона [542].*

Рекомендуется назначение пароксетина** в качестве препарата выбора пациентам с постинсультной депрессией с целью этиотропной терапии [545, 546, 547].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: лечение постинсультной депрессии пароксетином** в терапевтических дозировках (20–50 мг) эффективно при постинсультной депрессии, в том числе на дистанции 6–12 недель. К побочным эффектам пароксетина** относятся: сексуальная дисфункция, бессонница, седация, головная боль, тремор, головокружения, гипергидроз, повышение массы тела, нарушение секреции антидиуретического гормона [542]. Вследствие риска повышения массы тела назначение пароксетина** следует проводить с осторожностью пациентам с избыточной массой тела.

Рекомендуется применение эсциталопрама в качестве препарата выбора с целью этиотропной терапии у пациентов с постинсультной депрессией [547, 548].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: согласно РКИ эсциталопрам продемонстрировал хорошую терапевтическую эффективность и переносимость, наименьшую частоту случаев досрочного прекращения лечения, фармакологические эффекты ЛС наблюдались в диапазоне доз 5–20 мг/сут. При длительной терапии эсциталопрамом (10–20 мг/сут в течение 12 месяцев) показано улучшение когнитивных функций, особенно вербальной и зрительной памяти у пациентов, перенесших ИИ [549]. К побочным эффектам относятся такие явления, как: сексуальная дисфункция, бессонница, седация, головная боль, тремор, головокружения, гипергидроз, редко гипонатриемия (в основном у пожилых пациентов и обычно обратимая при прекращении приема эсциталопрама), нарушение секреции антидиуретического гормона [542].

Рекомендуется использование дулоксетина в качестве препарата выбора с целью этиотропной терапии у пациентов с постинсультной депрессией [546, 550].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: дулоксетин относится к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН, входящие в группу «Прочие антидепрессанты», согласно АТХ-классификации), т.е. селективно блокирует обратный захват, в том числе норадреналина, одновременно с серотином. Терапевтический диапазон дулоксетина составляет от 60 до 120 мг/сут в зависимости от тяжести проявления депрессивного состояния. Применение дулоксетина эффективно в отношении постинсультной депрессии, однако его профиль переносимости оказался хуже, чем у препаратов группы СИОЗС. К побочным эффектам дулоксетина относятся: тошнота, диарея, снижение аппетита, сухость во рту, запор (дозозависимый эффект, нарушения сна, седация, головокружение, сексуальная дисфункция, потливость, повышение артериального давления, задержка мочи) [542].

Рекомендуется назначение циталопрама в качестве препарата выбора с целью этиотропной терапии у пациентов с постинсультной депрессией [551].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: назначение циталопрама начинается с дозировок в 20 мг/сут с возможным постепенным увеличением дозы до 40 мг/сут в зависимости от тяжести депрессии. К побочным

эффектам циталопрама относятся: сексуальная дисфункция, бессонница, седация, головная боль, тремор, головокружение, гипергидроз, нарушение секреции антидиуретического гормона [542].

Не рекомендуется применение трициклических антидепрессантов в качестве препаратов первой линии пациентам с постинсультной депрессией в связи с высоким риском развития побочных эффектов, а также с учетом наличия альтернативных терапевтических тактик [552, 553].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: побочные реакции, связанные с такими антихолинергическими и антиадренергической эффектами трициклических антидепрессантов, как глаукома, спутанность сознания, задержка мочи, гипотония, головокружение, не позволяют использовать ТЦА в качестве препаратов первой линии, несмотря на хороший терапевтический эффект в отношении постинсультной депрессии по сравнению с СИОЗС или СИОЗС + психотерапия. Назначение ТЦА при неэффективности СИОЗС должно решаться с учетом оценки «индивидуальный риск/польза» у пациента.

3.5. Постинсультная тревога

Диагноз тревожного расстройства у пациентов, перенесших инсульт, в соответствии с МКБ-10 должен определяться как «Органическое тревожное расстройство в связи с сосудистым заболеванием головного мозга» F06.41. Частота развития тревожного расстройства у пациентов, перенесших ИИ, может достигать 22 % случаев, при этом существенно ухудшается функциональный исход заболевания [554]. В большинстве случаев постинсультная тревога ассоциирована с депрессией, поэтому лечение тревожных расстройств осуществляется антидепрессантами.

Рекомендуется консультация врача-психиатра с целью ранней клинической диагностики тревожного расстройства у пациентов, перенесших ИИ [555–557].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется пациентам с установленным постинсультным тревожным расстройством назначение антидепрессантов из группы СИОЗС в качестве препаратов выбора целью уменьшения симптомов тревожного расстройства [558–560].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: терапия антидепрессантами из группы СИОЗС целесообразна у данной группы пациентов ввиду высокой коморбидности тревоги и депрессии.

Рекомендуется пациентам с постинсультным тревожным расстройством в начале терапии временное добавление производных бензодиазепинов с целью облегчения симптомов заболевания и применения более низких начальных доз СИОЗС [561, 562].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: производные бензодиазепинов назначаются в минимальных дозировках длительно – не более 14 дней. Не рекомендуется длительное применение производных бензодиазепинов, так как это может привести к избыточной седации, атаксии, имеется риск развития зависимости [542].

Рекомендуется пациентам с постинсультной тревогой назначение бупирона с целью купирования симптомов тревожного расстройства [563].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: рекомендуемая начальная суточная доза составляет 15 мг, дозировку можно повышать по 5 мг в сутки каждые 2–3 дня при отсутствии противотревожного эффекта. Максимальная однократная дозировка составляет 30 мг; максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг. К побочным эффектам бупирона относятся: головная боль, раздражительность, седация, возбуждение, тошнота, беспокойство [542].

Рекомендуется пациентам с постинсультным тревожным расстройством при наличии сопутствующего болевого синдрома назначение прегабалина** с целью одновременного влияния на симптомы тревоги и боль [564].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: механизм действия препарата заключается в связывании с альфа-2-дельта-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов, что блокирует передачу болевых импульсов, связывает пресинаптические N и P/Q кальциевые каналы, уменьшая их чрезмерную активность, таким образом снижая нейромедиаторную трансмиссию, что приводит к снижению проявления тревожной симптоматики. Режим дозирования: начальная доза – 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3 – 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. Длительное применение препарата безопасно для пациента. К побочным эффектам прегабалина** относятся такие явления, как: седация, головокружение, тремор, дизартрия, парестезии, нарушение памяти, нарушение координации, нарушение внимания, спутанность сознания, эйфория, раздражительность, сухость во рту, запор, увеличение веса, повышенный аппетит, метеоризм, помутнение зрения, диплопия, периферические отеки, снижение либидо, эректильная дисфункция [542].

3.6. Обезболивание

Рекомендуется пациентам с ИИ выполнение ВСТЭ в каротидном бассейне в условиях общей анестезии либо седации с целью улучшения исходов [565, 566].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Крупный метаанализ от группы HERMES Collaboration включал индивидуальные данные семи рандомизированных исследований (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT-PRIME, REVASCAT, PISTE и THRACE) о 797 пациентах, подвергшихся ВСТЭ, из них 236 – под общей анестезией. По данным метаанализа, даже после корректировки по основным прогностическим показателям, худшие исходы после ВСТЭ были связаны с общей анестезией. При этом вмешательства под общей анестезией не продемонстрировали большей безопасности или меньшей частоты осложнений, чем при вмешательствах без общей анестезии. Среди преимуществ ВСТЭ без общей анестезии указываются возможность оценки неврологического статуса во время вмешательства, упрощение требований к проведению интенсивной терапии и снижение стоимости манипуляции. Серьезными недостатками данного метаанализа является отсутствие рандомизации по виду анестезии и формализованного протокола анестезии во включенных в него исследованиях, неизвестной доли вмешательств под общей анестезией по показаниям и по выбору специалиста [565]. В другом систематическом обзоре и метаанализе (SIESTA, ANSTROKE и GOLIATH) с включением 368 пациентов (183 под общей анестезией) выполнение ВСТЭ под общей анестезией в сравнении с седацией было связано с достоверно меньшей инвалидизацией через три месяца после вмешательства. Авторы предлагают считать полученные ими результаты предварительными, так как в метаанализе использовались одноцентровые рандомизированные исследования, а инвалидизация была первичным исходом только в одном из них. Важным представляется тот факт, что по результатам метаанализа при выполнении ВСТЭ под общей анестезией в сравнении с седацией наблюдалась более высокая частота эффективной реперфузии (mTICI 2b-3) – 72,7 и 63,3 % соответственно, вероятно, за счет отсутствия движений пациента в ходе вмешательства [566].

3.7. Диетотерапия

Средиземноморская диета и DASH-диета

Средиземноморская диета	DASH-диета
Высокое соотношение мононенасыщенных/насыщенных жиров (использование оливкового масла в качестве основного ингредиента для приготовления пищи и/или потребление других традиционных продуктов с высоким содержанием мононенасыщенных жиров, таких как древесные орехи)	Ограниченное потребление насыщенных жиров и холестерина и повышенное потребление орехов
Высокое потребление растительной пищи, включая фрукты, овощи и бобовые	Акцент на потребление фруктов, овощей и бобовых
Высокое потребление цельного зерна и злаков	Акцент на цельных зернах
Увеличение потребления рыбы	—
Низкое потребление мяса и мясопродуктов Не поощряет красное и обработанное мясо	Ограничивает красное и обработанное мясо
Потребление красного вина от низкого до умеренного	—
Умеренное потребление молока и молочных продуктов	Акцент на обезжиренных/нежирных молочных продуктах
Не рекомендуется употреблять газированные напитки, выпечку, сладости, коммерческие хлебобулочные изделия и растительные жиры	Ограничивает сладости, добавленный сахар, соль и подслащенные сахаром напитки

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ

Цель реабилитации должна быть специализирована, количественно измеряема, достижима и учитывать индивидуальные требования пациента. Реабилитационные мероприятия должны включать по показаниям кинезотерапию, эрготерапию, логопедию, контроль дисфагии, нутритивную поддержку, занятия по коррекции когнитивных функций, управление эмоциональным статусом, в том числе консультирование пациентов, семей и опекунов, физические методы, фармакологическое лечение. Медицинская реабилитация пациентам с ИИ проводится с интенсивностью, соизмеримой с ожидаемой пользой и переносимостью нагрузок [567, 568].

Рекомендуется пациентам с ИИ начинать мероприятия медицинской реабилитации не позднее 48 ч от момента поступления в стационар с целью предупреждения осложнений и улучшения функционального исхода и снижения летальности [567–572].

***Комментарий:** ранняя мобилизация – процесс улучшения функциональной активности пациента, в частности способности к поворотам в постели, возможности садиться, вставать, делать шаги в как можно более ранние сроки. Минимальная, но самостоятельная мышечная активность предупреждает развитие атрофии мышц как раннего признака иммобилизационного синдрома. Реабилитационные действия по мобилизации делятся в зависимости от степени участия пациента на активные (для способных к кооперации с членами МДРК) и пассивные (для пациентов с низким количественным и/или измененным качественным уровнем сознания). К пассивным процедурам относятся движения во всех суставах, соответствующих их физиологическому объему, которые проводятся специалистом ЛФК.*

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Рекомендуется пациентам с ИИ проводить мероприятия по медицинской реабилитации силами мультидисциплинарной реабилитационной команды специалистов (МДРК) с координацией работы и участием пациента, членов его семьи, лиц, осуществляющих уход за пациентом, с целью повышения независимости в повседневной жизни и снижения летальности [567, 573, 574].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

***Комментарий:** ведущим координатором работы бригады на современном этапе является врач физической и реабилитационной медицины, в задачу которого входит формирование индивидуальной реабилитационной программы, целей и задач медицинской реабилитации и моделей работы членов МДРК. Многочисленные исследования и систематические обзоры (78 публикаций европейских авторов за 10-летний период; обзор баз данных с 2001–2015 гг. (MBASE, CINAHL, PubMed, ProQuest, PsycINFO, AMED и Scopus) доказали, что применение мультидисциплинарной модели по сравнению с линейной моделью реабилитации обеспечивает значимое улучшение состояния пациентов с ИИ в острейшем периоде, оцениваемое по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) в конце курса реабилитации.*

Рекомендуется пациентам с ИИ силами мультидисциплинарной реабилитационной команды осуществлять совместный контроль за развитием осложнений с целью улучшения функционального исхода и снижения летальности [575–578].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: под осложнениями понимаются аспирация, нутритивный дефицит, трофические нарушения, нарушение мочеиспускания, иммобилизационный синдром, болевой синдром центрального и периферического генеза, нарушения мышечного тонуса, контрактуры и другие клинические состояния, развивающиеся у пациента в процессе лечения.

Рекомендуется пациентам с ИИ и речевыми расстройствами интенсивные занятия с логопедом с целью улучшения функционального исхода и профилактики когнитивных нарушений [567, 579, 580].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Рекомендуется пациентам с ИИ проведение регулярных тренировок по улучшению персональных навыков повседневной активности с целью повышения независимости и качества жизни [581].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

Рекомендуется пациентам с ИИ раннее начало мобилизации и физической тренировки после оценки индивидуальной переносимости нагрузок с целью снижения летальности и улучшения функционального исхода [582–584].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: низкая физическая активность после инсульта широко распространена. Рекомендации по физической активности и физическим упражнениям должны быть включены в ведение пациентов, перенесших инсульт. Использование физических упражнений (аэробных, силовых) улучшает функциональные возможности, способность выполнять повседневную деятельность и качество жизни, а также снижает риск последующих сердечно-сосудистых событий. Цели физической активности и программа занятий индивидуальны для каждого из пациентов; важно предусматривать соблюдение режима лечения в долгосрочной перспективе.

Особое внимание рекомендуется уделять аэробной активности от низкой до средней интенсивности, активности для укрепления мышц, снижению малоподвижного поведения и управлению рисками для вторичной профилактики инсульта [585].

Не рекомендуется пациенту с ИИ начинать мобилизацию ранее 24 ч от начала инсульта с целью снижения вероятности неблагоприятного исхода через три месяца [567, 582, 583].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: в Кокрейновском обзоре с анализом 19 баз данных пациентов с инсультом (до августа 2017 г.) представлены результаты 9 РКИ с 2958 участниками. Ранняя (до 24 ч от начала инсульта) мобилизация не увеличивала количество людей, которые выжили или хорошо восстановились после инсульта. При этом отмечалось сокращение продолжительности пребывания в стационаре на

один день (доказательства низкой степени достоверности). При ранней мобилизации наблюдалось несколько большее количество смертей и участников с плохим исходом по сравнению с отсроченной мобилизацией. Авторы обзора опасаются, что реабилитация, начавшаяся в течение 24 ч, может нести повышенный риск неблагоприятного исхода у некоторых пациентов с инсультом. Учитывая неопределенность этих оценок воздействия ранней и отсроченной реабилитации, для решения этого вопроса необходимы более подробные исследования.

Рекомендуется пациенту с ИИ начинать активную и/или пассивную (на поворотном столе) вертикализацию со вторых суток после оценки индивидуальной переносимости нагрузок с целью снижения летальности и улучшения функционального исхода [582, 583, 586].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: этот раздел мобилизации занимает особое место в ранней реабилитации, так как существенно уменьшает отрицательные эффекты постельного режима и готовит пациента к скорейшему переводу из ОРИТ в другое отделение. Вертикализация представляет собой увеличение угла подъема головного конца с последующим опусканием ножного конца. Увеличение гравитационного градиента происходит в среднем через 15 мин при отсутствии симптомов, ограничивающих или останавливающих дальнейшее проведение мобилизации. При достижении угла подъема 90° возможен переход на уровень пассивного пересаживания в кресло. Положение сидя помогает поддерживать центральную и периферическую перфузию, приемлемый уровень сатурации крови, предотвращать развитие пневмонии, улучшает мышечный метаболизм, препятствует венозному застою и тромбозу глубоких вен голени [587, 588].

Рекомендуется пациентам в остром периоде ИИ изменять положение конечностей и туловища в постели не реже, чем каждые 2 ч, для улучшения переносимости нагрузок, профилактики осложнений и снижения летальности [582, 589].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: позиционирование может проводиться с первых суток пребывания пациента в ОРИТ с перерывами на сон. Позиционирование используется для гравитационной стимуляции перераспределением жидкости при подъеме головного конца. Головной конец должен быть приподнят на высоту не менее 30°. Последовательное изменение положения тела пациента осуществляется на трех секционной кровати с формированием позы в соответствии со статусом вертикализации (поднятый головной конец, опущенный ножной конец) с первых суток постоянно. В ходе процедур производится непрерывный мультимодальный мониторинг с целью раннего выявления симптомов, ограничивающих или останавливающих дальнейшее проведение мобилизации.

Рекомендуется обучение пациентов с ИИ и членов семей правильному обращению с паретичной рукой с целью профилактики дополнительного повреждения плечевого сустава и улучшения функционального исхода [590–592].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: распространенность развития постинсультного болевого синдрома в области плеча, по данным разных авторов, составляет от 16 до 80 % [582, 593, 594]. В формировании болевого синдрома играют роль локальное повреждение околоуставных тканей (поддельтовидный

тендовагинит, ротационные надрывы манжеты плеча, тендовагинит двуглавой мышцы), повреждение плечевого сплетения, подвывих (сублюксация) плечевого сустава и спастичность мышц при постинсультном гемипарезе. Правильное позиционирование паретичной конечности снижает вероятность развития данного осложнения.

Рекомендуется пациентам с ИИ и подвывихом плечевого сустава позиционирование конечности с помощью специальных приспособлений и сплинтов с целью восстановления моторной функции конечностей и улучшения функционального исхода.

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4) [595]

Рекомендуется пациентам с ИИ использовать функциональную электростимуляцию мышц с целью восстановления моторной функции конечностей и улучшения функционального исхода [596–598].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

***Комментарий:** данные метаанализов (2010–2016 гг.) свидетельствуют о пользе использования функциональной электростимуляции мышц для улучшения скорости ходьбы на расстоянии более 10 м, функциональной способности к нагрузке, увеличения времени мобильности пациента.*

Рекомендуется пациентам с ИИ и парезом верхней конечности применение аппаратной (электромеханической и роботизированной) реабилитации с целью улучшения функции руки [599–601].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

***Комментарий:** эффективность аппаратной (электромеханической и роботизированной) реабилитации для тренировок крупных движений руки показана в систематическом обзоре, включившем 45 РКИ с участием в общей сложности 1619 пациентов [599, 602]. При этом наблюдается значимое улучшение движений проксимального отдела руки, увеличение мышечной силы и снижение болевого синдрома. В другом систематическом обзоре показано, что роботизированные устройства повышают эффективность реабилитации только при их применении в качестве адъювантного метода (в дополнение к базовым методам реабилитации) [603].*

Рекомендуется пациентам с ИИ и парезом конечностей применение специализированных укладок для профилактики спастичности и развития суставных контрактур [604–606].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациенту с ИИ и ранней спастичностью применение ботулинотерапии для профилактики развития контрактур, уменьшения болевого синдрома, восстановления моторной функции конечностей и улучшения функционального исхода [607–610].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: согласно результатам метаанализов [611–613], включение в комплексную реабилитацию ботулинотерапии снижает спастичность при центральном парезе верхней и нижней конечности, болевой синдром, мышечные спазмы, увеличивает скорость ходьбы. Период действия ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекс**, составляющий 12–24 недели, следует использовать как «терапевтическое окно» для реализации интенсивных методов физической реабилитации на фоне снижения мышечного гипертонуса. Вместе с тем в настоящее время не определены эффективность и безопасность применения больших доз ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекс** при выраженной спастичности, оптимальные дозы и точки введения препарата в различные мышцы-мишени, а также оптимальные сроки проведения ботулинотерапии. Ботулинотерапия назначается пациентам с фокальной/мультифокальной спастичностью по определенным показаниям: степень спастичности по модифицированной шкале Эшворта (Ashworth, 1964) ≥ 2 баллов, при этом ботулинотерапия неэффективна при фиксированных контрактурах в суставах, так как объем движения в суставе не увеличивается. Во время проведения ботулинотерапии необходимо проводить клинический мониторинг для исключения локальных и системных побочных эффектов ботулинотерапии. Эффективность применения ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекс** при постинсультной спастичности верхней конечности (≥ 2 баллов по модифицированной шкале Эшворта) показана в клинических исследованиях высокого класса доказательности с участием более 1500 пациентов ИИ [614, 615].

Рекомендуется пациентам с ИИ, получившим ботулинотерапию при ранней спастичности, проведение активной физической реабилитации с целью улучшения моторной функции [616, 617].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациентам с ИИ в качестве дополнения к комплексной терапии постинсультной спастичности применение электромагнитной стимуляции мышц (ЭМС) или вибрационного массажа спастичных мышц конечностей с целью временного уменьшения мышечного гипертонуса и улучшения моторной функции [618, 619].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется пациентам с ИИ и нейропатическим болевым синдромом использовать междисциплинарный подход с целью улучшения функционального исхода [620].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: время возникновения центральной нейропатической боли (CPSP – Central Neuropathic Pain Syndromes) варьируется от начала заболевания до нескольких месяцев или лет. Локализация инсульта более важна для риска CPSP, чем этиология. Высокий риск формирования CPSP при расположении очага в области таламуса (кроме инфарктов в области среднего и центромедианного ядер), при поражении задних вентральных ядер – 25 %, при синдроме Валленберга – Захарченко – 25 %. Некоторые исследования показали, что CPSP более вероятен у молодых пациентов, а также при правополушарной локализации очага поражения.

Рекомендуется пациентам с ИИ применение нейроразвивающей Бобат-терапии с целью улучшения функционального исхода (активной вертикализации, баланса, функции ходьбы) [621–623].

**Уровень убедительности рекомендации С
(уровень достоверности доказательств – 2)**

Рекомендуется пациентам с ИИ терапия занятостью и проведение тренировок по увеличению повседневной активности с целью восстановления персональных навыков, повышения уровня независимости и качества жизни [624].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 1)**

Рекомендуется пациентам с ИИ и парезом нижних конечностей с нарушением баланса и опорной функции тренировка ходьбы с разгрузкой массы тела, использованием роботизированных и механических устройств с целью восстановления мобильности и функции ходьбы [625].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 1)**

***Комментарий:** основные мероприятия восстановления утраченной способности ходьбы у данной группы пациентов – это максимально возможное количество повторений движений ходьбы. Это осуществляется при включении в реабилитационные программы роботизированного оборудования. При использовании роботизированной поддержки ходьбы различают два терапевтических принципа: подход на основе конечного эффектора (с фиксацией ног пациента неподвижно внизу на дорожке и свободной имитацией движений в коленном и тазобедренном суставах) и по принципу экзоскелета (с дополнительной фиксацией и роботизированным контролем движений в коленном и тазобедренном суставах). Оба терапевтических подхода используют системы частичной разгрузки веса пациента и систему обратной связи. До настоящего времени не получено убедительных доказательств преимущества одного подхода перед другим, дискуссия продолжается. Получены убедительные доказательства преимуществ роботизированного подхода реабилитации перед конвенциональным тренингом (ходьба по земле, подготовительные упражнения сидя, полное отсутствие ассистент-механического тренинга ходьбы).*

Рекомендуется пациентам с ИИ и нарушением когнитивных функций когнитивная реабилитация с целью улучшения функционального исхода и независимости [626, 627].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 3)**

***Комментарий:** систематический обзор данных 181 исследования (2000–2011 гг.) свидетельствует об эффективности использования лечебных (например, компьютеризированная тренировка рабочей памяти) и компенсаторных вмешательств для улучшения исполнительных функций и функциональных способностей [628].*

Рекомендуется рассмотреть возможность использования стратегий обучения компенсаторным когнитивным навыкам для улучшения внимания, памяти и управляющих функций, а также внутренних (например, стратегии кодирования и извлечения, обучение

самоэффективности) и внешних (вспомогательные технологии, компьютеры, устройства под-сказки, блокноты) компенсаторных стратегий для улучшения функций памяти после инсульта [629, 630].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациентам с ИИ и синдромом игнорирования проведение комплексной реабилитации с целью улучшения функционального исхода и повышения независимости [631].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется пациентам с ИИ, имеющим ограничения самостоятельного перемещения, общения, самообслуживания, при наличии перспективы восстановления многоуровневая реабилитация [632, 633].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациентам с ИИ и нарушением функции мочеиспускания проводить регулярную оценку и учет остаточного объема мочи при помощи УЗИ с целью определения показаний и режима прерывистой катетеризации [634–367].

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: неполное опорожнение мочевого пузыря является серьезным фактором риска развития инфекций мочевыводящих путей (ИМВП), повышения внутрипузырного давления в фазу наполнения и недержания мочи. В норме объем остаточной мочи не должен превышать 50 мл [638]. Оценку объема остаточной мочи методом УЗИ проводят в два этапа: с полным мочевым пузырем (пациенту предварительно необходимо выпить 1 л жидкости за 1,5–2 ч до исследования) и после акта мочеиспускания. Метод периодической катетеризации следует рассматривать как метод симптоматического лечения нарушения функции опорожнения мочевого пузыря. Рекомендуемая частота катетеризаций – 4–6 раз в сутки, осуществляется по позыву на мочеиспускания или его эквиваленту. При учащении позыва на мочеиспускание проводится терапия, направленная на снижение гиперсенсорности и гиперактивности детрузора, регулируется режим потребления жидкости. При отсутствии позыва на мочеиспускания катетеризация проводится каждые 4 ч. Такой режим катетеризации предотвращает перерастягивание мочевого пузыря (в норме объем мочевого пузыря при катетеризации не должен превышать 400–500 мл) и снижает риск развития ИМВП [634].

Рекомендуется пациентам с ИИ и гемипарезом проведение зеркальной терапии с целью восстановления моторных функций конечностей и улучшения функционального исхода [639].

Уровень убедительности рекомендации В
(уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: зеркальная терапия (ЗТ) продемонстрировала эффективность в отношении восстановления движений руки после инсульта в исследованиях с участием в общей сложности более 500

пациентов. В ряде исследований показано влияние ЗТ на улучшение базовых навыков самообслуживания. ЗТ является одним из базовых методов двигательной реабилитации пациентов с пlegией кисти, в первую очередь в связи с невозможностью проведения у данной категории больных большинства других видов реабилитационных вмешательств [640].

Рекомендуется пациентам с ИИ и парезом конечностей применение технологий виртуальной реальности с целью улучшения повседневной двигательной активности [641, 642].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: эффективность технологии виртуальной реальности в качестве дополнительного метода показана в РКИ с участием более 500 пациентов. Для достижения терапевтического эффекта необходимо не менее 15 часов тренировок. Исследования не выявили увеличение силы в пальцах кисти при сжатии предметов во время тренировок в виртуальной реальности, но было показано увеличение бытовой активности в целом.

Рекомендуется пациентам с ИИ и высоким риском падений проведение мероприятий для тренировки баланса (упражнения «сидеть – стоять», включая БОС, занятия на стабилоплатформе, обучение с использованием виртуальной реальности) с целью улучшения ходьбы, снижения риска падений и повышение уровня независимости [643, 644].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: для улучшения равновесия менее эффективна изолированная статическая тренировка равновесия (занятия на стабилоплатформе без изменения угла наклона и движения платформы) по сравнению с динамической тренировкой равновесия во время ходьбы. Также эффективна динамическая тренировка равновесия в контексте повседневной жизни, например, перенос предметов в быту во время движения.

Рекомендуется пациентам с ИИ и парезом верхней конечности терапия ограничением движения с целью восстановления моторной функции руки [645].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: выбор пациентов с наличием произвольного разгибания запястья и пальцев следует рассматривать как ключевой фактор, определяющий потенциал для преодоления феномена «привычки неиспользования» паретичной руки. При режиме дозирования терапии ограничением движения от 60 до 72 ч в течение двух недель получены лучшие результаты восстановления функции паретичной руки (манипуляции с предметами) [646]. В позднем восстановительном периоде заболевания длительность ограничения движений интактной руки должна составлять 90 % времени бодрствования пациента с продолжительностью интенсивных тренировок 6 ч в день на протяжении 10 рабочих дней в течение двух недель.

Рекомендуется пациентам с ИИ и нарушением мелкой моторики (кроме пlegии) использовать роботизированные комплексы для восстановления функции кисти и пальцев в любом реабилитационном периоде в дополнение к базовым методам физической реабилитации [647].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: роботизированные комплексы для восстановления функции кисти и пальцев получили широкое распространение и внедрение в практику сравнительно недавно, в связи с чем отмечается недостаток клинических исследований для подтверждения их эффективности.

Метаанализ (2008–2015 гг.) 34 РКИ (1160 пациентов) сравнивал результаты электромеханической и роботизированной тренировки руки с другими реабилитационными вмешательствами или отсутствием лечения. Авторы пришли к выводу, что использование электромеханических и роботизированных комплексов для реабилитации пациентов с нарушением функции руки и кисти может улучшить повседневную деятельность, функцию рук и кистей, а также силу рук и мышц. Однако качество доказательств в анализируемых исследованиях было низким; между испытаниями наблюдались различия в интенсивности, продолжительности, количестве тренировок и виде лечения [648].

Рекомендуется пациентам с ИИ в комплексной медицинской реабилитации использование медицинской беговой дорожки, велотренажеров (в том числе с использованием технологий сопротивления движению, голосовых побуждающих команд, биологической обратной связи, функциональной электростимуляции, контроля показателей дыхательной и сердечно-сосудистой системы), роботизированных устройств с целью повышения переносимости нагрузок и улучшения функционального исхода [649].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: метаанализ (2003–2017 гг.) 56 исследований (3105 пациентов) показал, что использование беговой дорожки значительно увеличило скорость ходьбы и выносливость при ходьбе. Использование беговой дорожки с поддержкой веса тела при ходьбе у пациентов, перенесших инсульт, не привело к увеличению скорости ходьбы и выносливости при ходьбе. Для улучшения мобильности пациентов необходимо формировать и разделять базовые цели: восстановление способности ходьбы при ее невозможности, улучшение функции ходьбы при ее ограничении, увеличение скорости, дистанции ходьбы, восстановление равновесия. Скорость и длительность ходьбы (дистанция) – основные клинические критерии оценки эффективности реабилитации ходьбы после инсульта. Скорость ходьбы стала методом стратификации лиц с неврологическими нарушениями и критерием оценки результатов в клинических испытаниях.

Рекомендуется пациентам с ИИ своевременные подбор и использование технических средств реабилитации с целью улучшения независимости [650].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется пациентам с ИИ и двигательными нарушениями проведение ЛФК, в том числе целенаправленные тренировки и тренировки с большим количеством повторов движения в любом реабилитационном периоде с целью улучшения функционального исхода.

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 3) [594]

Комментарий: несмотря на недостаточную доказательную базу и неоднородность дизайнов проведенных исследований, ЛФК является общепризнанным стандартом двигательной реабилитации пациентов после инсульта [594].

Пациентам с ИИ и сохранной возможностью выполнения произвольного движения показаны силовые тренировки с целью увеличения тренируемой группы мышц, восстановления функции конечности и улучшения функционального исхода.

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1) [594]

Комментарий: силовые тренировки являются адъювантным методом, они должны быть компонентом комплексной реабилитации, так как влияют на мышечную силу, но не двигательное обучение или переобучение. При силовых тренировках важны правильный выбор тренируемых групп мышц и настороженность в отношении развития или увеличения спастичности. Основное воздействие должно осуществляться на мышцы-антагонисты спастичным мышцам.

Рекомендуется пациентам с ИИ включение в индивидуальный план реабилитации аэробных низкоинтенсивных циклических упражнений для увеличения толерантности к нагрузкам, улучшения состояния сердечно-сосудистой системы и снижения риска повторного инсульта [651, 652].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в исследовании выживших после инсульта, которым была оказана медицинская помощь, в отношении факторов риска отсутствие физической активности было самым сильным независимым предиктором повторного инсульта. Эти данные показывают, что отсутствие физической активности является критическим фактором риска, который необходимо устранить. Рекомендации Американской ассоциации по инсульту предлагают от 20 до 60 мин аэробных упражнений от 3 до 5 дней в неделю.

Рекомендуется пациентам с ИИ при формирующихся контрактурах локтевого и лучезапястного суставов умеренной и легкой степени выраженности этапное использование ортезов или статических регулируемых туторов (фиксирующих устройств) [653].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется использование адаптивного (сплинты) и вспомогательного оборудования для повышения безопасности и повышения активности в повседневной жизни пациентов, если другие методы недоступны или не могут быть освоены пациентом [654].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациентам с ИИ при генерализованной или мультифокальной спастичностью использование пероральных миорелаксантов центрального действия (tizанидина**, баклофена**, толперизона) в составе комплексной антиспастической терапии

улучшения двигательной функции, предупреждения формирования контрактур и повышения эффективности реабилитации [655–659].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: для лучшего терапевтического эффекта пациентам с центральным параличом/парезом верхней и/или нижней конечности при наличии показаний необходимо обеспечить комплексную программу коррекции постинсультной спастичности, включающей несколько технологий (кинезотерапию, массаж, ортезирование, физиотерапевтические методики, медикаментозную терапию). Выбор медикаментозных препаратов зависит от тяжести, анатомического распространения спастичности (мультифокальная, генерализованная, региональная), наличия сопутствующих заболеваний. При негрубой спастичности применение пероральных миорелаксантов, как правило, приводит к положительному терапевтическому эффекту. Миорелаксанты центрального действия обычно не комбинируют. Лечение миорелаксантами начинают с минимальной дозы, затем ее медленно повышают для достижения эффекта. Однако при длительном применении препаратов их эффективность снижается, при этом повышение дозировок миорелаксантов приводит к усилению системного эффекта препаратов и к увеличению частоты побочных эффектов. При грубой фокальной/региональной спастичности применение пероральных миорелаксантов малоэффективно, поэтому приоритет отдается другим терапевтическим стратегиям.

Рекомендуется пациентам с ИИ и генерализованной или региональной спастичностью при неэффективности консервативного лечения грубого спастического синдрома применение интратекальной баклофеновой терапии с целью уменьшения спастичности [660, 661].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: интратекальная терапия баклофеном** с использованием имплантируемых помп является высокоэффективным методом коррекции грубого спастического синдрома, с возможностью регуляции терапевтического эффекта. Снижение мышечного тонуса ≥ 1 балл по модифицированной шкале Эшворта свидетельствует о положительном терапевтическом эффекте. Однако высокая стоимость лечения, а также вероятность развития тяжелых осложнений вследствие нарушения инфузии препарата накладывают определенные ограничения на клиническое использование этого метода.

Тренировки по улучшению инструментальных навыков повседневной активности рекомендованы в зависимости от индивидуальных потребностей и с учётом функционального дефицита.

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2b)

Комментарий: рекомендации относительно подходов к диагностике и коррекции навыков повседневной активности базируются на концептуальном подходе, одобренном Всемирной организацией здравоохранения. Рекомендуемая общая продолжительность ЛФК составляет 900–1200 мин в течение 4–6 недель после острого периода. Далее интенсивность ЛФК должна определяться общим состоянием пациента, характером двигательного дефицита и целями реабилитации.

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2b)

Комментарий: указанная интенсивность ЛФК, проводимой в первые недели после инсульта, способствует лучшему функциональному восстановлению по шкале Бартел к 6-му месяцу после события.

Рекомендуется пациентам с ИИ и синдромом постинсультной боли в области плеча разрабатывать индивидуальную комплексную программу восстановительного лечения с учетом патогенетических факторов и тяжести болевого синдрома, включающую фармакотерапию и коррекцию костно-суставной и мышечной системы плечевого пояса [662–664].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: синдром постинсультной боли может быть связан с несколькими патогенетическими факторами, включающими локальное повреждение околосуставных тканей, миогенную боль из лестничных мышц, нейропатическую боль, включая комплексный регионарный болевой синдром, боль центральную постинсультную и при спастичности. Для измерения интенсивности боли используют визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). В зависимости от характера болевого синдрома в плече могут применяться различные алгоритмы терапии: инъекции глюкокортикоидов в плечевую и/или субакромиальный суставы, блокаду надлопаточного нерва, электростимуляцию мышц плеча, инъекции ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекс** в подлопаточную и/или грудные мышцы, применение плечевых ортезов, нестероидные противовоспалительные препараты, массаж и щадящие мобилизационные техники для плечевых мышц, иглорефлексотерапия [665–667].

Рекомендуется проводить тренировки верхних конечностей и туловища, включающие цель-ориентированные движения с большим количеством повторов у пациентов со спастическим парезом после ИИ для улучшения двигательного контроля и восстановления сенсорной функции конечности [668].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется высокочастотная чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС) в качестве адъювантного метода в двигательной реабилитации пациентов с постинсультным парезом руки и давностью инсульта более одного месяца в позднем восстановительном периоде инсульта и в период остаточных явлений [595].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: под сенсорной (ЧЭНС) подразумевают электрическую стимуляцию периферического нерва сериями импульсов продолжительностью 0,125–1 мс с частотой 80–100 Гц (высокочастотная ЧЭНС), которая вызывает сенсорный, но не двигательный ответ, либо с частотой 1–5–10 Гц (низкочастотная ЧЭНС), которая кроме сенсорного ответа вызывает сокращение мышцы. Используется в основном для снятия болевого синдрома. Согласно систематическому обзору Laufer et al. (2011), включившему данные 15 исследований с участием в общей сложности более 400 пациентов, в большинстве работ показана эффективность метода в отношении хотя бы одного из оцениваемых показателей, однако размер эффекта невелик. Кроме того, значительно варьируется методология ЧЭНС в отношении локализации электродов, частоты и длительности импульсов, силы тока, длительности сеансов (от 20 мин до 2 ч),

частоты сеансов (от 1 до 6 раз в неделю) и продолжительности курса терапии (от единичного сеанса до сеансов в течение 8 недель).

Рекомендуется пациентам с ИИ проведение низкочастотной пассивной нейромышечной электростимуляции (НМЭС) или ЭМГ-НМЭС сгибателей и разгибателей запястья и пальцев в качестве адъювантного метода при цели реабилитации, связанной с восстановлением движений кисти и пальцев у пациентов с давностью инсульта менее 6 месяцев [595].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: низкочастотная НМЭС, в отличие от сенсорной электростимуляции, способна вызвать моторный ответ, то есть мышечное сокращение. При этом стимуляция производится в низкочастотном диапазоне (10–50 Гц), а электроды накладываются над двигательными концевыми пластинками (областями высокой концентрации нервно-мышечных синапсов). Низкочастотная НМЭС может быть пассивной или вызываемой доступной сохранной мышечной активностью (зарегистрированной с помощью электромиографии, ЭМГ-НМЭС) или положением конечности в пространстве (регистрируется с помощью акселерометра). Последние две техники используются в том числе для предоставления обратной связи пациенту и увеличения его вовлеченности в процесс целенаправленных тренировок, когда возможно генерировать мышечное сокращение, но его сила недостаточна (функциональная НМЭС). Согласно систематическому обзору, НМЭС в сочетании со стандартной двигательной реабилитацией эффективна в отношении увеличения объема активного движения и, в ряде случаев, мышечной силы. Низкочастотная пассивная НМЭС разгибателей запястья и пальцев также может применяться для временного снижения спастичности в качестве адъювантного метода.

Рекомендуется пациентам с ИИ в качестве адъювантного метода реабилитации проведение мысленных тренировок с представлением движения пациентам с постинсультным центральным парезом руки любой степени выраженности для улучшения функционального исхода [669, 670].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: включение тренировок представлением движения в комплексную двигательную реабилитацию повышает эффективность восстановления движений руки, что было показано в исследованиях с участием более 500 пациентов. Влияния данной терапии на улучшение базовых навыков самообслуживания не выявлено [595].

Рекомендуется пациентам с постинсультным парезом мышц руки различной степени тяжести включение в программу комплексной двигательной реабилитации (2-й и 3-й этапы медицинской реабилитации) курса тренировок с применением технологии кинестетического представления движения при использовании интерфейса мозг – компьютер с экзоскелетом кисти с целью улучшения двигательной функции руки как в проксимальных, так и дистальных отделах [670–673].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется пациентам с ИИ проведение силовых тренировок в сочетании с аэробными в позднем восстановительном и резидуальном периодах с целью увеличения силы тренируемой группы мышц [674].

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1. Общие положения

Рекомендуется раннее (не позднее 48 ч после развития ОНМК) начало вторичной профилактики у пациентов с ИИ/ТИА с целью улучшения функционального исхода и снижения риска повторных сосудистых событий [675–678].

Комментарий: у пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, риск развития повторных инсультов повышен почти в 10 раз и составляет около 25–30 %. Риск повторного инсульта наиболее высок в первые несколько недель, повторной ТИА – в течение первых дней от развития. В связи с этим вторичная профилактика должна быть начата как можно раньше: сразу после диагностики ТИА и не позднее 48 ч после развития ишемического инсульта. Индивидуализированная вторичная профилактика инсульта уменьшает риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения на 20–30 %. Основные направления вторичной профилактики ишемического инсульта включают как нелекарственные методы (коррекция факторов риска, модификацию образа жизни), так и лекарственную терапию (антигипертензивные, антитромботические средства, статины) и хирургические методы лечения.

5.2. Модификация образа жизни

Питание. Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА придерживаться диеты средиземноморского типа с акцентом на мононенасыщенные жиры, растительную пищу и потребление рыбы, либо с добавлением высококачественного оливкового масла первого отжима или орехов, что предпочтительнее просто соблюдения диеты с низким содержанием жира для снижения риска повторного инсульта [679, 680].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в настоящее время есть ограниченные данные, подтверждающими пользу от назначения специальных диет в рамках снижения риска повторного инсульта, в сравнении с известными рекомендациями о пользе диет для лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезнью сердца, а также влиянием питания на такие факторы риска развития инсульта, как АД и холестерин. Когортное исследование REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study) выявило, что более высокая приверженность южной диете (с высоким содержанием жиров, жареной пищи, яиц, обработанного мяса и подслащенных сахаром напитков) была связана с повышенным риском инсульта на 39 % (отношение рисков (ОР) 1,39 [95 % ДИ 1,05–1,84]) [681].

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА, не ограничивающим в повседневной жизни потребление натрия с пищей, уменьшение потребления соли (натрия хлорида) по крайней мере на 2,5 г/сут (на 1 г/сут натрия) для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт [682, 683].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: результаты метаанализов долгосрочных исследований по снижению потребления соли у лиц с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями [682] показали, что снижение потребления натрия на 1 г/сут (соли на 2,5 г/сут) связано с 20%-ным снижением дальнейших сердечно-

сосудистых событий ($RR = 0,80$ [95 % ДИ = 0,66–0,97]). Исследование DASH-sodium [683] продемонстрировало, что на фоне соблюдения типичной для США в 1990-х гг. диеты DASH снижение потребления натрия с 3,3 до 2,4 г/сут снизило систолическое АД на 2,1 мм рт. ст. ($p < 0,001$), а дальнейшее снижение потребления натрия с 2,4 до 1,5 г/сут привело к дополнительному снижению на 4,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Диета DASH была связана со значительно более низким уровнем систолического АД при каждом уровне натрия, чем контрольная диета.

Физическая активность. Рекомендуется физически активным пациентам с ИИ/ТИА аэробная физическая нагрузка средней интенсивности по крайней мере в течение минимум 10 мин 4 раза в неделю, или аэробная физическая нагрузка высокой интенсивности в течение минимум 20 мин два раза в неделю для снижения риска повторного инсульта, смерти от повторного инсульта, инфаркта или других сосудистых причин [684].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: участники исследования SAMMPRIS [684], не достигшие целевого уровня физической активности, определенного по шкале Physician-Based Assessment and Counselling for Exercise score ≥ 4 баллов, имели значительно более высокие шансы на развитие инсульта, инфаркта миокарда и смерти от сосудистых причин, чем те, кто достиг данного показателя ($ОШ = 5,4$ [95 % ДИ = 2,4–12,1]). Показатель физической активности по шкале Physician-Based Assessment and Counselling for Exercise score в 4 балла приравнивается к 10-минутным сеансам умеренной физической активности (достаточной для того, чтобы вспотеть или заметно повысить частоту сердечных сокращений, например, быстрая ходьба, использование велотренажера) 4 раза в неделю или 20-минутным сеансам активной физической активности (например, бег трусцой) 2 раза в неделю. Для такой конечной точки, как ишемический инсульт, физическая активность была единственным фактором риска, связанным с меньшим числом случаев развития инсульта; у тех, кто не достиг целевых показателей для определенных уровней физической активности, показатель $ОШ$ составил 6,7 (95 % ДИ = 2,5–18,1) для повторного инсульта по сравнению с теми, кто достиг целевых показателей физической активности.

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА, вынужденным вести сидячий образ жизни, с целью поддержания нормального функционирования сердечно-сосудистой системы прерывать нахождение в сидячем положении стоянием или легкими нагрузками длительностью 3 мин каждые 30 мин [685].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: нахождение в длительном сидячем положении и физическая пассивность увеличивают риск повторного инсульта, поскольку эти уровни в целом связаны со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний ($ОР = 1,15$ [95 % ДИ = 1,11–1,19]) и развитием сердечно-сосудистых заболеваний ($ОР = 1,143$ [95 % ДИ = 1,00–1,73]), при этом риски становятся более выраженными при более низких уровнях физической активности [686]. По предварительным результатам исследования BUST-Stroke (Breaking Up Sitting Time After Stroke) установлено, что нахождение в сидячем положении, прерываемое 3-минутными сетами легкой физической активности в положении стоя каждые 30 мин, снижало уровень систолического АД на 3,5 мм рт. ст.

Отказ от курения. Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА, страдающим табакозависимостью, консультация специалиста для назначения медикаментозной терапии или

немедикаментозного лечения с целью прекращения курения для снижения риска повторного инсульта [687–690].

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 1)**

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА избегать воздействия окружающего табачного дыма (пассивного табакокурения), а продолжающим курить прекратить курение (или сократить ежедневное курение) для снижения риска повторного инсульта [691–694].

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 3)**

Употребление психоактивных веществ. Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА, которые употребляют алкоголь более двух стандартных доз в день для мужчин или более одной стандартной дозы в день для женщин, отказаться или сократить потребление алкоголя, чтобы снизить риск повторного инсульта (одна стандартная доза = 14 г или 17,7 мл чистого этилового спирта) [695–698].

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 3)**

Ожирение. Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА, страдающим избыточным весом или ожирением, снижение веса и изменение образа жизни для улучшения профиля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и снижения риска повторного инсульта [699, 700].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 3)**

***Комментарий:** примерно от 24 до 30 % пациентов с ишемическим инсультом страдают ожирением [701]. В популяционных исследованиях ожирение увеличивает риск ишемического инсульта на 50–100 % по сравнению с пациентами с нормальным весом [702]. Потеря веса всего на 5–10 % приводит к значительному снижению риска сосудистых событий [703]. Наблюдательные исследования дают некоторые доказательства того, что потеря веса после бариатрической операции может снизить риск инсульта [704, 705].*

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом и ТИА рассчитывать индекс массы тела (ИМТ) во время первичной госпитализации и ежегодно после этого для выявления и классификации ожирения с целью профилактики повторного инсульта [706].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)**

5.2.1. Артериальная гипертензия

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА, страдающим гипертонической болезнью, назначать препараты из групп тиазидных диуретиков, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II с целью контроля уровня артериального давления (АД) и уменьшения риска повторного ИИ [707–709].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Рекомендуется для большинства пациентов с ИИ/ТИА, страдающих гипертонической болезнью, достижение целевого значения АД менее 130/80 мм рт. ст., с целью уменьшения повреждения головного мозга и других органов-мишеней и снижения риска повторного ИИ, внутричерепного кровоизлияния и других сердечно-сосудистых событий [710–712].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: достижение целевого уровня АД должно быть осуществлено в течение трех месяцев с шагом титрации (увеличение дозировки препаратов или переход на 2 / 3-компонентную схему терапии) приблизительно 4 недели [713]. Достижение целевого уровня АД менее 130/80 мм рт.ст. может быть нецелесообразно у пациентов старше 80 лет, при развитии инсульта на фоне диссекции прецеребральных артерий, при гемодинамически значимых стенозах брахиоцефальных артерий.

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА без подтвержденного диагноза ГБ, но имеющим уровень АД более 130/80 мм рт.ст., назначение гипотензивной терапии с целью снижения риска повторного ИИ, внутричерепного кровоизлияния и других сердечно-сосудистых событий [714–717].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: пациенты, перенесшие ИИ и имевшие уровень АД в диапазоне 130/80 – 140/90 мм рт. ст. были включены в целый ряд исследований [718, 719]. Так, в исследовании PROFESS более 33 % пациентов, перенесших ИИ, имели уровень систолического АД менее 135 мм рт. ст. [720], а в исследовании PAST-BP – более половины пациентов имели уровень САД менее 140 мм рт. ст [721]. Во всех перечисленных исследованиях была продемонстрирована эффективность и безопасность назначения гипотензивной терапии в рамках вторичной профилактики ИИ пациентам с АД < 140/90 мм рт. ст.

5.2.2. Дислипидемия

Рекомендуется большинству пациентов с ИИ/ТИА назначение гиполипидемической терапии с достижением целевого уровня ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л или по крайней мере снижением уровня ХС ЛНП ≥ 50 % по сравнению с исходным значением с целью уменьшения прогрессирования атеросклеротического повреждения сосудов и снижения риска повторного инсульта [722–725].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: дополнительные преимущества от снижения уровня ХС ЛНП ниже 1,8 ммоль/л были продемонстрированы в исследовании TST (Treat Stroke to Target): у пациентов с ранее перенесенным ИИ выбор такой тактики лечения позволял уменьшать риск развития повторных сердечно-сосудистых событий на 22 % [725]. Результаты исследования IMPROVE-IT и двух метаанализов показали дополнительное снижение риска развития СС-событий при снижении уровня ХС ЛНП < 1,4 %, позволив определить формулу: «чем ниже ХС ЛНП, тем ниже риск СС-событий» [726].

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА, имеющим экстремально высокий риск повторных СС-событий, достижение целевого значения ХС ЛНП < 1,0 ммоль/л с целью снижения риска повторного инсульта [727–729].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: под экстремально высоким риском повторных СС-событий понимаются следующие клинические ситуации:

- пациент с ИИ/ТИА атеросклеротического генеза, у которого имеется сахарный диабет 2-го типа;
- пациент с ИИ/ТИА атеросклеротического генеза, у которого имеется семейная гиперхолестеринемия;
- пациент с ИИ атеросклеротического генеза, у которого в течение последующих двух лет на фоне приема максимально переносимой гиполипидемической терапии (статины+эзетимиб) / на фоне достижения целевого значения ХС ЛНП (менее 1,4 ммоль/л) развилось повторное СС-событие атеросклеротического генеза (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, перемежающаяся хромота, повторный ТИА/ИИ).

Рекомендуется большинству пациентов с ИИ/ТИА назначение высокоинтенсивной терапии статинами в максимально переносимых дозах для достижения целевого уровня ХС ЛНП с целью снижения риска повторного инсульта [730].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: под высокоинтенсивной терапией статинами подразумевается назначение аторвастатина** в дозах 40–80 мг/сут или розувастатина** в дозах 20–40 мг/сут [731]. При повышении уровня триглицеридов (ТГ) выше целевого значения (2,3 ммоль/л) назначение статинов также является терапией первой линии [732].

Рекомендуется пациентам старше 75 лет, перенесшим ИИ/ТИА, при наличии показаний начинать умеренно-интенсивную терапию статинами с целью снижения риска повторного инсульта [733, 734].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: под умеренно интенсивной терапией статинами подразумевают назначение аторвастатина** 10–20 мг/сут, розувастатина** 5–10 мг/сут [735].

Рекомендуется пациентам старше 75 лет с ИИ/ТИА, ранее получавшим высокоинтенсивную терапию статинами, продолжить терапию статинами с целью снижения риска повторного инсульта, не изменяя режим интенсивности [736–738].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА, не достигшим целевых значений ХС ЛНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов в течение 4–12 недель, добавление к терапии эзетимиба с целью снижения риска повторного инсульта [739, 740].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА и непереносимостью статинов назначение эзетимиба с целью достижения целевого значения ХС ЛНП с целью снижения риска повторного инсульта [741, 742].

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарий:** под непереносимостью статинов понимается развитие побочных эффектов после отмены и повторного рестарта терапии, в том числе с назначением другого статина и/или в сниженной дозе.*

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА добавление к проводимой терапии статинами и эзетемибом ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK-9) с целью достижения целевого значения ХС ЛНП [743–745].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 1)

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА оценка эффективности проводимой гиполипидемической терапии, ее безопасности и приверженности пациента к проводимому лечению (включая изменение образа жизни) [746].

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 3)

***Комментарий:** целесообразно проводить оценку лабораторных параметров (измерение уровня липидов натощак, АЛТ, АСТ) спустя 4–12 недель после начала приема статинов или увеличения их дозы. После достижения целевого уровня ХС ЛНП и ТГ (целевое значение для ТГ – менее 2,3 ммоль/л) рекомендован ежегодный лабораторный контроль (при отсутствии проблем с приверженностью пациента или других конкретных причин более частого мониторинга). Рутинный контроль печеночных ферментов во время лечения статинами не рекомендуется, за исключением наличия симптомов, свидетельствующих о патологии печени.*

Не рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА, получающим терапию статинами, дополнительное назначение фибратов или никотиновой кислоты для коррекции гипертриглицеридемии [474–749].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 1)

***Комментарий:** несмотря на имеющиеся данные об эффективности фибратов (гемфегрозил [750], безофибрат [751]) в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства об эффективности данных препаратов во вторичной профилактике ИИ.*

5.3. Некардиоэмболический инсульт или ТИА

Антитромботическая терапия. Рекомендуются пациентам с некардиоэмболическим ИИ и ТИА антиагрегантная терапия для снижения риска повторного ИИ [752, 753].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: пациентам с некардиоэмболическим ИИ и ТИА назначается антиагрегантная терапия (АСК** в дозе 50–150 мг/сут, или клопидогрел** 75 мг/сут, или комбинация АСК** 25 мг и дигидроэргонина** замедленного высвобождения 200 мг 2 раза в сутки) для снижения риска повторного ИИ [754–757].

Рекомендуются пациентам с малым (балл по NIHSS 3 балла и менее) некардиоэмболическим ИИ или ТИА высокого риска (более 3 баллов по шкале ABCD²) ранняя (начало через 12–24 ч с момента появления симптомов (возможно позже, но не позже чем через 7 сут с момента появления симптомов)) двойная антиагрегантная терапия (АСК** и клопидогрел**) продолжительностью не менее 21 суток (но не более 90 суток) с последующим переходом на монотерапию антиагрегантным препаратом для снижения риска повторного ИИ [758–761].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Не рекомендуется (ввиду высокого риска кровотечения) пациентам с некардиоэмболическим ИИ или ТИА использование двойной антиагрегантной терапии (АСК** и клопидогрел**) продолжительностью более 90 сут или тройной антиагрегантной терапии для снижения риска повторного ИИ [762–764].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуются пациентам с ишемическим инсультом или ТИА вследствие стеноза крупной интракраниальной артерии 50–99 %, назначение АСК** 100–325 мг/сут для снижения риска повторного ИИ и сосудистой смерти [765, 766].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуются пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА вследствие тяжелого стеноза крупной интракраниальной артерии 70–99 %, добавить клопидогрел** 75 мг/сут к АСК** на срок до 90 дней для снижения риска повторного инсульта [767–770].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуются пациентам с ишемическим инсультом или ТИА вследствие стеноза крупной интракраниальной артерии 50–99 % поддержание систолического АД не выше 140 мм рт. ст., высокоинтенсивная терапия статинами и умеренная или интенсивная физическая активность для предотвращения повторного инсульта [771–774].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: целью антигипертензивной терапии является снижение риска внутричерепных геморрагических осложнений. По прошествии трех месяцев (90 дней) следует оценить переносимость антигипертензивной терапии.

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА вследствие стеноза крупной интракраниальной артерии 50–99 % ангиопластика и стентирование в качестве первоначального лечения для снижения риска повторного инсульта [775–777].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: данная рекомендация распространяется на пациентов с впервые диагностированным стенозом, а также на пациентов, получавших ранее антитромботическую терапию. Следует оценить оптимальность назначенной терапии и приверженность пациента к ранее назначенному профилактическому лечению.

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА вследствие стеноза 50–99 % или окклюзии крупной интракраниальной артерии экстракраниально-интракраниальное шунтирование для профилактики повторного инсульта [778].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в настоящее время нет достаточного количества данных для рекомендации данного оперативного вмешательства для профилактики повторного инсульта.

Рекомендуется всем пациентам с ИИ или ТИА вследствие стеноза сонной артерии оптимальная медикаментозная терапия, включающая антитромбоцитарную, высокоинтенсивную гиполипидемическую и антигипертензивную терапию, для снижения риска повторного инсульта [779].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: целевое значение для холестерина низкой плотности – менее 1,4 ммоль/л, целевой уровень систолического артериального давления – менее 140 мм рт.ст.

Рекомендуется пациентам с ТИА или с неинвалидизирующим инсультом вследствие стеноза сонной артерии ≥ 50 % выполнять реваскуляризацию в течение двух недель после дебюта заболевания для увеличения вероятности благоприятного исхода инсульта [780].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: под неинвалидизирующим инсультом понимается состояние, соответствующее 3 баллам и менее по шкале modified Rankin Scale.

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом/ТИА и стенозом сонной артерии < 50 % реваскуляризация с помощью КЭАЭ или КАС для снижения риска повторного инсульта [781].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 1)

Не рекомендуется пациентам, перенесшим ИИ или ТИА в течение ближайших 120 дней на фоне симптомного стеноза или окклюзии средней мозговой/внутренней сонной артерии, экстракраниально-интракраниальное шунтирование для профилактики повторного инсульта [782].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 1)

Рекомендуется пациентам ишемическим инсультом или ТИА на фоне симптомного экстракраниального стеноза позвоночной артерии оптимальная медикаментозная терапия, включающая антитромбоцитарную, высокоинтенсивную гиполипидемическую и антигипертензивную терапию, для снижения риска повторного инсульта [783].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 1)

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА и экстракраниальным стенозом позвоночной артерии с рецидивами симптомов на фоне оптимальной медикаментозной терапии выполнение эндартерэктомии и транспозиции позвоночной артерии для профилактики повторного инсульта в связи с недостаточностью доказательств [784].

***Комментарий:** полезность открытых хирургических вмешательств, таких как эндартерэктомия и транспозиция позвоночной артерии, для профилактики повторного инсульта в настоящее время не доказана.*

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендовано пациентам с нелакунарным некардиоэмболическим ИИ или ТИА в сочетании с ИБС или другими формами атеросклероза при низком риске кровотечений назначение комбинации ривароксабана** 2,5 мг 2 раза в день и АСК** 100 мг в день через месяц после перенесенного события для снижения риска повторного инсульта/ТИА и сердечно-сосудистой смерти [785].

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 3)

***Комментарий:** в РКИ COMPASS получены данные о достоверном уменьшении количества любых ишемических событий в группе комбинированной терапии ривароксабаном** 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с АСК** 100 мг по сравнению с монотерапией АСК**: снижение частоты событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инсульт или инфаркт миокарда) на 24 % (ОР = 0,76 при*

95 % ДИ = 0,66–0,86; $p < 0,001$); снижение частоты ишемического или неопределенного инсульта на 49 % ($OR = 0,58$ при 95 % ДИ = 0,44–0,76, $p < 0,001$); снижение частоты сердечно-сосудистой смерти на 22 % ($OR = 0,78$ при 95 % ДИ = 0,64–0,96; $p = 0,02$). Большие кровотечения наблюдались чаще в группе комбинации ривароксабана** и АСК** (3,1 %) в сравнении с группой монотерапии АСК** (1,9 %) ($OR = 1,70$;

$p < 0,001$), однако частота внутричерепных и фатальных кровоизлияний не отличалась.

Целевыми группами пациентов для комбинированной терапии являются:

- пациенты с ИБС старше 65 лет;

- пациенты с ИБС младше 65 при поражении как минимум двух сосудистых бассейнов или имеющие 2 и более дополнительных факторов риска (продолжающееся курение, сахарный диабет, расчетная скорость клубочковой фильтрации [СКФ] < 60 мл/мин, сердечная недостаточность или ишемический инсульт, кроме лакунарного, давностью $\geq$ одного месяца;

- пациенты с заболеваниями периферических артерий (реваскуляризация или ампутация нижних конечностей, перемежающаяся хромота в сочетании с ЛПИ ниже 0,90 или со стенозом периферической артерии (≥ 50 %), или ИБС в сочетании с ЛПИ ниже 0,90 или реваскуляризация сонных артерий) [786–788]. К низкому риску кровотечений относится отсутствие: внутричерепного кровоизлияния в анамнезе, ишемического инсульта в ближайший месяц или другой внутричерепной патологии, недавнего ЖКК или анемии из-за возможного ЖКК, другой патологии ЖКТ с повышенным риском кровотечений, печеночной недостаточности или почечной недостаточности, требующей диализа или при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м², коагулопатии или геморрагического диатеза, старческого возраста или хрупкости [789]. Для снижения риска геморрагических осложнений необходимо достижение АД $< 140/90$ мм рт. ст. и прием ингибиторов протонной помпы у пациентов высокого риска ЖКК. Комбинация ривароксабана** и АСК** не рекомендована у пациентов с предшествующим геморрагическим или лакунарным инсультом, тяжёлой сердечной недостаточностью, выраженной хронической болезнью почек (расчётная СКФ < 15 мл/мин), при необходимости проведения двойной антитромбоцитарной, антикоагулянтной или иной антитромботической терапии, кроме АСК** [790].

5.4. Кардиоэмболический инсульт или ТИА

Фибрилляция предсердий является важной причиной кардиоэмболического инсульта. У пациентов с ишемическим инсультом или ТИА диагностика ФП позволяет снизить частоту рецидивов за счет длительного лечения пероральными антикоагулянтами. Антикоагуляция системно уменьшает образование тромбов, включая левое предсердие, и снижает риск инсульта или системной эмболии при ФП, но при этом увеличивается риск кровотечений. Пациенты с ишемическим инсультом или ТИА представляют группу более высокого риска повторных инсультов, чем общая популяция. Более того, при рассмотрении вопроса об использовании калькуляторов риска CHADS2 или CHA2DS2-VASc наличие инсульта или ТИА сразу определяет для пациента категорию высокого риска, в которой всегда рекомендуется антикоагулянтная терапия [791–793].

Рекомендуется пациентам с неклапанной ФП и ИИ/ТИА назначение пероральных антикоагулянтов (дабигатран**, апиксабан**, ривароксабан**, или варфарин**) для снижения риска повторного ишемического инсульта [794–801].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: под неклапанной ФП подразумевается все варианты, кроме ФП на фоне механических протезов клапана сердца или умеренного или выраженного митрального стеноза.

Рекомендуется пациентам с неклапанной ФП и ИИ/ТИА применение пероральных антикоагулянтов для снижения риска повторного ишемического инсульта независимо от формы ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная) [802].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется пациентам с неклапанной ФП и ИИ/ТИА и ФП назначать прямые оральные антикоагулянты (ПОАК): апиксабан**, дабигатран** или ривароксабан** – в качестве предпочтения варфарину** для снижения риска повторного инсульта [803–806].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется пациентам с трепетанием предсердий и ИИ/ТИА проводить антикоагулянтную терапию, аналогичную используемой при ФП, для снижения риска повторного ишемического инсульта [807].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется пациентам с неклапанной ФП и ишемическим инсультом /ТИА и ФП, у которых при лечении варфарином** время нахождения МНО в целевом терапевтическом диапазоне (2,0–3,0) составляет $\leq 70\%$, применение апиксабана**, дабигатрана**, ривароксабана** для снижения риска повторного ишемического инсульта [808].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется пациентам с ФП и ишемическим инсультом с высоким риском геморрагической трансформации отложить начало приема пероральных антикоагулянтов на 14 дней для снижения риска внутричерепных геморрагических осложнений [809–812].

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: пациенты с большими инфарктами головного мозга имеют высокий риск геморрагической трансформации внутричерепного кровотечения при раннем начале антикоагуляции [813]; таким образом, в этих условиях разумно отложить начало пероральной антикоагуляции на 14 дней после начала инсульта. Хотя не существует общепринятого определения большого инфаркта головного мозга, принятые определения включают оценку по шкале NIHSS >15 [814] и инфаркты мозга, включающие либо полную зону кровоснабжения одной, либо более одной зоны кровоснабжения мозговыми артериями [815]. Кроме того, пациенты с ранними признаками кровоизлияния (но не геморрагической трансформации 1-го типа) при нейровизуализации подвергаются наибольшему риску дальнейшего внутримозгового кровотечения и поэтому рекомендовано отложить начало пероральной антикоагуляции на более длительный срок (4–8 недель), чтобы обеспечить восстановление гематоэнцефалического барьера [816]. Время старта/рестарта назначения антикоагулянтов определяется при помощи правила: при малых очагах повреждения головного мозга (лакунарные инсульты)

старт/рестарт проводится раньше, при больших очагах поражения – позже. Для пациентов с инсультом/ТИА в каротидном бассейне может применяться следующая схема определения времени рестарта терапии антикоагулянтами: при ТИА – старт/рестарт терапии в течение суток, при инсульте легкой степени тяжести (балл по NIHSS < 8) – через 3 дня, при инсульте средней степени тяжести (NIHSS 8–16) – через 6–8 дней, при тяжелом инсульте (балл по NIHSS > 16) – через 12–14 дней [817, 818]. В случае среднего и тяжелого инсульта перед рестартом необходимо выполнить нейровизуализацию для исключения геморрагических осложнений ишемического инсульта.

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА и ФП до начала или возобновления терапии пероральными антикоагулянтами рассмотреть назначение АСК** (при отсутствии противопоказаний) для снижения риска повторного ИИ и ТИА [819–821].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: в обобщенном анализе данных исследований CAST и IST [826], в который были включены в том числе пациенты с ФП, было продемонстрировано снижение риска повторного инсульта и летального исхода на фоне начала приема АСК** в первые 48 ч.

Не рекомендуется большинству пациентов с ФП и ИИ/ТИА назначение комбинированной терапии пероральными антикоагулянтами и антиагрегантами [822–826].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: данная рекомендация не распространяется на пациентов, требующих назначения антиагрегантов и антикоагулянтов по другим показаниям (например после стентирования артерий).

Рекомендуется пациентам с неклапанной ФП и ТИА начинать антикоагулянтную терапию после симптомного события и постановки диагноза ТИА для снижения риска повторного ишемического инсульта [827].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациентам с неклапанной ФП и ИИ/ТИА и ФП, имеющим противопоказания для пожизненного приема антикоагулянтов, чрескожное закрытие ушка левого предсердия, с целью снижения риска повторного инсульта и геморрагических осложнений [828–831].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: у пациентов с инсультом и неклапанной ФП ушко левого предсердия в 90 % случаев является местом выявления эмбологенных масс. Это наблюдение породило концепцию закрытия ушка левого предсердия для снижения риска инсульта при ФП. Устройство Watchman было изучено в рандомизированном исследовании PROTECT AF и исследовании PREVENT, продемонстрировавших незначительное повышение тромботического риска после имплантации, и при этом сниженный риск кровотечения в дальнейшей жизни пациентов. Текущая клиническая практика, основанная на дизайне клинических испытаний, предполагает краткосрочное (1,5 месяца = 45 дней) применение пероральных

антикоагулянтов после установки устройства Watchman для снижения риска тромбообразования, ассоциированного с имплантированным устройством, с последующим применением в течение 4,5 месяца двойной антиагрегантной терапии. У пациентов с высоким риском кровотечения из-за пероральной антикоагуляции закрытие ушка левого предсердия может снизить долгосрочный риск кровотечения при риске ишемического инсульта, сопоставимом с терапией антагонистами витамина К.

Рекомендуется пациентам с неклапанной ФП и ИИ с низким риском геморрагической трансформации начинать терапию пероральными антикоагулянтами в период с 3-х по 14-е сутки после развития острой неврологической симптоматики для снижения риска повторного ишемического инсульта [832–834].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: в основу принятия решения о времени начала/возобновления терапии пероральными антикоагулянтами положена оценка величины очага поражения мозга и тяжести инсульта, определенная суммой баллов по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). Эксперты-неврологи считают возможным не прерывать прием антикоагулянтов у пациентов с ТИА и начинать/возобновлять антикоагулянты у пациентов с подтвержденным ИИ в период с 3 до 14 дней в зависимости от стабильности неврологического статуса и данных нейровизуализации. Пациентам рекомендовано проведение нейровизуализации при средней степени тяжести инсульта на 6-й день, при тяжелом инсульте – на 14-й день для исключения геморрагической трансформации.

Рекомендуется пациентам с неклапанной ФП и ишемическим инсультом /ТИА с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) или получающих диализ использовать варфарин** для снижения риска повторного ишемического инсульта [835].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Поражение клапанного аппарата. Рекомендуется пациентам с клапанной ФП и ИИ/ТИА использование варфарина** для снижения риска повторного ишемического инсульта или ТИА [836–841].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА в анамнезе и механическим протезом митрального клапана назначать комбинированную терапию АСК** (75–100 мг/сут) и варфарина** с целевым показателем МНО 3,0 (диапазон 2,5–3,5) для снижения риска тромбоза и повторного ишемического инсульта или ТИА [842, 843].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 43)

Комментарий: несмотря на то, что регулярное использование комбинации АСК** и варфарина** у пациентов с механическими протезами клапанов сердца не рекомендуется, пациенты с анамнезом ишемического инсульта или ТИА до операции замены клапана представляют группу с

изначально более высоким риском тромбоэмболии. В данном случае польза от комбинации варфарина** и АСК** в виде защиты от повторных тромбоэмболических событий может перевесить конкурирующий риск кровотечения [843].

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом/ТИА и патологией аортального клапана или неревматической патологией митрального клапана (кальциноз митрального кольца, пролапс и др.), без ФП или других показаний к приему антикоагулянтов назначение антиагрегантов для снижения риска повторного ишемического инсульта или ТИА [844–848].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА и биопротезом аортального или митрального клапана и не имеющих других показаний для антикоагулянтной терапии назначение долгосрочной терапии АСК** через 3–6 месяцев с момента установки клапана для снижения риска повторного ишемического инсульта или ТИА [849–855].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: у пациентов, перенесших операцию по замене митрального или аортального клапана с использованием биопротезов, пероральная антикоагуляция варфарином** с достижением целевого показателя МНО 2,5 (диапазон 2,0–3,0) является разумной по крайней мере в течение 3 месяцев (либо в течение 6 месяцев после операции у пациентов с низким риском кровотечения) [856]. Эта рекомендация основана на результатах наблюдательных исследований, в которых сообщалось о повышенном риске ишемического инсульта в ранние сроки после операции биопротезирования аортального или митрального клапанов сердца [857–859]. Через 3–6 месяцев после операции рекомендуется длительная терапия только АСК** от 75 до 100 мг в день [860–862].

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА и инфекционным эндокардитом ранняя операция на пораженном клапане при наличии показаний к операции для снижения риска повторного инсульта или ТИА [863, 864].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: операция проводится во время первичной госпитализации в остром периоде инсульта до окончания антибиотикотерапии, при размере вегетаций более 10 мм.

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА в анамнезе и механическим протезом аортального клапана антикоагулянтная монотерапия варфарином** с достижением МНО 3,0 (диапазон 2,5–3,5) или комбинированная терапия АСК** (75–100 мг/сут) с варфарином** при МНО 2,5 (диапазон 2,0–3,0) для снижения риска повторного ИИ/ТИА [865].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: в реальной клинической практике антикоагуляция варфарином** у пациентов с протезированным аортальным клапаном имеет целью достижения среднего МНО 2,5 (диапазон 2,0–3,0).

Однако пациентам, перенесшим ишемический инсульт/ТИА, требуется более активная терапия – либо достижение среднего МНО 3,0 (диапазон 2,5–3,5), либо добавление АСК** к базовой терапии варфарином**.

Рекомендуется пациентам с крупным инфарктом мозга или внутричерепным кровоизлиянием и инфекционным эндокардитом, если пациент гемодинамически стабилен, отсрочить операцию на пораженном клапане на период не менее 4 недель для снижения риска геморрагических осложнений [866].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Острый инфаркт миокарда и тромб левого желудочка. Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА на фоне острого инфаркта миокарда (ИМ), осложненного формированием пристеночного тромба левого желудочка (ЛЖ), терапия антагонистами витамина К (целевое значение МНО – 2,5 (в пределах 2,0–3,0)) продолжительностью не менее 3 месяцев для снижения риска повторного кардиоэмболического ИИ [867–869].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Не рекомендуется (ввиду отсутствия достаточного количества данных о безопасности) пациентам с ИИ и ТИА, а также тромбом ЛЖ (выявленным в течение предшествовавших 3 месяцев) терапия ПОАК (дабигатран**, ривароксабан**, апиксабан**) для снижения риска повторного кардиоэмболического ИИ [870, 871].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: на сегодняшний день опубликованы единичные недостаточно крупные исследования эффективности и безопасности НОАК для профилактики формирования тромба в ЛЖ или развития инсульта у пациентов с острым ИМ. Поэтому если планируется проведение долгосрочной антикоагулянтной терапии, то антагонисты витамина К (АВК) остаются препаратами выбора по профилактике формирования тромба в ЛЖ или развития инсульта у пациентов с острым ИМ.

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА на фоне острого ИМ передней стенки со сниженной фракцией выброса менее 50 % без признаков наличия тромба в ЛЖ назначение антикоагулянтной терапии в течение не менее 3 месяцев для снижения риска повторного кардиоэмболического инсульта [872].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Кардиомиопатия. Рекомендуется пациентам с ИИ и ТИА, а также тромбом левого предсердия на фоне ишемической, неишемической или рестриктивной кардиомиопатии и дисфункции ЛЖ антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К в течение не менее 3 месяцев для снижения риска повторного кардиоэмболического ИИ [873, 874].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется пациентам с ИИ и ТИА, а также некомпактным миокардом рассмотреть возможность лечения антагонистом витамина К для снижения риска повторного ИИ [875].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)**

Антитромботическая терапия при вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта или ТИА

5.5. Атеросклероз дуги аорты

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА и атеромой дуги аорты антитромбоцитарная терапия для предотвращения повторного ишемического инсульта [876–878].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 3)**

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА и атеромой дуги аорты интенсивная терапия дислипидемии с достижением целевого уровня холестерина ЛПНП < 1,4 ммоль/л для предотвращения повторного инсульта [879].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 2)**

5.6. Болезнь мойя-мойя

Рекомендуется пациентам с болезнью мойя-мойя и ИИ/ТИА в анамнезе выполнять хирургическую реваскуляризацию с экстракраниально-интракраниальным шунтированием для профилактики повторного ишемического инсульта или ТИА [880–886].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 3)**

Рекомендуется пациентам с болезнью мойя-мойя и ишемическим инсультом/ТИА применение антитромбоцитарной терапии АСК** для профилактики повторного ишемического инсульта или ТИА [887, 888].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 4)**

5.7. Открытое овальное окно

Рекомендуется пациентам в возрасте от 18 до 60 лет с ESUS при наличии ООО и высокого риска эмболии постановка окклюдера ООО с помощью транскатетерного устройства и последующая длительная антитромбоцитарная терапия для профилактики повторного инсульта [889–894].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 2)**

Комментарий: анатомическими особенностями высокого риска эмболии при ООО в исследованиях считали размер право-левого шунта (достоверное различие – для шунта большого размера) и наличие аневризмы межпредсердной перегородки. Шунтирование справа налево через ООО оценивали с помощью чреспищеводной эхокардиографии при «пузырьковой пробе», когда пациент находился в состоянии покоя или во время выполнения маневра Вальсальвы. Классификация размера шунта основывалась на максимальном количестве микропузырьков, наблюдаемых в левом предсердии в течение первых трех сердечных циклов после обнаружения в правом предсердии; отсутствие микропузырьков классифицировалось как отсутствие шунта, от 1 до 5 микропузырьков – как маленький размер, от 6 до 25 микропузырьков – как средний размер и более 25 микропузырьков – как большой размер шунта.

Факторами, снижающими пользу закрытия у пациентов с анатомическими особенностями ООО, высокого риска являются: низкий балл (0–3) по шкале Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) [895], старший возраст и необходимость приема антикоагулянтов. Факторами, увеличивающими пользу закрытия ООО, являются: высокий балл по шкале Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) [895], молодой возраст и отсутствие традиционных факторов риска инсульта, анамнез тромбоза глубоких вен или протромботических состояний, предыдущие нелакунарные или корковые инсульты, неэффективность антиагрегантной терапии.

Не рекомендуется пациентам в возрасте от 18 до 60 лет с ESUS при наличии ООО назначение антикоагулянтов для профилактики повторного ишемического инсульта или ТИА [896, 897].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

5.8. Церебральный венозный тромбоз

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом/ТИА и церебральным венозным тромбозом (в том числе при наличии внутричерепного кровоизлияния) назначение антикоагулянтной терапии для профилактики повторного церебрального венозного тромбоза [898].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: рекомендация основана на метаанализе Cochrane, в котором был зарегистрирован всего один случай массивного желудочно-кишечного кровотечения на фоне применения антикоагулянтов. Два пациента в группе плацебо-контроля имели диагноз «вероятная ТЭЛА» (один случай – фатальный).

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА и церебральным венозным тромбозом без выявленной тромбофилии назначать антикоагулянтную терапию в срок до 6 месяцев для профилактики повторного церебрального венозного тромбоза [899–901].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: в качестве антикоагулянтов рекомендовано использовать антагонист витамина К (варфарин**) или дабигатран**. В исследовании Re-SPECT-CVT эффективность и безопасность дабигатрана** и варфарина** не различались [902].

5.9. Диссекция сонных или позвоночных артерий

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА в срок не менее 3 месяцев или до стабилизации стенки пораженной артерии сонной или позвоночной артерии, установленной методами лучевой диагностики, применять антитромботическую терапию для предотвращения повторного ишемического инсульта или ТИА [903, 904].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: диссекции артерий шеи часто развиваются после травмы стенки артерии либо бывают спонтанными. Наиболее частый механизм развития инсульта при диссекции экстракраниальных артерий – это артерио-артериальная эмболия. В открытом исследовании CADISS (Cervical Artery Dissection in Stroke Study) сравнивали эффективность и безопасность применения антиагрегантов и антикоагулянтов при диссекции артерии шеи, длительность приема препаратов составляла 3 месяца. Различий в частоте развития первичных конечных точек (инсульт или смерть) исследователи не получили ($OR = 0,335$ [95 % ДИ = 0,006–4,233]; $p = 0,63$).

Рекомендуется пациентам с повторными ишемическими инсультами или ТИА и диссекцией сонной или позвоночной артерий на экстракраниальном уровне, несмотря на использование антитромботической терапии, эндоваскулярное лечение (стентирование) с целью профилактики повторного ишемического инсульта [905–907].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

5.10. Гиперкоагуляция и состояния, к ней приводящие

Рекомендуется пациентам с первичным спонтанным тромбозом мозговых венозных синусов или повторным ишемическим инсультом неизвестного генеза и наследственной тромбофилией длительная антикоагулянтная терапия с целью профилактики повторного ишемического инсульта [908].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА неизвестной причины (несмотря на тщательную диагностику и отсутствие другого тромбоза в анамнезе), у которых генотипически и фенотипически определена тромбофилия, назначение с целью профилактики повторного ишемического инсульта антитромбоцитарной терапии, если антикоагулянтная терапия не может быть назначена [908].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: к диагностированной тромбофилии относят: гомозиготная мутация протромбина 20210А, резистентность к активированному белку С, повышенные уровни фактора VIII или дефицит белка С, белка S или антитромбина III.

5.11. Гипергомоцистеинемия

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА на фоне гипергомоцистеинемии неуточненного генеза назначение поддерживающей терапии витаминами группы В (пиридоксин (В₆), фолиевая кислота (В₉), цианокобаламин (В₁₂)) для профилактики повторного ишемического инсульта или ТИА [909, 910].

Уровень убедительности рекомендаций В (неэффективно) (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом и гипергомоцистеинемией на фоне полиморфизма C677T CC/CT метилентетрагидрофолатредуктазы сочетание фолиевой кислоты (В₉) с эналаприлом для профилактики повторного ишемического инсульта [911].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациентам с ИИ/ ТИА и дефицитом β-синтазы цистатионина прием пиридоксина в сочетании с диетой с низким содержанием метионина, усиленной цистеином, дополненной пиридоксином, цианокобаламином и фолиевой кислотой, чтобы снизить уровень гомоцистеина в плазме до популяционного нормального уровня с целью профилактики повторного ишемического инсульта [912–914].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

5.12. Васкулиты

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА и клиническими признаками гигантоклеточного артериита, первичного ангиита ЦНС назначение пероральных глюкокортикоидов в высоких дозах в течение 24 ч от появления клинических признаков для снижения риска повторного инсульта/ТИА [915–917].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: высокими дозами считается метилпреднизолон из расчета 15 мг/кг веса тела в течение 5 суток с последующим снижением дозы и приемом до 5 мг/сут в течение срока до 78 недель. Решение о консолидации с метатрексатом, а также возможность комбинирования ГКС с метатрексатом и тоцилизумабом должно приниматься с участием лечащего врача-ревматолога.

Рекомендуется пациентам с ИИ/ ТИА и васкулитом инфекционного генеза (вирус ветряной оспы (VZV), церебральный васкулит, нейросифилис или бактериальный менингит) лечение основного инфекционного процесса для снижения риска повторного инсульта [918–925].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА и ВИЧ-ассоциированной васкулопатией использование АСК с целью снижения риска повторного ишемического инсульта [926–929].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 4)**

Рекомендуется пациентам с ИИ/ТИА и неопластическим васкулитом лечение основного заболевания для снижения риска повторного инсульта [930–932].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 4)**

5.13. Антифосфолипидный синдром

Рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА с доказанным диагнозом АФС назначение варфарина** с достижением целевого показателя МНО 2,5 (диапазон от 2 до 3) с целью профилактики повторного ишемического инсульта или ТИА [933, 934].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 4)**

Не рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом или ТИА на фоне доказанного АФС назначение ривароксабана** с целью профилактики повторного ишемического инсульта [935–937].

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 2)**

**5.14. Вторичная профилактика ИИ или ТИА
в период беременности**

Рекомендуется обсуждать со всеми женщинами фертильного возраста, перенесшими ИИ или ТИА, возможные риски и последствия повторного инсульта, которые могут возникнуть в ходе беременности, родов и послеродовом периоде [938–940].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 4)**

Рекомендуется у пациенток, перенесших ИИ или ТИА, избегать назначения эстроген-содержащих контрацептивов или заместительной гормональной терапии, рассматривая альтернативные способы контрацепции (барьерная контрацепция, оральные контрацептивы, содержащие только прогестерон, или негормональные внутриматочные средства), с целью профилактики повторного инсульта [941–943].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 2)**

Рекомендуется пациенткам после ишемического инсульта или ТИА принимать решение о необходимости назначения антитромбоцитарной терапии, выборе конкретного препарата и его дозы на врачебной комиссии с учетом этиологии ранее перенесенного инсульта и обратимости вызвавших его факторов, давности цереброваскулярного события и размеров очага, а также периода беременности и акушерского анамнеза с целью вторичной профилактики ИИ или ТИА [944, 945].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)**

Рекомендуется у пациенток, ранее перенесших кардиоэмболический ИИ, продолжать антикоагулянтную терапию, осуществляя выбор конкретного класса препаратов с учетом безопасности его применения для матери и плода для профилактики повторного ишемического инсульта [946].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)**

Рекомендуется в период беременности назначать АСК** (первая линия терапии) или профилактические дозы НМГ (вторая линия терапии при наличии сопутствующих высоких рисков венозных тромбоэмболических осложнений) для профилактики повторного ишемического инсульта [947, 948].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)**

***Комментарий:** не рекомендуется в период беременности выполнять закрытие овального окна, предпочтение следует отдавать медикаментозной терапии первой или второй линии.*

Рекомендуется пациенткам с ИИ или ТИА с диссекцией сонных или позвоночных артерий в период беременности назначать/продолжать ранее начатую антитромботическую терапию, осуществляя выбор конкретного класса препаратов с учетом клинических характеристик (сроков давности аневризмы, наличия пристеночного тромба, формирования псевдоаневризмы) для профилактики повторного ишемического инсульта [949].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 4)**

***Комментарий:** для этой категории пациенток целесообразно избегать применения хирургических методов лечения диссекции артерий. Выполнение родоразрешения путем кесарева сечения у пациенток с диссекцией каротидной или позвоночной артерии не должно рассматриваться как рутинная практика.*

Рекомендуется пациенткам с ИИ или ТИА с АФС продолжать в период беременности антитромботическую терапию, определяя выбор конкретных препаратов (монотерапия антикоагулянтами, сочетание антикоагулянтов и АСК**) с учетом сроков беременности и наличия ее осложнений для профилактики повторного ишемического инсульта и ТИА [950, 951].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациенткам до планируемой беременности или уже после ее наступления и некардиоэмболическим ИИ или ТИА в анамнезе назначать/продолжать прием АСК** 75–100 мг (или осуществлять замену ранее назначавшихся клопидогрела**, тикагрерола** или комбинации АСК** и дипиридамола с расширенным высвобождением на данную терапию) на протяжении всего срока беременности для профилактики повторного ишемического инсульта и ТИА [952].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** не получено достаточных доказательств, подтверждающих безопасность антитромбоцитарных средств, кроме АСК**, во время беременности. Однако их назначение можно рассматривать индивидуально в отдельных клинических ситуациях (например, клопидогрел** при установленных стентах коронарных артерий) [953–955].*

Рекомендуется пациенткам с беременностью и ИИ/ТИА назначать НМГ, осуществлять замену НОАК на данный класс препаратов, избегать назначения варфарина** на протяжении всего периода беременности, начиная с момента ее выявления, при наличии показаний для таковой терапии с целью вторичной профилактики ИИ или ТИА [956].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** в случае подтверждения беременности у пациентки с механическим сердечным клапаном рекомендуется рассмотреть прием варфарина** после 12 недели беременности до этапа родов [957].*

Рекомендуется пациенткам с беременностью и ИИ/ТИА применять лечебные дозы НМГ как альтернативу АСК** или применять монотерапию профилактических доз НМГ в случаях наличия доказанной коагулопатии (например антифосфолипидный синдром) для вторичной профилактики ИИ или ТИА [958, 959].

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется пациенткам с беременностью и ИИ/ТИА в анамнезе использовать внутривенное назначение НФГ как альтернативу терапии НМГ при предполагаемом родоразрешении в срочном/экстренном порядке или предполагаемой необходимости выполнения инвазивных процедур для вторичной профилактики ИИ или ТИА [960].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациенткам с беременностью и ИИ/ТИА в анамнезе прекращать применение профилактических доз НМГ по крайней мере за 12 ч, а лечебных доз НМГ по крайней мере за 24 ч до начала регионарной анестезии или запланированной индукции родовой деятельности с целью снижения рисков геморрагических осложнений [961].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)**

Рекомендуется пациенткам с беременностью и ИИ/ТИА в анамнезе осуществлять рестарт терапии НФГ или НМГ спустя 4–6 ч после удаления катетера для нейроаксиальной анестезии/анальгезии и отсутствии осложнений и признаков кровотечения и продолжать такую терапию в течение 6–12 недель после родов с целью вторичной профилактики ИИ или ТИА [962].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)**

Рекомендуется пациенткам после родоразрешения и ИИ/ТИА в анамнезе осуществлять выбор антитромботической терапии на общих основаниях спустя 6–12 недель после родов, учитывая наличие кормления грудью и планирование беременности в будущем с целью вторичной профилактики ИИ или ТИА [962].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)**

Рекомендуется пациенткам после родоразрешения и некардиоэмболическим ИИ/ТИА в анамнезе назначать 75–100 мг АСК** во время грудного вскармливания для профилактики повторного ИИ и ТИА [963, 964].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)**

***Комментарий:** при необходимости назначения антикоагулянтной терапии в период грудного вскармливания низкомолекулярный гепарин и варфарин** считаются безопасными вариантами. Безопасность НОАК при грудном вскармливании не исследовалась.*

Рекомендуется для большинства пациенток с беременностью и ИИ или ТИА, страдающих гипертонической болезнью, достижение целевого значения АД на период беременности менее 140/90 мм рт. ст с целью снижения риска повторного инсульта или ТИА [965].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)**

Рекомендуется пациенткам с ИИ или ТИА и артериальной гипертензией, на период беременности назначать лекарственные препараты с замедленным высвобождением лекарственного вещества (нифедипин, метилдопа) или лабеталолола, избегая назначения ингибиторов АПФ,

БРА, ингибиторов РААС, прямых ингибиторов ренина с целью контроля уровня артериального давления (АД) и уменьшения риска повторного ИИ или ТИА [965, 966–968].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 2)**

Рекомендуется пациенткам с беременностью и ИИ/ТИА соблюдение гиполипидемической диеты и изменение образа жизни, но не прием статинов, как основные способы коррекции дислипидемии с целью снижения риска повторного ИИ или ТИА в период беременности [969–971].

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 1)**

***Комментарий:** отменять на данный период терапию статинами и рассматривать сроки ее рестарта после родов следует индивидуально, с учетом коморбидной патологии и планируемого периода грудного вскармливания.*

Рекомендуется пациенткам, перенесшим ранее ИИ или ТИА и имеющим высокий риск гестационного диабета, выполнять глюкозотолерантный тест в течение первых 20 недель беременности для раннего выявления сахарного диабета, коррекции гипергликемии и снижения риска повторных цереброваскулярных событий [972].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 5)**

5.15. Хирургические методы вторичной профилактики ишемического инсульта

Рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА и стенозом ВСА 70–99 % проведение каротидной эндартерэктомии с целью профилактики повторного инсульта [973].

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 1)**

***Комментарий:** объединенный анализ данных из исследований NASCET, ECST и VA309, включающий 6092 пациентов, продемонстрировал эффективность каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) у пациентов с выраженным (70–99 %) стенозом ВСА – 16,0 % абсолютной пользы в течение 5 лет [974]. В оригинальных исследованиях (NASCET и ECST) селективная ангиография использовалась для измерения степени стеноза, но в более поздних исследованиях (например CREST) и рутинной клинической практике обычно используется неинвазивная визуализация (КТ-ангиография, МР-ангиография) [975]. Оперативное лечение должно проводиться в учреждениях с частотой периоперационных осложнений (инсульт, инфаркт миокарда) и смерти < 6 % [976].*

Рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА и стенозом ВСА 50–69 % проведение каротидной эндартерэктомии с целью профилактики повторного инсульта [977].

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 2)**

Комментарий: объединенный анализ данных из исследований NASCET, ECST и VA309, включающий 6092 пациентов, продемонстрировал умеренную эффективность КЭАЭ у пациентов с умеренным (50–69 %) стенозом ВСА – 4,6 % абсолютной пользы в течение пяти лет [978].

Рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА и показаниями к проведению каротидной реваскуляризации выполнение оперативного лечения в срок 14 дней после ишемического события (если нет противопоказаний к ранней операции) с целью профилактики повторного инсульта [979].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: объединенный анализ данных из исследований NASCET и ECST, включающий 5893 пациента, продемонстрировал большую пользу КЭАЭ, если операция была выполнена в течение 2 недель после последнего неинвалидизирующего ИИ [979, 980]. Крупный метаанализ De Rango P. и соавт. (2015), включающий 47 исследований, также продемонстрировал безопасность КЭАЭ и каротидной ангиопластики и стентирования (КАС) в течение 2 недель после ИИ – совокупный риск перипроцедурного инсульта составил 3,4 % в группе КЭАЭ и 4,8 % в группе КАС [990]. Ранняя КЭАЭ показана при соблюдении следующих условий: mRS 0–2 балла, область инфаркта < 1/3 бассейна СМА, отсутствие нарушения сознания при ИИ. При несоблюдении данных условий целесообразно выполнить КЭАЭ отсроченно ($\geq$ одного месяца) [981, 982]. При рецидивирующих ипсилатеральных ТИА в бассейне пораженной ВСА, в частности при ТИА «крецендо» (3 и более ТИА в течение 7 дней), целесообразна срочная КЭАЭ в течение 24 ч [983, 984].

Рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА и показаниями к проведению каротидной реваскуляризации при наличии анатомических или медицинских условий, повышающих риск каротидной эндартерэктомии, выбрать выполнение каротидной ангиопластики и стентирования для снижения риска периоперационных осложнений [985, 986].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: в исследовании SAPHIRE, включающем 334 участника, пациенты с высокими анатомическими или медицинскими рисками для КЭАЭ были рандомизированы на КЭАЭ или КАС. Первичной конечной точкой был инсульт, инфаркт миокарда или смерть в течение 30 дней или ипсилатеральный инсульт в течение 12 месяцев. Кумулятивная частота первичной конечной точки составила 12,2 % в группе стентирования и 20,1 % в группе КЭАЭ ($P = 0,004$ для не меньшей эффективности и $P = 0,053$ для превосходства), что предопределяет целесообразность стентирования у пациентов с повышенным хирургическим риском [987]. К факторам повышенного риска относятся: лучевой стеноз, предшествующая операция на шее, рестеноз после КЭАЭ, контралатеральный парез голосовых связок, высокое (выше угла нижней челюсти) или низкое (брахиоцефальный ствол, устье левой общей сонной артерии) расположение стеноза, контралатеральная окклюзия ВСА, тяжелые тандемные поражения, высокие медицинские риски (ХСН , $\text{ФВ} \leq 30 \%$, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда в течение 6 недель, коронарный атеросклероз (поражение 2 артерий и более со стенозом $\geq 70 \%$), положительный стресс-тест, необходимость большого хирургического вмешательства (в том числе сердечно-сосудистого), тяжелая болезнь легких, неконтролируемый диабет, возраст ≥ 75 лет) [988–990].

5.16. Диспансерное наблюдение

Пациенты, перенесшие ИИ или ТИА, после выписки из стационара должны находиться под диспансерным наблюдением для контроля вторичной профилактики и достижения целевых показателей основных модифицируемых факторов риска заболевания (АД, ЛПНП, глюкоза). Подходы к диспансерному наблюдению регламентированы Приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Рекомендуется экстренная госпитализация пациентов с предположительным диагнозом ОНМК в медицинскую организацию, в структуре которой развернуто отделение для пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения с целью улучшения исхода заболевания [991]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Рекомендуется обеспечение возможности маршрутизации пациента с ОНМК в рамках двухуровневой системы помощи: (1) первичные учреждения, способные оказывать экстренную специализированную помощь, включая в/в тромболизис, и (2) региональные центры, которые могут проводить эндоваскулярные и нейрохирургические вмешательства, способные принимать пациентов с ОНМК, нуждающихся в хирургических видах помощи, из первичных учреждений, с целью улучшения исхода заболевания [992–994].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Рекомендуется при невозможности обеспечить круглосуточное дежурство невролога проводить внутривенную тромболитическую терапию, используя телемедицинские технологии с целью увеличения доступности реперфузионной терапии [995–997].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

***Комментарий:** невролог телеконсультирующего сосудистого центра должен быть обучен дистанционной оценке по шкале NIHSS и иметь личный опыт проведения внутривенной тромболитической терапии.*

Рекомендуется специалистам в области организации здравоохранения обеспечить проведение регулярных образовательных мероприятий по оказанию специализированной медицинской помощи при инсульте для врачей, персонала больниц и службы СМП с целью повышения качества медицинской помощи [998].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется использование диспетчерами и персоналом бригад СМП простых догоспитальных оценочных шкал для экстренной догоспитальной диагностики ОНМК, при этом все существующие шкалы имеют сопоставимую диагностическую ценность [999].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

***Комментарий:** все используемые шкалы инсульта имеют высокую чувствительность в диапазоне от 74 до 97 %. Специфичность коротких тестов, таких как FAST (13 %) и CPSS (24–79 %) ниже, чем у шкал, включающих большее количество субтестов, таких как LAPSS (85–97 %), MASS (74–86 %) и OPPS (86 %), за*

исключением Med PACS (33 %) и ROSIER (18 %) [1000]. Важно отметить, что существующие упрощенные шкалы инсульта для догоспитального этапа имеют более высокую чувствительность в выявлении инсульта в бассейне сонных артерий, чем в вертебрально-базилярном бассейне. Несмотря на низкое качество доказательств, рекомендации присвоен уровень сильной, поскольку возможная выгода от выявления потенциальных жертв инсульта явно перевешивает любой возможный вред при минимальных затратах ресурсов.

Рекомендуется специалистам в области организации здравоохранения и общественного здоровья внедрять общественные образовательные мероприятия, ориентированные на информирование населения о системе оказания медицинской помощи при инсульте и необходимости быстрого обращения за экстренной медицинской помощью при начале заболевания с целью улучшения исхода заболевания [1001, 1002].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: информационные кампании для населения целесообразно проводить не реже чем одного раза в 6 месяцев; программы должны быть направлены на информирование различных социально-демографические группы населения. В большинстве исследований сообщалось о статистически значимом сокращении времени на догоспитальном этапе после информационной кампании. Данной рекомендации присвоен уровень убедительной, несмотря на низкое качество доказательств, потому что возможная выгода от раннего распознавания симптомов инсульта среди населения в целом и немедленного обращения за медицинской помощью явно перевешивает любой возможный вред.

Рекомендуется при подозрении на ОНМК обращение за экстренной медицинской помощью через систему скорой медицинской помощи (СМП) с целью улучшения исхода заболевания [1003–1005].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: госпитализация пациентов через службу СМП статистически значимо связана с ранним поступлением в отделение экстренной помощи, быстрым проведением обследования, более быстрым началом лечения.

Рекомендуется службам СМП рассматривать вызовы по поводу ОНМК как приоритетные с целью обеспечения максимально быстрого прибытия медицинского персонала к пациенту [1006].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется с целью сокращения времени до начала реперфузионной терапии доставлять пациентов с диагнозом ОНМК непосредственно в кабинет компьютерной томографии [1007–1009].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется при отсутствии возможности круглосуточной расшифровки данных КТ или МРТ применять систему телерентгенологии для своевременного просмотра результатов КТ или МРТ при подозрении на ОНМК [1010, 1011].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется первичная госпитализация всех пациентов с диагнозом ОНМК в палату/блок/отделение интенсивной терапии медицинской организации с целью улучшения исхода заболевания [1012, 1013].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: срок пребывания в палате/блоке/отделении интенсивной терапии определяется объемом выполненных диагностических мероприятий и необходимостью мониторинга жизненно важных функций, и в большинстве случаев составляет более 24 ч.

Рекомендуется внедрение технологии применения мобильного инсультного блока (автомобиля скорой помощи, оснащенного портативным компьютерным томографом, портативной клинической лабораторией и телемедицинской связью) с целью увеличения доступности реперфузионной терапии [1014–1017].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: включение мобильного инсультного блока в схемы догоспитальной логистики может способствовать сокращению времени до начала применения реперфузионных технологий, увеличению их доступности и улучшению функциональных исходов инсульта. Результаты рандомизированного исследования BEST-MCU (BEnefits of stroke treatment delivered using a mobile stroke unit trial) [1018] продемонстрировали значительный рост частоты применения внутривенного тромболиза и улучшение функциональных исходов через три месяца в группе пациентов, доставленных в мобильный инсультный блок, по сравнению со стандартной госпитализацией через службу скорой медицинской помощи, что предположительно связано с увеличением доли больных, получивших реперфузионную терапию в течение 1 ч от дебюта инсульта.

Рекомендуется службам СМП заранее уведомлять принимающее медицинское учреждение о том, что ожидается прибытие пациента с подозрением на ОНМК, с целью быстрой подготовки и мобилизации необходимых ресурсов медицинской организации [1019].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: предварительное уведомление службой СМП связано с увеличением вероятности выполнения внутривенного тромболиза, сокращением времени с момента поступления до момента проведения визуализационного обследования, времени «от двери до иглы» и времени с момента возникновения симптомов до момента начала введения лекарственных средств.

Рекомендуется при подозрении на ОНМК давностью менее 4,5 ч обеспечить максимально быструю транспортировку пациентов в ближайшую медицинскую организацию, в которой возможно проведение в/в тромболиза с целью улучшения исхода заболевания [1020, 1021].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется в районах с низкой плотностью населения и/или ограниченной транспортной доступностью оказывать специализированную медицинскую помощь пациентам с ОНМК в медицинских организациях, не имеющих развернутых коек для больных с ОНМК, при условии обеспечения диагностики, круглосуточного медицинского наблюдения в палате/отделении/блоке интенсивной терапии и лечения с применением телемедицинских технологий, с целью улучшения исхода заболевания [1022–1025].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: медицинская помощь больным с ОНМК может оказываться в медицинских организациях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение, имеющих в своем составе следующие круглосуточно функционирующие подразделения:

- отделение (палату) реанимации и интенсивной терапии;
- кабинет КТ или МРТ;
- отделение лабораторной диагностики;
- служба, обеспечивающая телемедицинскую связь.

Рекомендуется проводить телемедицинские консультации с участием специалистов (нейрохирурга, сосудистого хирурга, рентгеноэндоваскулярного хирурга и т.д.) пациентам с ТИА и ИИ при невозможности организовать экстренную консультацию на месте с целью улучшения исхода заболевания [1026, 1027].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: необходимые консультации должны быть организованы в соответствии с клинической ситуацией: при наличии экстренных показаний – немедленно, для определения тактики вторичной профилактики – до 72 ч с момента госпитализации.

Рекомендуется региональным организаторам здравоохранения разработать алгоритмы сортировки и протоколы маршрутизации пациентов с ОНМК, направленные на обеспечение быстрой доставки в медицинскую организацию соответствующего уровня помощи, с целью улучшения исхода заболевания [1028–1048].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: схемы маршрутизации (включая межгоспитальные переводы) разрабатываются руководителями службы СМП в сотрудничестве с органами местного, регионального и федерального уровня управления, а также при участии органов здравоохранения и местных экспертов, с учетом географических особенностей региона, оснащенности медицинских учреждений, и других локальных факторов.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
(в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Нет.

8. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

№ п/п	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Осмотр врачом-неврологом начат не позднее 10 минут от момента поступления в стационар	A	1
2	Выполнено стандартное скрининговое тестирование функции глотания не позднее 3 часов от момента поступления в профильное отделение	B	2
3	Выполнена оценка степени нарушения сознания и комы по шкале Глазго и неврологического статуса по шкале NIHSS не позднее 3 часов момента поступления в стационар	C	4
4	Определены показания к эндоваскулярной тромбэктомии не позднее 60 минут от момента поступления в стационар	A	1
5	Выполнено мониторирование жизненно важных функций (артериального давления, пульса, дыхания, уровня насыщения кислорода в крови, диуреза)	A	1
6	Выполнено определение патогенетического варианта ишемического инсульта по критериям SSS-TOAST	C	4
7	Выполнена компьютерная томография головы или магнитно-резонансная томография головы с описанием и интерпретацией результата не позднее 40 минут от момента поступления в стационар	A	1
8	Время от момента поступления пациента с признаками ОНМК в медицинскую организацию до получения дежурным врачом-неврологом заключения по исследованию крови (содержание глюкозы в периферической крови, количества тромбоцитов, МНО при приеме пациентом варфарина**, АЧТВ при приеме пациентом нефракционированного гепарина) составляет не более 40 минут	C	4
9	Начат внутривенный тромболизис не позднее 40 минут от момента установления диагноза (при ишемическом инсульте наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	A	1
10	Выполнена эндоваскулярная тромбэктомия при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний	A	1
11	Начата индивидуальная нутритивная поддержка пациентов с ишемическим инсультом не позднее 24 часов от момента поступления в стационар с последующей ежедневной коррекцией при нарушении глотания	C	4
12	Назначены лекарственные препараты для профилактики повторного ИИ/ТИА в соответствии с установленным подтипом ишемического инсульта или ТИА	A	1

№ п/п	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
13	Рекомендованы лекарственные препараты для продолжения профилактики повторного ишемического инсульта или ТИА в соответствии с установленным патогенетическим подтипом	A	1
14	Начата медицинская реабилитация не позднее 48 часов от момента поступления в стационар	C	4
15	Выполнены мероприятия по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений в период госпитализации	A	1
16	Выполнены мероприятия по профилактике пролежней в период госпитализации	A	1
17	Выполнена хирургическая декомпрессия при наличии злокачественного инфаркта в течение первых 48 часов при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	A	1
18	Выполнение консультации врачом сердечно-сосудистым хирургом или врачом нейрохирургом при наличии стеноза более 50% сонной артерии	A	1
19	Пациент, перенесший ИИ или ТИА, после выписки из стационара находится под диспансерным наблюдением	A	1
20	Через 3 месяца наблюдения на амбулаторном этапе достигнуты целевые значения модифицируемых факторов риска (АД, ЛПНП, глюкоза)	A	1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология: национальное руководство. Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа 2018; 1: 880.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderama AL, Vinters HV; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064-89. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca
3. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276-93. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192218
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга, М.: Медицина, 2001. – 328 с.
5. Инсульт: руководство для врачей. Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицинское информационное агентство 2018; 488.
6. Caplan, L. (Ed.). (2016). *Caplan's Stroke: A Clinical Approach* (5th ed.). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9781316095805
7. Campbell BCV, Khatri P. *Stroke*. *Lancet*. 2020 Jul 11;396(10244):129-142. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31179-X
8. Barrett KM, Brott TG. Stroke Caused by Extracranial Disease. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):496-501. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310138
9. Banerjee C, Chimowitz MI. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):502-513. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308441
10. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol*. 2018 Oct 1;75(10):1273-1281. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1073
11. Ekker M.S., Boot E.M., Singhal A.B. et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):790-801. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3
12. Cucchiara, Brett & Kasner, Scott. Treatment of “Other” Stroke Etiologies. 2022. doi: 10.1016/B978-0-323-69424-7.00058-2
13. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WT, Ueda T, Sorensen AG, Sunshine JL, Biller J, Wechsler L, Higashida R, Hademenos G; Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke*. 2003 Apr;34(4):1084-104. doi: 10.1161/01.STR.0000064840.99271.9E
14. Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities. *Eur Neurol*. 2009;61(6):321-30. doi: 10.1159/000210544
15. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016 Jul;15(8):869-881. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9
16. Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2017 Jul;38(7):1167-1186. doi: 10.1007/s10072-017-2938-1
17. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet*. 2018 Oct 6;392(10154):1247-1256
18. Liebeskind DS, Jüttler E, Shapovalov Y, Yegin A, Landen J, Jauch EC. Cerebral Edema Associated With Large Hemispheric Infarction. *Stroke*. 2019 Sep;50(9):2619-2625. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024766

19. Lu G, He Q, Shen Y, Cao F. Potential biomarkers for predicting hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Int J Neurosci*. 2018 Jan;128(1):79-89. doi: 10.1080/00207454.2017.1349766
20. Liebeskind DS, Jüttler E, Shapovalov Y, Yegin A, Landen J, Jauch EC. Cerebral Edema Associated With Large Hemispheric Infarction. *Stroke*. 2019 Sep;50(9):2619-2625. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024766
21. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Apr;42(4):1158-92. doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364
22. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Aug 23;19(10):74. doi: 10.1007/s11910-019-0988-x
23. Green M, Styles T, Russell T, Sada C, Jallow E, Stewart J, Lazariashvili O, Lubomirova I, Cotlarciuc I, Sharma S, Han TS, Sharma P. Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis. *Thromb Res*. 2018 Sep;169:15-22. doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.005
24. Afifi K, Bellanger G, Buyck PJ, Zuurbier SM, Esperon CG, Barboza MA, Costa P, Escudero I, Renard D, Lemmens R, Hinteregger N, Fazekas F, Conde JJ, Giralt-Steinhauer E, Hiltunen S, Arauz A, Pezzini A, Montaner J, Putaala J, Weimar C, Schlamann M, Gattringer T, Tatlisumak T, Coutinho JM, Demaerel P, Thijs V. Features of intracranial hemorrhage in cerebral venous thrombosis. *J Neurol*. 2020 Nov;267(11):3292-3298. doi: 10.1007/s00415-020-10008-0
25. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):439-458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
26. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб. Росстат. М. 2019; 170.
27. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2012 году` 2013: стат. справочник. Минздрав России. М. 2013; 180.
28. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). *Журнал неврологии и психиатрии* 2013; 5: 4-10.
29. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Чугунова С.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 8-11
30. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7
31. Béjot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* 2016; 45: 391-98.
32. Bejot Y., Daubail B., Jacquin A. et al. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 509-13
33. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012;43(12):3375-7.
34. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral venous sinus thrombosis incidence is higher than previously thought: a retrospective population-based study. *Stroke*. 2016; 47 (9): 2180-2.
35. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, et al. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol*. 2020;20(5):356-367
36. Неврология: национальное руководство. Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа 2018; 1: 880.
37. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, Ayata C, Towfighi A, Smith EE, Chong JY, Koroshetz WJ, Sorensen AG. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2979-84. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896
38. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC Jr, Turan TN, Williams LS. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 May 24;STR0000000000000375. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
39. Barrett KM, Brott TG. Stroke Caused by Extracranial Disease. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):496-501. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310138.

40. anerjee C, Chimowitz MI. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. *Circ Res.* 2017 Feb 3;120(3):502-513. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308441
41. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, Ayata C, Towfighi A, Smith EE, Chong JY, Koroshetz WJ, Sorensen AG. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke.* 2007 Nov;38(11):2979-84. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896
42. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res.* 2017 Feb 3;120(3):514-526. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
43. Sacchetti DC, Furie KL, Yaghi S. Cardioembolic Stroke: Mechanisms and Therapeutics. *Semin Neurol.* 2017 Jun;37(3):326-338. doi: 10.1055/s-0037-1603465
44. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, Ayata C, Towfighi A, Smith EE, Chong JY, Koroshetz WJ, Sorensen AG. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke.* 2007 Nov;38(11):2979-84. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896
45. Kim JS, Caplan LR. Clinical Stroke Syndromes. *Front Neurol Neurosci.* 2016;40:72-92. doi: 10.1159/000448303.
46. He L, Xu R, Wang J, Zhang L, Zhang L, Zhou F, Dong W. Capsular warning syndrome: clinical analysis and treatment. *BMC Neurol.* 2019 Nov 13;19(1):285. doi: 10.1186/s12883-019-1522-0.
47. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol.* 2018 Oct 1;75(10):1273-1281. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1073
48. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration: a united approach. *Lancet Neurol.* 2013;12:822–38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8/](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8/)
49. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. / Wardlaw, Joanna M.; Debette, Stephanie; Jokinen, Hanna; De Leeuw, Frank Erik; Pantoni, Leonardo; Chabriat, Hugues; Staals, Julie; Doubal, Fergus; Rudilosso, Salvatore; Eppinger, Sebastian; Schilling, Sabrina; Ornello, Raffaele; Enzinger, Christian; Cordonnier, Charlotte; Taylor-Rowan, Martin; Lindgren, Arne G. In: *European Stroke Journal* 2021; 24.
50. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н., Доронина О.Б., Захаров В.В., Колоколов О.В., Котов С.В., Корсунская Л.Л., Кутлубаев М.А., Ласков В.Б., Левин О.С., Парфенов В.А. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):4-12. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>
51. Cucchiara, Brett & Kasner, Scott. Treatment of “Other” Stroke Etiologies. 2022. Doi: 10.1016/B978-0-323-69424-7.00058-2
52. Ekker M.S., Boot E.M., Singhal A.B. et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):790-801
53. Debette S., Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurology.* 2009; 8: 668-78. Doi: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5
54. Debette S., Compter A., Labeyrie M.A., Uyttenboogaart M., Metso T.M., Majersik J.J., et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection. *Lancet Neurology.* 2015;14:640-54. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00009-5
55. Калашникова Л.А, Добрынина Л.А, Чечеткин А.О., Древаль М.В., Кротенкова М.В., Захаркина М.В. Нарушения мозгового кровообращения при диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. Алгоритм диагностики. *Нервные болезни.* 2016;2:10-17
56. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(1):1-5. doi: 10.1159/000352050
57. Kim JS, Caplan LR. Clinical Stroke Syndromes. *Front Neurol Neurosci.* 2016;40:72-92. doi: 10.1159/000448303
58. Leigh R, Knutsson L, Zhou J, van Zijl PC. Imaging the physiological evolution of the ischemic penumbra in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018 Sep;38(9):1500-1516. doi: 10.1177/0271678X17700913
59. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(10):74.
60. Mehta A, Danesh J, Kuruvilla D. Cerebral Venous Thrombosis Headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 May 30;23(7):47. doi: 10.1007/s11916-019-0786-9
61. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, et al. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol.* 2020;20(5):356–367

62. Duman T, Uluduz D, Midi I, Bektas H, Kablan Y, Goksel BK, Milanlioglu A, Necioglu Orken D, Aluclu U; VENOST Study Group. A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Aug;26(8):1848-1857. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.020.
63. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. 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 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
64. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, de la Ossa NP, Strbian D, Tsivgoulis G, Turc G. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865
65. Kim YJ, Kim BJ, Kwon SU, Kim JS, Kang DW. Unclear-onset stroke: Daytime-unwitnessed stroke vs. wake-up stroke. *Int J Stroke*. 2016 Feb;11(2):212-20. doi: 10.1177/1747493015616513.
66. Dufouil C, Beiser A, McLure LA, et al. Revised Framingham Stroke Risk Profile to Reflect Temporal Trends. *Circulation*. 2017;135(12):1145-1159. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021275.
67. Maas MB, Singhal AB. Unwitnessed stroke: impact of different onset times on eligibility into stroke trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Apr;22(3):241-3. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.08.004
68. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, et al; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):761-75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
69. Wafa HA, Wolfe CDA, Rudd A, Wang Y. Long-term trends in incidence and risk factors for ischaemic stroke subtypes: Prospective population study of the South London Stroke Register. *PLoS Med*. 2018 Oct 5;15(10): e1002669. doi: 10.1371/journal.pmed.1002669.
70. Tan BYQ, Tan JTC, Cheah D, Zheng H, Pek PP, et al. Long-Term Trends in Ischemic Stroke Incidence and Risk Factors: Perspectives from an Asian Stroke Registry. *J Stroke*. 2020 Sep;22(3):396-399. doi: 10.5853/jos.2020.00878
71. Bock BF. Proceedings of a National Symposium on Rapid Identification and Treatment of Acute Stroke: Response System for Patients Presenting With Acute Stroke. Available at: http://www.ninds.nih.gov/news_and_events/proceedings/stroke_proceedings/bock.htm. Accessed August 23, 2011.
72. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31
73. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1695-703. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6
74. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006 Jul;5(7):603-12. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70495-1.
75. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999 Jul 13;53(1):126-31. doi: 10.1212/wnl.53.1.126.
76. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, Broderick JP, Kleindorfer DO, Sacco RL, Pan W, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Relationship of national institutes of health stroke scale to 30-day mortality in medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2012 Feb;1(1):42-50. doi: 10.1161/JAHA.111.000034
77. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Рябинкина Ю.В., и др. Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (Full Outline of UnResponsiveness, FOUR): перевод и лингвокультурная адаптация русскоязычной версии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13 (3): 47-54. doi: 10.25692/ACEN.2019.3.7.
78. Белкин А.А., Бочкарев П.Ю., Левит А.Л., Заболотских И.Б. Оценка нарушения сознания: шкала FOUR или шкала Glasgow? *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019;3:46–51

79. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005; 36:2756-63.
80. Feng MC, Lin YC, Chang YH, Chen CH, Chiang HC, Huang LC, Yang YH, Hung CH. The Mortality and the Risk of Aspiration Pneumonia Related with Dysphagia in Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 May;28(5):1381-1387. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.011
81. Joundi RA, Martino R, Saposnik G, Giannakeas V, Fang J, Kapral MK. Predictors and Outcomes of Dysphagia Screening After Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017 Apr;48(4):900-906. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015332.
82. Chen PC, Chuang CH, Leong CP, Guo SE, Hsin YJ. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of the water swallow test for screening aspiration in stroke patients. *J Adv Nurs.* 2016 Nov;72(11):2575-2586. doi: 10.1111/jan.13013. Epub 2016 May 29
83. Диагностика и лечение дисфагии при заболеваниях центральной нервной системы. Клинические рекомендации. Вестник восстановительной медицины 2014; 4: 99–115.
84. Wondergem R, Pisters MF, Wouters EJ, Olthof N, de Bie RA, Visser-Meily JM, Veenhof C. The Course of Activities in Daily Living: Who Is at Risk for Decline after First Ever Stroke? *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(1-2):1-8. doi: 10.1159/000451034. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27750246
85. Hebert D, Lindsay MP, McIntyre A, Kirton A, Rumney PG, Bagg S, Bayley M, Dowlathshahi D, Dukelow S, Garnhum M, Glasser E, Halabi ML, Kang E, MacKay-Lyons M, Martino R, Rochette A, Rowe S, Salbach N, Semenko B, Stack B, Swinton L, Weber V, Mayer M, Verrilli S, DeVeber G, Andersen J, Barlow K, Cassidy C, Dilege ME, Fehlings D, Hung R, Iruthayarajah J, Lenz L, Majnemer A, Purtzki J, Rafay M, Sonnenberg LK, Townley A, Janzen S, Foley N, Teasell R. Canadian stroke best practice recommendations: Stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015. *Int J Stroke.* 2016 Jun;11(4):459-84. doi: 10.1177/1747493016643553. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27079654
86. Mundiyanapurath S, Hees K, Ahmed N, et al.. Predictors of symptomatic intracranial haemorrhage in off-label thrombolysis: an analysis of the safe implementation of treatments in stroke registry. *Eur J Neurol* 2018; 25: e340–e311.
87. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, Micheli S, Bertolani L, Venti M, Palmerini F, Billeci AM, Comi G, Previdi P, Silvestrelli G. Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 28 (2): 119-23. doi: 10.1159/000223436
88. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6(1):I-LXII. doi:10.1177/2396987321989865
89. Rost NS, Masur S, Pervez MA, Viswanathan A, Schwamm LH. Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2009;73(23):1957-1962. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c5b46d
90. Хеннерици М.Г., Богуславски Ж., Сакко Р.Л.; перевод с английского; под общей редакцией чл.-корр. РАМ Скворцовой В.И. Инсульт: клиническое руководство. 2-е изд. М.: МЕДпресс-инфо 2008; 224.
91. Инсульт. Руководство для врачей. Под редакцией Л.В. Стаховской, С.В. Котова. М.: Издательство МИА 2014; 400.
92. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, et al; HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1279–1288. doi: 10.1001/jama.2016.13647
93. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Kaste M, von Kummer R, Lansberg MG, et al; on behalf of the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke.* 2016;47:2373–2379. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013644
94. Aghaebrahim A, Streib C, Rangaraju S, Kenmuir CL, Giurgutiu DV, Horev A, Saeed Y, Callaway CW, Guyette FX, Martin-Gill C, et al. Streamlining door to recanalization processes in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg.* 2017;9:340–345. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012324
95. Messe SR, Khatri P, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Cox M, Peterson ED, Fonarow GC, et al. Why are acute ischemic stroke patients not receiving IV tPA? Results from a national registry. *Neurology.* 2016;87:1565–1574
96. Zaidi SF, Shawver J, Espinosa Morales A, Salahuddin H, Tietjen G, Lindstrom D, Parquette B, Adams A, Korsnack A, Jumaa MA. Stroke care: initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke. *J Neurointerv Surg.* 2017;9:631–635. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012476

97. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442
98. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708–718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973
99. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019–1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905
100. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780
101. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2285-2295. doi: 10.1056/NEJMoa1415061
102. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792
103. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 1138-1147. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6
104. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372: 11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587
105. Lemmens R, Hamilton SA, Liebeskind DS, Tomsick TA, Demchuk AM, Nogueira RG, Marks MP, Jahan R, Gralla J, Yoo AJ, et al; DEFUSE 2, IMS III, STAR, and SWIFT Trialists; DEFUSE 2 IMS III STAR and SWIFT Trialists. Effect of endovascular reperfusion in relation to site of arterial occlusion. *Neurology*. 2016; 86: 762-770. doi: 10.1212/WNL.0000000000002399
106. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S, Chaudhry ZA, Issa MA, Fugate JE, Linfante I, Liebeskind DS, Khatri P, Jovin TG, et al; for the Cerebral Angiographic Revascularization Grading Collaborators. Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy. *Stroke*. 2013; 44: 2509-2512. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001990
107. Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, Kemp S, McTaggart R, Zaharchuk G, Bammer R, Albers GW; DEFUSE 2 Investigators. Correlation of AOL recanalization, TIMI reperfusion and TICI reperfusion with infarct growth and clinical outcome. *J Neurointerv Surg*. 2014; 6: 724-728. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010973
108. Muir KW, Ford GA, Messow CM, Ford I, Murray A, Clifton A, Brown MM, Madigan J, Lenthall R, Robertson F, et al; PISTE Investigators. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88: 38-44. doi: 10.1136/jnnp-2016-314117
109. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, Frei D, Shownkeen H, Budzik R, Ajani ZA, et al; THERAPY Trial Investigators. Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. *Stroke*. 2016; 47: 2331-2338. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013372
110. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, et al; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368: 893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300
111. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368: 904-913. doi: 10.1056/NEJMoa1213701
112. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, et al; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368: 914-923. doi: 10.1056/NEJMoa1212793

113. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS; TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012; 380: 1231-1240. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9
114. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO; SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 380: 1241-1249. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1
115. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T; for the MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007; 38: 2633-2639. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488551
116. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999; 282: 2003-2011. doi: 10.1001/jama.282.21.2003
117. Тул Дж.Ф., Гусев Е.И., Сосудистые заболевания головного мозга: руководство для врачей. Пер. с англ. Под ред акад. РАМН Е.И. Гусева, проф. А.Б. Гехт. 6 изд. М.: ГЭОТАР-Медиа 2007; 608.
118. Рекомендации по ведению больных с ишемическими инсультами и транзиторными ишемическими атаками Европейского общества по борьбе с инсультами (ESO), 2008 *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507. Available at: <http://nsicu.ru/uploads/attachment/file/61/StrokeGuidelinesRussian.pdf> (рус. яз.) <http://www.karger.com/Article/Pdf/131083>
119. Рекомендации по ведению больных с острым нарушением мозгового кровообращения Американской ассоциации сердца (AHA) и Американской ассоциации по борьбе с инсультами (ASA) 2005 *Stroke* 2005; 36: 916-923. Available at: [http://stroke.ahajournals.org/content/36/4/916.e\[tract\]](http://stroke.ahajournals.org/content/36/4/916.e[tract])
120. Van Wijngaarden JD, Dirks M, Huijsman R, Niessen LW, Fabbriotti IN, Dippel DW; Promoting Acute Thrombolysis for Ischaemic Stroke (PRACTISE) Investigators. Hospital rates of thrombolysis for acute ischemic stroke: the influence of organizational culture. *Stroke*. 2009 Oct; 40 (10): 3390-2.
121. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk B, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44: 870-947.
122. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46: 000-000
123. Ois A, Cuadrado-Godia E, Rodríguez-Campello A, Jimenez-Conde J, Roquer J. High risk of early neurological recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2009; 40: 2727-2731. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.548032
124. De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, Howard VJ, Jovin T, Mazya MV, Paciaroni M, Manzone A, Far-chioni L, Caso V. Summary of evidence on early carotid intervention for recently symptomatic stenosis based on meta-analysis of current risks. *Stroke*. 2015; 46: 3423-3436. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010764
125. Marnane M, Ni Chroinin D, Callaly E, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Horgan G, Kyne L, Moroney J, McCormack PM, et al. Stroke recurrence within the time window recommended for carotid endarterectomy. *Neurology*. 2011; 77: 738-743. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822b00cf
126. Ohansson EP, Arnerlöv C, Wester P. Risk of recurrent stroke before carotid endarterectomy: the AN-SYSCAP study. *Int J Stroke*. 2013; 8: 220-227. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00790.x
127. Strömberg S, Nordanstig A, Bentzel T, Österberg K, Bergström GM. Risk of early recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015; 49: 137-144. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.11.004
128. Kazandjian C, Kretz B, Lemogne B, Aboa Eboulé C, Béjot Y, Steinmetz E. Influence of the type of cerebral infarct and timing of intervention in the early outcomes after carotid endarterectomy for symptomatic stenosis. *J Vasc Surg*. 2016; 63: 1256-1261. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.097
129. Azzini C, Gentile M, De Vito A, Traina L, Sette E, Fainardi E, Mascoli F, Casetta I. Very early carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016; 51: 482-486. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.11.006
130. Dachi K, Sadato A, Hayakawa M, Maeda S, Hirose Y. Acute carotid artery stenting in symptomatic high-grade cervical carotid artery stenosis. *Neurosurg Rev*. 2017; 40: 45-51. doi: 10.1007/s10143-016-0737-4

131. Vasconcelos V, Cassola N, da Silva EM, Baptista-Silva JC. Immediate versus delayed treatment for recently symptomatic carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 9: CD011401. doi: 10.1002/14651858.CD011401.pub2
132. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, Taylor DW, Haynes RB, Finan JW, Hachinski VC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke.* 1999; 30: 1751-1758. doi: 10.1161/01.str.30.9.1751
133. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, et al; HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2016; 316: 1279-1288. doi: 10.1001/jama.2016.13647
134. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Kaste M, von Kummer R, Lansberg MG, et al; on behalf of the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke.* 2016; 47: 2373-2379. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013644
135. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, et al; HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2016; 316: 1279-1288. doi: 10.1001/jama.2016.13647
136. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med.* 2018; 378: 11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442
137. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med.* 2018; 378: 708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973
138. R. Souillard-Scemama, M. Tisserand, D. Calvet, D. Jumadilova, S. Lion, G. Turc, M. Edjlali, C. Mellerio, C. Lamy, O. Naggara, J.-F. Meder, C. Oppenheim, An update on brain imaging in transient ischemic attack, *Journal of Neuroradiology* 2015; 42 (1): 3-11.
139. Wardlaw J, Brazzelli M, Miranda H, et al. An assessment of the cost-effectiveness of magnetic resonance, including diffusion-weighted imaging, in patients with transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review, meta-analysis and economic evaluation. *Health Technology Assessment, Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2014 Apr.; 18 (27).*
140. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 1138-1147. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6
141. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587
142. Ehrlich ME, Turner HL, Currie LJ, Wintermark M, Worrall BB, Southerland AM. Safety of computed tomographic angiography in the evaluation of patients with acute stroke: a single-center experience. *Stroke.* 2016; 47: 2045-2050. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013973
143. Aulicky P, Mikulik R, Goldmund D, Reif M, Dufek M, Kubelka T. Safety of performing CT angiography in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81: 783-787. doi: 10.1136/jnnp.2009.184002
144. Lima FO, Lev MH, Levy RA, Silva GS, Ebril M, de Camargo EC, Pomerantz S, Singhal AB, Greer DM, Ay H, et al. Functional contrast-enhanced CT for evaluation of acute ischemic stroke does not increase the risk of contrast-induced nephropathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010; 31: 817-821. doi: 10.3174/ajnr.A1927
145. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, Fox AJ, Symons SP, Buck BH, Black SE, Aviv RI. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29: 1826-1830. doi: 10.3174/ajnr.A1257
146. Krol AL, Dzialowski I, Roy J, Puetz V, Subramaniam S, Coutts SB, Demchuk AM. Incidence of radiocontrast nephropathy in patients undergoing acute stroke computed tomography angiography. *Stroke.* 2007; 38: 2364-2366. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.482778
147. Josephson SA, Dillon WP, Smith WS. Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging. *Neurology.* 2005; 64: 1805-1806. doi: 10.1212/01.WNL.0000161845.69114.62

148. Ehrlich ME, Turner HL, Currie LJ, Wintermark M, Worrall BB, Southerland AM. Safety of computed tomographic angiography in the evaluation of patients with acute stroke: a single-center experience. *Stroke*. 2016; 47: 2045-2050. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013973
149. Aulicky P, Mikulík R, Goldemund D, Reif M, Dufek M, Kubelka T. Safety of performing CT angiography in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 783-787. doi: 10.1136/jnnp.2009.184002
150. Lima FO, Lev MH, Levy RA, Silva GS, Ebril M, de Camargo EC, Pomerantz S, Singhal AB, Greer DM, Ay H, et al. Functional contrast-enhanced CT for evaluation of acute ischemic stroke does not increase the risk of contrast-induced nephropathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31: 817-821. doi: 10.3174/ajnr.A1927
151. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, Fox AJ, Symons SP, Buck BH, Black SE, Aviv RI. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29: 1826-1830. doi: 10.3174/ajnr.A1257
152. Krol AL, Dzialowski I, Roy J, Puetz V, Subramaniam S, Coutts SB, Demchuk AM. Incidence of radiocontrast nephropathy in patients undergoing acute stroke computed tomography angiography. *Stroke*. 2007; 38: 2364-2366. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.482778
153. Josephson SA, Dillon WP, Smith WS. Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging. *Neurology*. 2005; 64: 1805-1806. doi: 10.1212/01.WNL.0000161845.69114.62
154. Yaghi S., Willey J.Z., Cucchiara B. et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48: e343-e361. DOI: 10.1161/STR.0000000000000152. PMID: 29097489
155. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1581-1587.
156. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1317-1329. doi: 10.1056/NEJMoa0804656
157. Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. 2006; 37: 556-561. doi: 10.1161/01.STR.0000196942.84707.71.
158. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, Treurniet KM, Majoie CB, Marquering HA, Mazya MV, San Román L, Saver JL, Strbian D, Whiteley W, Hacke W. The Heidelberg Bleeding Classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke*. 2015; 46: 2981-2986. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010049
159. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke: PROACT Investigators: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke*. 1998; 29: 4-11.
160. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Dávalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G; for the SITS-MOST Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke*. 2008; 39: 3316-3322. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510768
161. Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. 2006; 37: 556-561. doi: 10.1161/01.STR.0000196942.84707.71.
162. Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC, Schwamm LH, Xian Y, Zhao X, Hernandez AF, Peterson ED, Cheng EM. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6: 262-269. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000089
163. Никитин А.С., Крылов В.В., Буров С.А., Петриков С.С., Асратян С.А., Камчатнов П.П., Кемеж Ю.В., Белков М.В., Завалишин Е.Е. Дислокационный синдром у больных со злокачественным течением массивного ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова* 2015; 3 (Спецвып. «Инсульт»): 20-26.

164. Aghaebrahim A, Streib C, Rangaraju S, Kenmuir CL, Giurgiutiu DV, Horev A, Saeed Y, Callaway CW, Guyette FX, Martin-Gill C, et al. Streamlining door to recanalization processes in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg*. 2017; 9: 340-345. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012324
165. Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, Creager MA, Fonarow GC, Gibbons RJ, Halperin JL, Hlatky MA, Jacobs AK, Mark DB, et al. ACC/ AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129: 2329-2345. doi: 10.1161/CIR.0000000000000042
166. Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke*. 2004; 35: 2477-2483. doi: 10.1161/01.STR.0000143453.78005.44
167. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007; 369: 293-298. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60151-2
168. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, Tomanek A, Frayne R, Buchan AM; ASPECTS Study Group. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1528-1533. doi: 10.1136/jnnp.2004.059261
169. Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke*. 2004; 35: 2477-2483. doi: 10.1161/01.STR.0000143453.78005.44
170. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007; 369: 293-298. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60151-2
171. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, Tomanek A, Frayne R, Buchan AM; ASPECTS Study Group. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1528-1533. doi: 10.1136/jnnp.2004.059261
172. Goldstein LB. Stroke code chest radiographs are not useful. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24 (5): 460-2. doi: 10.1159/000108437.
173. Saber H, Silver B, Santillan A, Azarpazhooh MR, Misra V, Behrouz R. Role of emergent chest radiography in evaluation of hyperacute stroke. *Neurology*. 2016; 87: 782-785. doi: 10.1212/WNL.0000000000002964
174. Thijs V. Atrial Fibrillation Detection: Fishing for An Irregular Heartbeat Before and After Stroke. *Stroke*. 2017 Oct; 48 (10): 2671-2677. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017083.
175. Maciel R, Palma R, Sousa P, Ferreira F, Nzwalo H. Acute stroke with concomitant acute myocardial infarction: will you thrombolysed? *J Stroke*. 2015 Jan; 17 (1): 84-6. doi: 10.5853/jos.2015.17.1.84.
176. Battaglini D, Robba C, Lopes da Silva A, Dos Santos Samary C, Leme Silva P, Dal Pizzol F, Pelosi P, Rocco PRM. Brain-heart interaction after acute ischemic stroke. *Crit Care*. 2020 Apr 21; 24 (1): 163. doi: 10.1186/s13054-020-02885-8
177. Kallmünzer B, Breuer L, Kahl N, Bobinger T, Raaz-Schrauder D, Huttner HB, Schwab S, Köhrmann M. Serious cardiac arrhythmias after stroke: incidence, time course, and predictors--a systematic, prospective analysis. *Stroke*. 2012 Nov; 43 (11): 2892-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.664318
178. Fernández-Menéndez S, García-Santiago R, Vega-Primo A, González Nafría N, Lara-Lezama LB, Redondo-Robles L, Montes-Montes M, Riveira-Rodríguez MC, Tejada-García J. Cardiac arrhythmias in stroke unit patients. Evaluation of the cardiac monitoring data. *Neurologia*. 2016 Jun; 31 (5): 289-95. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2015.03.013
179. Rizos T, Güntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, Reinhardt R, Hepp T, Kirchhof P, Aleynichenko E, Ringleb P, Hacke W, Veltkamp R. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke*. 2012 Oct; 43 (10): 2689-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.654954
180. Tsigvoulis G, Katsanos AH, Köhrmann M, Caso V, Perren F, Palaiodimou L, Deftereos S, Giannopoulos S, Ellul J, Krogias C, Mavridis D, Triantafyllou S, Alexandrov AW, Schellinger PD, Alexandrov AV. Duration of Implantable Cardiac Monitoring and Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke*. 2019 Sep; 21 (3): 302-311. doi: 10.5853/jos.2019.01067

181. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Köhrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013 Dec; 44 (12): 3357-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001884
182. Rubio Campal JM, García Torres MA, Sánchez Borque P, Navas Vinagre I, Zamarbide Capdepón I, Miracle Blanco Á, Bravo Calero L, Sáez Pinel R, Tuñón Fernández J, Serratosa Fernández JM. Detecting Atrial Fibrillation in Patients With an Embolic Stroke of Undetermined Source (from the DAF-ESUS registry). *Am J Cardiol*. 2020 Feb 1; 125 (3): 409-414. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.050.
183. Kitsiou A, Rogalewski A, Kalyani M, Deelawar S, Tribunyan S, Greeve I, Minnerup J, Israel C, Schäbitz WR. Atrial Fibrillation in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source during 3 Years of Prolonged Monitoring with an Implantable Loop Recorder. *Thromb Haemost*. 2021 Jun; 121(6): 826-833. doi: 10.1055/a-1346-2899.
184. Triantafyllou S, Katsanos AH, Dilaveris P, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Adreanides E, Liantinioti C, Tympas K, Zompola C, Theodorou A, Palaodimou L, Flevari P, Kosmidou M, Voumvourakis K, Parissis J, Deftereos S, Tsiygoulis G. Implantable Cardiac Monitoring in the Secondary Prevention of Cryptogenic Stroke. *Ann Neurol*. 2020 Nov; 88(5): 946-955. doi: 10.1002/ana.25886.
185. Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, Freedman B, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Bustamante A, Casadei B, Crijns HJGM, Doehner W, Engström G, Fauchier L, Friberg L, Gladstone DJ, Glotzer TV, Goto S, Hankey GJ, Harbison JA, Hobbs FDR, Johnson LSB, Kamel H, Kirchhof P, Korompoki E, Krieger DW, Lip GYH, Løchen ML, Mair-esse GH, Montaner J, Neubeck L, Ntaios G, Piccini JP, Potpara TS, Quinn TJ, Reiffel JA, Ribeiro ALP, Rienstra M, Rosenqvist M, Themistoclakis S, Sinner MF, Svendsen JH, Van Gelder IC, Wachter R, Wijeratne T, Yan B. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019 Nov 26; 140 (22): 1834-1850. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267
186. Poli S, Diedler J, Härtig F, Götz N, Bauer A, Sachse T, Müller K, Müller I, Stimpfle F, Duckheim M, Steeg M, Eick C, Schreieck J, Gawaz M, Ziemann U, Zuern CS. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke--a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2016 Feb; 23(2): 375-81. doi: 10.1111/ene.12843
187. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jan 28; 75(3): 333-340. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.024
188. Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, Freedman B, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Bustamante A, Casadei B, Crijns HJGM, Doehner W, Engström G, Fauchier L, Friberg L, Gladstone DJ, Glotzer TV, Goto S, Hankey GJ, Harbison JA, Hobbs FDR, Johnson LSB, Kamel H, Kirchhof P, Korompoki E, Krieger DW, Lip GYH, Løchen ML, Mair-esse GH, Montaner J, Neubeck L, Ntaios G, Piccini JP, Potpara TS, Quinn TJ, Reiffel JA, Ribeiro ALP, Rienstra M, Rosenqvist M, Themistoclakis S, Sinner MF, Svendsen JH, Van Gelder IC, Wachter R, Wijeratne T, Yan B. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019 Nov 26; 140 (22): 1834-1850. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267
189. Poli S, Diedler J, Härtig F, Götz N, Bauer A, Sachse T, Müller K, Müller I, Stimpfle F, Duckheim M, Steeg M, Eick C, Schreieck J, Gawaz M, Ziemann U, Zuern CS. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke--a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2016 Feb; 23(2): 375-81. doi: 10.1111/ene.12843
190. Li YG, Pastori D, Farcomeni A, et al. A Simple Clinical Risk Score (C₂HES_T) for Predicting Incident Atrial Fibrillation in Asian Subjects: Derivation in 471,446 Chinese Subjects, With Internal Validation and External Application in 451,199 Korean Subjects. *Chest*. 2019; 155(3): 510-518.
191. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1; 42(5): 373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
192. Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, Sirimarco G, Strambo D, Eskandari A, Karagkiozi E, Vemmou A, Korompoki E, Manios E, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P. Identification of patients with embolic stroke of undetermined source and low risk of new incident atrial fibrillation: The AF-ESUS score. *Int J Stroke*. 2021 Jan; 16(1): 29-38. doi: 10.1177/1747493020925281

193. Pagola J, Pagola C, Juega J, González-Alujas T, Alvarez-Sabin J, Molina CA. The Role of Echocardiography Screening at the Stroke Unit. *Front Neurol.* 2020 Sep 11; 11:1003. doi: 10.3389/fneur.2020.01003
194. Zhang L, Harrison JK, Goldstein LB. Echocardiography for the detection of cardiac sources of embolism in patients with stroke or transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012 Oct; 21(7): 577-82. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2011.01.005.
195. Fralick M, Goldberg N, Rohailla S, Guo Y, Burke MJ, Lapointe-Shaw L, Kwan JL, Weinerman AS, Rawal S, Tang T, Razak F, Verma AA. Value of routine echocardiography in the management of stroke. *CMAJ.* 2019 Aug 6; 191(31): E853-E859. doi: 10.1503/cmaj.190111.
196. Jordan K, Yaghi S, Poppas A, Chang AD, Mac Grory B, Cutting S, Burton T, Jayaraman M, Tsivgoulis G, Sabeh MK, Merkler AE, Kamel H, Elkind MSV, Furie K, Song C. Left Atrial Volume Index Is Associated With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation Detection After Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2019 Aug; 50(8): 1997-2001. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025384.
197. Stewart MH, Gilliland Y. Role of Transesophageal Echocardiography in Patients with Ischemic Stroke. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Nov-Dec; 61 (5-6): 456-467. doi: 10.1016/j.pcad.2018.11.007
198. Katsanos AH, Giannopoulos S, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Paraskevaidis I, Zompola C, Vadikolias K, Boviatsis E, Parissis J, Voumvourakis K, Kyritsis AP, Tsivgoulis G. The diagnostic yield of transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischaemia: a meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2016 Mar; 23(3): 569-79. doi: 10.1111/ene.12897
199. Schnabel RB, Camen S, Knebel F, Hagendorff A, Bavendiek U, Böhm M, Doehner W, Endres M, Gröschel K, Goette A, Huttner HB, Jensen C, Kirchhof P, Korosoglou G, Laufs U, Liman J, Morbach C, Nabavi DG, Neumann-Haefelin T, Pfeilschifter W, Poli S, Rizos T, Rolf A, Röther J, Schäbitz WR, Steiner T, Thomalla G, Wachter R, Haessler KG. Expert opinion paper on cardiac imaging after ischemic stroke. *Clin Res Cardiol.* 2021 Jul; 110(7): 938-958. doi: 10.1007/s00392-021-01834-x
200. Katsanos AH, Giannopoulos S, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Paraskevaidis I, Zompola C, Vadikolias K, Boviatsis E, Parissis J, Voumvourakis K, Kyritsis AP, Tsivgoulis G. The diagnostic yield of transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischaemia: a meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2016 Mar; 23(3): 569-79. doi: 10.1111/ene.12897
201. Mahmoud AN, Elgendy IY, Agarwal N et al. Identification and quantification of patent foramen ovale mediated shunts: echocardiography and transcranial Doppler. *Interv Cardiol Clin.* 2017; 6: 495-504.
202. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke.* 2002; 33: 2211-2216.
203. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ et al. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: A case-control study. *Stroke* 1998; 29: 1322-1328
204. Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, Msaouel P, Zaman MO, Gevorgyan R, Tobis JM. Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Echocardiography.* 2014 Oct; 31(9): 1036-48. doi: 10.1111/echo.12583
205. Hakimi R, Sivakumar S. Imaging of Carotid Dissection. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 Jan 19; 23(1): 2. doi: 10.1007/s11916-019-0741-9
206. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Четкин А.О., Древаль М.В., Кротенкова М.В., Захаркина М.В. Нарушения мозгового кровообращения при диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. Алгоритм диагностики. *Нервные болезни* 2016; 2:10-15.
207. Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N; ESO-KSU session participants. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13-15 November 2016. *Eur Stroke J.* 2017 Jun; 2(2): 95-102. doi: 10.1177/2396987317699144.
208. Buyck PJ, de Keyser F, Vanneste D, Wilms G, Thijs V, Demaerel D. CT density measurement and H:H ratio are useful in diagnosing acute cerebral venous sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34: 1568-72.
209. van Dam LF, van Walderveen MAA, Kroft LJM, Kruyt ND, Wermer MJH, van Osch MJP, Huisman MV, Klok FA. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis - A critical review. *Thromb Res.* 2020 May; 189: 132-139.
210. Pongmoragot J, Saposnik G. Intracerebral hemorrhage from cerebral venous thrombosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2012; 14(4): 382-389.
211. Buyck PJ, de Keyser F, Vanneste D, Wilms G, Thijs V, Demaerel D. CT density measurement and H:H ratio are useful in diagnosing acute cerebral venous sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34: 1568-72.
212. Canedo-Antelo M, Baleato-González S, Mosqueira AJ, et al. Radiologic Clues to Cerebral Venous Thrombosis. *Radiographics.* 2019; 39(6): 1611-1628.
213. Wasay M, Azeemuddin M. Neuroimaging of cerebral venous thrombosis. *J Neuroimaging.* 2005; 15: 118-28.

214. Rollins N, Ison C, Reyes T, Chia J. Cerebral MR venography in children: comparison of 2D time-of-flight and gadolinium-enhanced 3D gradient-echo techniques. *Radiology*. 2005; 235(3): 1011-7.
215. Conforto AB, Nader SN, Puglia Junior P, Yamamoto FI, Gonçalves MR, Vasconcelos FR, et al. Dural arteriovenous fistula and cerebral venous thrombosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015; 73: 548.
216. George M.G. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update. *Stroke*. 2020; 51(3): 729-735
217. Omran S.S., Lerario M.P., Gialdini G. et al. Clinical Impact of Thrombophilia Screening in Young Adults with Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019; 28(4): 882-88
218. Tan RY, Markus HS. Monogenic causes of stroke: now and the future. *J Neurol*. 2015 Dec; 262(12): 2601-16. doi: 10.1007/s00415-015-7794-4
219. Adams HP Jr. Cerebral vasculitis. *Handb Clin Neurol*. 2014; 119: 475-94. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00031-X
220. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*. Oxford, UK: Update Software CD000213 2003; 1.
221. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S. Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003 Nov; 34(11): 2599-603.
222. Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002; 31: 365-371.
223. Borsellino B, Schultz MJ, Gama de Abreu M, Robba C, Bilotta F. Mechanical ventilation in neurocritical care patients: a systematic literature review. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10: 1123-32
224. Rajasee V, Riggs B, Seder DB. Emergency neurological life support: airway, ventilation, and sedation. *Neurocrit Care*. 2017; 27(Suppl 1): 4-28.
225. Robba, C., Bonatti, G., Battaglini, D. et al. Mechanical ventilation in patients with acute ischaemic stroke: from pathophysiology to clinical practice. *Crit Care* 2019; 23: 388. doi:10.1186/s13054-019-2662-8
226. Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, Meurer W, Brice J, Chan YY, Gentile N, Hazinski MF. Part 11: adult stroke: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [published correction appears in *Circulation*. 2011;124:e404]. *Circulation*. 2010; 122(suppl 3): S818-S828
227. Ding J, Zhou D, Sui M, Meng R, Chandra A, Han J, Ding Y, Ji X. The effect of normobaric oxygen in patients with acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2018; 40(6): 433-44.
228. Araujo de Franca S, Tavares WM, Salinet ASM, Paiva WS, Teixeira MJ. Early tracheostomy in stroke patients: A meta-analysis and comparison with late tracheostomy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Apr; 203: 106554. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106554. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33607581
229. Bennett MH, Weibel S, Wasiak J, Schnabel A, French C, Kranke P. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD004954
230. Heyboer M 3rd, Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Hyperbaric oxygen therapy: side effects defined and quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2017; 6: 210-224.
231. Bath, PM, Krishnan, K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD000039.
232. Appiah, KO, Minhas, JS, Robinson, TG. Managing high blood pressure during acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 8-13.
233. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, Wu YL, Lee JE, Rao NM, Feng W, Saver JL. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. *Stroke*. 2015; 46: 1883-1889. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009552
234. Stead LG, Gilmore RM, Vedula KC, Weaver AL, Decker WW, Brown RD Jr. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. *Neurology*. 2006; 66: 1878-1881. doi: 10.1212/01.wnl.0000219628.78513.b5
235. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, Jagger C. Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 48-56. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70263-1
236. He J, ZhangY, XuT, ZhaoQ, WangD, ChenCS, TongW, LiuC, XuT, JuZ, PengY, PengH, LiQ, GengD, ZhangJ, LiD, ZhangF, GuoL, SunY, WangX, CuiY, LiY, MaD, YangG, GaoY, YuanX, BazzanoLA, ChenJ; CATIS Investigators. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311: 479-489. doi: 10.1001/jama.2013.282543

237. Sandset, EC, Bath, PM, Boysen, G, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377: 741-750.
238. Bath, PM, Woodhouse, L, Scutt, P, et al. ENOS trial investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 617-628.
239. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *European Stroke Journal* 2021; 6(2): X48-L89.
240. Visvanathan A, Dennis M, Whiteley W. Parenteral fluid regimens for improving functional outcome in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD011138.
241. Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, Mayer O, Vanek J, Filipovsky J, Cifkova R. Low blood pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with decreased survival. *J Hypertens*. 2015; 33: 339-345. doi: 10.1097/HJH.0000000000000414
242. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, Swaminathan R, Wolfe CD, Rudd AG: Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke* 2000; 31: 2043-2048.
243. Butcher K, Christensen S, Parsons M, De Silva DA, Ebinger M, Levi C, Jeerakathil T, Campbell BC, Barber PA, Bladin C, Fink J, Tress B, Donnan GA, Davis SM; for the EPITHET Investigators. Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation. *Stroke*. 2010; 41: 72-77.
244. Perini F, De Boni A, Marcon M, Bolgan I, Pellizzari M, Dionisio LD. Systolic blood pressure contributes to intracerebral haemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2010; 10.
245. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, Wahlgren N, Ahmed N; for the SITS Investigators. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012; 43: 1524-1531.
246. Waltimo T, Haapaniemi E, Surakka IL, Melkas S, Sairanen T, Sibolt G, Tatlisumak T, Strbian D. Post-thrombolytic blood pressure and symptomatic intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2016; 23: 1757-1762.
247. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, Li Q, Billot L, Delcourt C, Bath PM, Broderick JP, Demchuk AM, Donnan GA, Durham AC, Lavados PM, Lee TH, Levi C, Martins SO, Olavarria VV, Pandian JD, Parsons MW, Pontes-Neto OM, Ricci S, Sato S, Sharma VK, Silva F, Song L, Thang NH, Wardlaw JM, Wang JG, Wang X, Woodward M, Chalmers J, Robinson TG; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Mar 2; 393(10174): 877-888.
248. Liu K, Yan S, Zhang S, Guo Y, Lou M. Systolic blood pressure variability is associated with severe hemorrhagic transformation in the early stage after thrombolysis. *Transl Stroke Res*. 2016; 7: 186-191.
249. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4; 378(1): 11-21.
250. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Roman L, Serena J, Abilleira S, Ribo M, Millan M, Urra X, Cardona P, Lopez-Cancio E, Tomasello A, Castano C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Perez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofre M, Davalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2296-2306.
251. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnilde Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2285-2295.
252. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H,

de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1009-1018.

253. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 1138-1147.

254. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, vanden Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama a Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, deBruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, SchreuderTH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg- Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, JenniskensSF, BeenenLF, vandenBergR, KoudstaalPJ, vanZwamWH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MRCLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 11-20.

255. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:1019-1030.

256. Bath PM, Krishnan K, Appleton JP. Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 21; 4: CD000398;

257. Bath PM, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 28; (10): CD000039

258. Bath PM. Theophylline, aminophylline, caffeine and analogues for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD000211.

259. Zhang J, Liu J, Li D, Zhang C, Liu M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Feb 13; 2: CD001928.

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

261. Mullen MT, Parthasarathy AB, Zandieh A, Baker WB, Mesquita RC, Loomis C, Torres J, Guo W, Favilla CG, Messé SR, Yodh AG, Detre JA, Kasner SE. Cerebral Blood Flow Response During Bolus Normal Saline Infusion After Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Nov; 28(11): 104294.

262. Bhalla A, Wolfe CD, Rudd AG. Management of acute physiological parameters after stroke. *QJM.* 2001 Mar; 94(3): 167-72.

263. Dharmasaroja PA. Fluid Intake Related to Brain Edema in Acute Middle Cerebral Artery Infarction. *Transl Stroke Res.* 2016 Feb; 7(1): 49-53.

264. Shackford SR, Zhuang J, Schmoker J. Intravenous fluid tonicity: effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. *J Neurosurg.* 1992; 76(1): 91-8.

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

266. van der Jagt, M. Fluid management of the neurological patient: a concise review. *Crit Care* 2016; 20: 126. Doi: 10.1186/s13054-016-1309-2

267. Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; 8: CD000103. DOI:10.1002/14651858.CD000103.pub2.

268. SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *The New England Journal of Medicine* 2004; 350: 2247-56.

269. Middleton, S, McElduff, P, Ward, J. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): A cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1699-706.

270. Middleton, S, Drury, P, Levi, CR. What processes of clinical care are associated with 90-day survival and independence? Results from the quality in acute stroke care QASC trial. *Int J Stroke* 2012; 7: 25.

271. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a metaanalysis of studies in patients. *Stroke*. 2000 Feb; 31(2): 410-4.
272. Prasad K, Krishnan PR. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 404-8.
273. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke* 1995; 26: 2040-3.
274. Saxena M, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, Finfer S, Beasley R, Hyam J, Menon D, Rowan K, Myburgh J. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med*. 2015; 41: 823-832.
275. Drury P, Levi C, McInnes E et al. Management of fever, hyperglycemia, and swallowing dysfunction following hospital admission for acute stroke in New South Wales, Australia. *Int J Stroke* 2014; 9: 23-3.
276. Castillo J, Davalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 2455-60.
277. Middleton, S, McElduff, P, Ward, J. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): A cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1699-706.
278. Saxena M, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, Finfer S, Beasley R, Hyam J, Menon D, Rowan K, Myburgh J. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med*. 2015; 41: 823-832.
279. Rincon F, Hunter K, Schorr C, Dellinger RP, Zanotti-Cavazzoni S. The epidemiology of spontaneous fever and hypothermia on admission of brain injury patients to intensive care units: a multicenter cohort study. *J Neurosurg*. 2014 Oct; 121(4): 950-60.
280. Niven DJ, Laupland KB. Pyrexia: aetiology in the ICU. *Crit Care*. 2016 Sep 1; 20: 247.
281. Westendorp WF, Vermeij JD, Zock E, Hooijenga IJ, Kruyt ND, Bosboom HJ, Kwa VI, Weisfelt M, Remmers MJ, ten Houten R, Schreuder AH, Vermeer SE, van Dijk EJ, Dippel DW, Dijkgraaf MG, Spanjaard L, Vermeulen M, van der Poll T, Prins JM, Vermeij FH, Roos YB, Kleyweg RP, Kerkhoff H, Brouwer MC, Zwinderman AH, van de Beek D, Nederkoorn PJ; PASS investigators. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet*. 2015 Apr 18;385(9977):1519-26.
282. Vermeij JD, Westendorp WF, Dippel DW, van de Beek D, Nederkoorn PJ. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 22;1:CD008530.
283. Liu L, Xiong XY, Zhang Q, Fan XT, Yang QW. The Efficacy of Prophylactic Antibiotics on Post-Stroke Infections: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2016 Nov 14;6:36656 .
284. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, Rapp K, Ernstrom K, Rzesiewicz T, Parker S, Concha M, Hussain S, Agarwal S, Meyer B, Jurf J, Altafullah I, Raman R. Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke*. 2016;47:2888-2895.
285. Geurts M, Petersson J, Brizzi M, Olsson-Hau S, Luijckx GJ, Algra A, Dippel DW, Kappelle LJ, van der Worp HB. COOLIST (Cooling for Ischemic Stroke Trial): a multicenter, open, randomized, phase II, clinical trial. *Stroke*. 2017;48:219-221.
286. van der Worp, H. B., Macleod, M. R., Bath, P. M., Bathula, R., Christensen, H., Colam, B., Schwab, S. (2019). Therapeutic hypothermia for acute ischaemic stroke. Results of a European multicentre, randomised, phase III clinical trial. *European Stroke Journal*, 4(3), 254-262
287. Piironen K, Putaala J, Rosso C, et al. Glucose and acute stroke: evidence for an interlude. *Stroke* 2012; 43:898-902.
288. Zuurbier SM, Hiltunen S, Tatlisumak T, et al. Admission hyperglycemia and clinical outcome in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2016; 47: 390-396;
289. Fuentes, B., Ntaios, G., Putaala, J., Thomas, B., Turc, G., & Dez-Tejedor, E. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on glycaemia management in acute stroke. *European Stroke Journal* 2018; 3 (1): 5-21.
290. Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, Kruus LK, Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med*. 2006; 13: 174-180.
291. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003; 34: 2208-2214.

292. Ntaios G, Egli M, Faouzi M, Michel P. J-shaped association between serum glucose and functional outcome in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2010 Oct; 41(10): 2366-70.
293. Zuurbier SM, Hiltunen S, Tatlisumak T, et al. Admission hyperglycemia and clinical outcome in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2016; 47: 390-396.
294. Johnston KC, Bruno A, Barrett K, et al. Stroke hyperglycemia insulin network effort (SHINE) trial primary results. International Stroke Conference 2019. Available at: https://nettl.umich.edu/sites/default/files/docs/shine_isc_2019.final.pdf. Accessed 16 Apr 2019.
295. Fuentes, B., Ntaios, G., Putaala, J., Thomas, B., Turc, G., & D'ez-Tejedor, E. (2018). European Stroke Organisation (ESO) guidelines on glycaemia management in acute stroke. *European Stroke Journal* 2018; 3(1): 5-21.
296. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46-e110.
297. Kim JT, Liebeskind DS, Jahan R, Menon BK, Goyal M, Nogueira RG, Iovsereanu VM, Gralla J, Saver JL. Impact of hyperglycemia according to the collateral status on outcomes in mechanical thrombectomy. *Stroke* 2018; 49: 2706-271.
298. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejó JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019 Feb; 38(1): 48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037. Epub 2018 Sep 29.
299. Dennis M, Lewis S, Cranswick G, Forbes J; FOOD Trial Collaboration. FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. *Health Technol Assess*. 2006;10:iii-iv, ix.
300. Geeganage C, Beavan J, Ellender S, Bath PM. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD000323.
301. Zusman O, Bendavid I, Kagan I, Theilla M, Cohen J, Singer P. Early administration of protein in critically ill patients: a large retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2018. submitted for publication.
302. KoekkoekWACK, van Setten CCH, Olthof LE, Kars JCN, van Zanten ARH. Timing of PROTein INtake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: the PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr* 2018. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.012
303. Elke G, van Zanten ARH, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2016; 20: 117.
304. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejó JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019 Feb; 38(1): 48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037. Epub 2018 Sep 29.
305. Middleton S, McElduff P, Ward J et al. Implementation of evidence based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): A cluster randomized controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1699-706.
306. Miles A, Zeng IS, McLauchlan H, Huckabee ML. Cough reflex testing in dysphagia following stroke: a randomized controlled trial. *J Clin Med Res*. 2013; 5: 222-233.
307. Joundi RA, Martino R, Saposnik G, Giannakeas V, Fang J, Kapral MK. Predictors and outcomes of dysphagia screening after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017; 48: 900-906
308. Geeganage C, Beavan J, Ellender S, Bath PM. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD000323.
309. Sorensen RT, Rasmussen RS, Overgaard K, Lerche A, Johansen AM, Lindhardt T. Dysphagia screening and intensified oral hygiene reduce pneumonia after stroke. *J Neurosci Nurs*. 2013; 45: 139-146.
310. Brady M, Furlanetto D, Hunter RV, Lewis S, Milne V. Staff-led interventions for improving oral hygiene in patients following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006: CD003864.
311. Wagner C, Marchina S, Deveau JA, Frayne C, Sulmonte K, Kumar S. Risk of stroke-associated pneumonia and oral hygiene. *Cerebrovasc Dis*. 2016; 41: 35-39.
312. Sandercock PA, Leong TS. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 4; 4(4): CD000119.
313. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein

thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Aug 10; 382 (9891): 516-24.

314. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2016 Mar; 1(1): 6-19. doi: 10.1177/2396987316628384

315. Dennis M, Mardi N, Graham C, et al. for the CLOTS, trials collaboration. The timing, extent, progression and regression of DVT in immobile stroke patients: observational data from the CLOTS randomized trials. *J Thromb Haem* 2011; 9: 2193-2200.

316. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke* 2004; 35: 2320-2325.

317. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001; 32: 262.

318. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, Rudd A, Bowler G. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Jun 6; 373(9679): 1958-65.

319. Decousus H, Tapson VF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011; 139: 69-79.

320. Rosenberg DJ, Press A, et al. External validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in medical patients. *Thromb Haemost*. 2016; 116: 530-6

321. Muscari A, Faccioli L, Lega MV, Lorusso A, Masetti M, Pastore Trossello M, Puddu GM, Spinardi L, Zoli M. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav*. 2020 Jan; 10(1): e01497.

322. Best JG, Ambler G, Wilson D, Lee KJ, Lim JS et al.; Microbleeds International Collaborative Network. Development of imaging-based risk scores for prediction of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke in patients taking antithrombotic therapy after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol*. 2021 Apr; 20(4): 294-303.

323. Muscari A, Faccioli L, Lega MV, Lorusso A, Masetti M, Pastore Trossello M, Puddu GM, Spinardi L, Zoli M. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav*. 2020 Jan; 10(1): e01497.

324. Li L, Poon MTC, Samarasekera NE, Perry LA, Moullaali TJ, Rodrigues MA, Loan JJM, Stephen J, Lerpiniere C, Tuna MA, Gutnikov SA, Kuker W, Silver LE, Al-Shahi Salman R, Rothwell PM. Risks of recurrent stroke and all serious vascular events after spontaneous intracerebral haemorrhage: pooled analyses of two population-based studies. *Lancet Neurol*. 2021 Jun; 20(6): 437-447.

325. Prasad BK, Banerjee AK, Howard H. Incidence of deep vein thrombosis and the effect of pneumatic compression of the calf in elderly hemiplegics. *Age Ageing*. 1982 Feb; 11(1): 42-4.

326. Spinelli M, Corea F, Bignamini V, et al. Early vital and functional outcome of acute ischaemic stroke patients: influence of deep vein thrombosis prevention with pneumatic compression devices. *J Neurol* 2006; 253: 135.

327. Sandercock PA, Leong TS. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD000119.

328. Shorr AF, Jackson WL, Sherner JH, Moores LK. Differences between low-molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention following ischemic stroke: a metaanalysis. *Chest* 2008; 133: 149.

329. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a metaanalysis of controlled studies. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 893.

330. Naccarato M, Chiodo Grandi F, Dennis M, Sandercock PAG. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001922.

331. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. 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 Dec; 50(12): e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211

332. Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM*. 2000 Jun; 93(6): 359-64. doi: 10.1093/qjmed/93.6.359
333. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей: клинические рекомендации. М. 2020.
334. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей: рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU). М. 2011; 67.
335. Европейско-азиатские рекомендации по ведению пациентов с инфекциями, связанными с уретральными катетерами, и по профилактике катетер-ассоциированных инфекций. М. 2008; 83-91.
336. Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU), Урологической ассоциации Азии (UAA) //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. М. 2008; 10 (3).
337. Pressure Ulcer Prevention and Treatment Protocol: Health Care Protocol. Bloomington, MN; Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI): 3rd edition. 2012 January.
338. van der Worp HB, Hofmeijer J, Jüttler E, Lal A, Michel P, Santalucia P, Schönenberger S, Steiner T, Thomalla G. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on the management of space-occupying brain infarction. *Eur Stroke J*. 2021 Jun; 6(2): XC-CX. doi: 10.1177/23969873211014112.
339. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. "Malignant" middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996; 53: 309-315.
340. Ropper AH, Shafran B. Brain edema after stroke: clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol*. 1984; 41: 26-29.
341. Wijdicks EF, Diring MN. Middle cerebral artery territory infarction and early brain swelling: progression and effect of age on outcome. *Mayo Clin Proc*. 1998; 73: 829-836.
342. Malm J, Bergenheim AT, Enblad P, Hardemark HG, Koskinen LO, Naredi S, Nordstrom CH, Norrving B, Uhlin J, Lindgren A. The Swedish Malignant Middle Cerebral Artery Infarction Study: long-term results from a prospective study of hemicraniectomy combined with standardized neurointensive care. *Acta Neurol Scand*. 2006; 113: 25-30.
343. Bardutzky J, Schwab S. Antiedema therapy in ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38: 3084-3094.
344. Schizodimos, Theodoros et al. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit. *Journal of anesthesia* 2020; 34(5): 741-757.
345. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, Hacke W. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 1998; 29: 1888-1893.
346. Reinink, H, Jüttler, E, Hacke, W, et al. Surgical decompression for space-occupying hemispheric infarction: a systematic review and individual patient Meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2021; 78: 208-216.
347. Vahedi, K, Hofmeijer, J, Juettler, E, et al. Early decompressive surgery in malignant Middle cerebral artery infarction: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215-222.
348. Diring MN, Scalfani MT, Zazulia AR, Videen TO, Dhar R. Cerebral hemodynamic and metabolic effects of equi-osmolar doses mannitol and 23.4% saline in patients with edema following large ischemic stroke. *Neurocrit Care*. 2011; 14: 11-17.
349. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke*. 1998; 29: 1550-1555.
350. Holden DN, Yung FH, Entezami P. Hypertonic saline buffered with sodium acetate for intracranial pressure management. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Feb; 201: 106435. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106435. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33373834;
351. Chen H, Song Z, Dennis JA. Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 17; 1(1): CD010904. doi: 10.1002/14651858.CD010904.pub3. PMID: 31978260; PMCID: PMC6984412.
352. Badenes R, Hutton B, Citerio G, Robba C, Aguilar G, Alonso-Arroyo A, Taccone FS, Tornero C, Catalá-López F. Hyperosmolar therapy for acute brain injury: study protocol for an umbrella review of meta-analyses and an evidence mapping. *BMJ Open*. 2020 Feb 6; 10(2): e033913. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033913.
353. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med*. 2010; 38: 1348-1359.
354. Muizelaar, JP, Marmarou, A, Ward, JD, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991; 75: 731.
355. Wan YH, Nie C, Wang HL, Huang CY. Therapeutic hypothermia (different depths, durations, and rewarming speeds) for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23: 2736-2747.

356. Quizilbash N, Lewington SL, Lopez-arietta J. Corticosteroids for acute ischemic stroke. Cochrane library. Oxford (United Kingdom): Update software 2001; 1.
357. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Jun 23; 379(9834): 2364-72.
358. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD000213.
359. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rtPA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363: 768–774. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4
360. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014 Nov 29; 384 (9958): 1929-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5
361. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Fatar M, Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber PA, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger PD, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA; EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4·5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019 Jul 13; 394 (10193): 139-147.
362. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai CH, Lee JT, Phan TG, Mahant N, Sun MC, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen CH, Hu CJ, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng JS, Clissold B, Markus R, Lin CH, Lien LM, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA; EXTEND Investigators. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019 May 9; 380 (19): 1795-1803.
363. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014 Nov 29; 384(9958): 1929-35.
364. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Kaste M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Murray GD, Sandercock PA, Toni D, Toyoda K, Wardlaw JM, Whiteley WN, Baigent C, Hacke W, Howard G; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2373-9.
365. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 29; 2014(7): CD000213.
366. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitz G, Phillips SJ, Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jun 23; 379(9834): 2352-63.
367. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. 2000 Apr; 31(4): 811-6.
368. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a

randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999 Dec 1;282(21):2019-26.

369. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995 Oct 4; 274(13): 1017-25.

370. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998 Oct 17; 352(9136): 1245-51.

371. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM; EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008 Apr; 7(4): 299-309.

372. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Kaste M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Murray GD, Sandercock PA, Toni D, Toyoda K, Wardlaw JM, Whiteley WN, Baigent C, Hacke W, Howard G; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke*. 2016 Sep; 47(9): 2373-9.

373. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014 Nov 29; 384(9958): 1929-35.

374. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 29; 2014(7): CD000213.

375. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez de la Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff C; WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16; 379(7): 611-622.

376. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, Wu O, Bendszus M, Bladin CF, Campbell BCV, Cheng B, Churilov L, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Fukuda-Doi M, Inoue M, Kleinig TJ, Latour LL, Lemmens R, Levi CR, Leys D, Miwa K, Molina CA, Muir KW, Nighoghossian N, Parsons MW, Pedraza S, Schellinger PD, Schwab S, Simonsen CZ, Song SS, Thijs V, Toni D, Hsu CY, Wahlgren N, Yamamoto H, Yassi N, Yoshimura S, Warach S, Hacke W, Toyoda K, Donnan GA, Davis SM, Gerloff C; Evaluation of unknown Onset Stroke thrombolysis trials (EOS) investigators. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2020 Nov 14; 396(10262): 1574-1584.

377. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tournias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn T, Köhrmann M, Endres M, Kang DW, Dousset V, Sorensen AG, Liebeskind DS, Fiebach JB, Fiehler J, Gerloff C; STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011 Nov; 10(11): 978-86.

378. Koga M, Yamamoto H, Inoue M, Asakura K, Aoki J, Hamasaki T, Kanzawa T, Kondo R, Ohtaki M, Itabashi R, Kamiyama K, Iwama T, Nakase T, Yakushiji Y, Igarashi S, Nagakane Y, Takizawa S, Okada Y, Doijiri R, Tsujino A, Ito Y, Ohnishi H, Inoue T, Takagi Y, Hasegawa Y, Shiokawa Y, Sakai N, Osaki M, Uesaka Y, Yoshimura S, Urabe T, Ueda T, Ihara M, Kitazono T, Sasaki M, Oita A, Yoshimura S, Fukuda-Doi M, Miwa K, Kimura K, Minematsu K, Toyoda K; THAWS Trial Investigators. Thrombolysis With Alteplase at 0.6 mg/kg for Stroke With Unknown Time of Onset: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2020 May; 51(5): 1530-1538.

379. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda G, Poli S, Schellinger P, Schwab S, Serena J, Toni D, Wahlgren N, Hacke W; ECASS-4 study group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke*. 2019 Jul; 14(5): 483-490.

380. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai CH, Lee JT, Phan TG, Mahant N, Sun MC, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen CH, Hu CJ, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng JS, Clissold B, Markus R, Lin CH, Lien LM, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA; EXTEND Investigators. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019 May 9; 380(19): 1795-1803. doi: 10.1056/NEJMoa1813046.
381. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Broderick JP, Chen X, Chen G, Sharma VK, Kim JS, Thang NH, Cao Y, Parsons MW, Levi C, Huang Y, Olavarria VV, Demchuk AM, Bath PM, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Ricci S, Roffe C, Pandian J, Billot L, Woodward M, Li Q, Wang X, Wang J, Chalmers J; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2016 Jun 16; 374(24): 2313-23.
382. Wang X, Robinson TG, Lee TH, Li Q, Arima H, Bath PM, Billot L, Broderick J, Demchuk AM, Donnan G, Kim JS, Lavados P, Lindley RI, Martins SO, Olavarria VV, Pandian JD, Parsons MW, Pontes-Neto OM, Ricci S, Sharma VK, Thang NH, Wang JG, Woodward M, Anderson CS, Chalmers J; Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (ENCHANTED) Investigators. Low-Dose vs Standard-Dose Alteplase for Patients With Acute Ischemic Stroke: Secondary Analysis of the ENCHANTED Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Nov 1; 74(11): 1328-1335.
383. Carr SJ, Wang X, Olavarria VV, Lavados PM, Rodriguez JA, Kim JS, Lee TH, Lindley RI, Pontes-Neto OM, Ricci S, Sato S, Sharma VK, Woodward M, Chalmers J, Anderson CS, Robinson TG; ENCHANTED Investigators. Influence of Renal Impairment on Outcome for Thrombolysis-Treated Acute Ischemic Stroke: ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study) Post Hoc Analysis. *Stroke*. 2017 Sep; 48(9): 2605-2609.
384. Chen G, Wang X, Robinson TG, Pikkemaat M, Lindley RI, Zhou S, Ping L, Liu W, Liu L, Chalmers J, Anderson CS; ENCHANTED Investigators. Comparative effects of low-dose versus standard-dose alteplase in ischemic patients with prior stroke and/or diabetes mellitus: The ENCHANTED trial. *J Neurol Sci*. 2018 Apr 15; 387: 1-5.
385. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, Han MK, Bae HJ, Lee SH. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment. *Neurology*. 2016;87:996-1002
386. Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN, Cohen G, Blackwell L, Murray GD, Sandercock PA; IST-3 Collaborative Group. Alteplase for acute ischemic stroke: outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial. *Stroke*. 2015 Mar; 46(3): 746-56.
387. Chellinger PD, Tsivgoulis G. Another Enchantment From ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study): Are Savings and Safety More Salutory Than Efficacy? *Stroke*. 2017 Jul; 48(7): 1720-1722.
388. Pan X, Zhu Y, Zheng D, Liu Y, Yu F, Yang J. Prior antiplatelet agent use and outcomes after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2015 Apr; 10(3): 317-23.
389. Luo S, Zhuang M, Zeng W, Tao J. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients Receiving Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of 19 Studies. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 20; 5(5): e003242.
390. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Zand R, Sharma VK, Köhrmann M, Giannopoulos S, Dardiotis E, Alexandrov AW, Mitsias PD, Schellinger PD, Alexandrov AV. Antiplatelet pretreatment and outcomes in intravenous thrombolysis for stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017 Jun; 264(6): 1227-1235.
391. Malhotra K, Katsanos AH, Goyal N, Ahmed N, Strbian D, Palaiodimou L, Karapanayiotides T, Alexandrov AW, Grotta JC, Alexandrov AV, Tsivgoulis G. Safety and efficacy of dual antiplatelet pretreatment in patients with ischemic stroke treated with IV thrombolysis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020 Feb 18; 94(7): e657-e666.
392. Hacke W, Lichy C. Thrombolysis for acute stroke under antiplatelet therapy: safe enough to be beneficial? *Nat Clin Pract Neurol*. 2008 Sep; 4(9): 474-5.
393. Robinson TG, Wang X, Arima H, Bath PM, Billot L, Broderick JP, Demchuk AM, Donnan GA, Kim JS, Lavados PM, Lee TH, Lindley RI, Martins SO, Olavarria VV, Pandian JD, Parsons MW, Pontes-Neto OM, Ricci S, Sato S, Sharma VK, Nguyen TH, Wang JG, Woodward M, Chalmers J, Anderson CS; ENCHANTED Investigators. Low-Versus Standard-Dose Alteplase in Patients on Prior Antiplatelet Therapy: The ENCHANTED Trial (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study). *Stroke*. 2017 Jul; 48(7): 1877-1883.

394. Schellinger PD, Tsivgoulis G. Another Enchantment From ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study): Are Savings and Safety More Salutory Than Efficacy? *Stroke*. 2017 Jul; 48(7): 1720-1722.
395. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke*. 2014 Jul; 9(5): 627-32.
396. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ, Heidbüchel H; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9; 23(10): 1612-1676.
397. Heidbüchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May; 15(5): 625-51.
398. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. 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 Dec; 50(12): e344-e418.
399. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ, Heidbüchel H; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9; 23(10): 1612-1676.
400. Steiner T, Köhrmann M, Schellinger PD, Tsivgoulis G. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Associated Bleeding and Its Antidotes. *J Stroke*. 2018 Sep; 20(3): 292-301.
401. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Abraham A, Althaus K, Becks G, Berrouschot J, Berthel J, Bode FJ, Burghaus L, Cangür H, Daffertshofer M, Edelbusch S, Eggers J, Gerlach R, Gröschel K, Große-Dresselhaus F, Günther A, Haase CG, Haensch CA, Harloff A, Heckmann JG, Held V, Hieber M, Kauert A, Kern R, Kerz T, Köhrmann M, Kraft P, Kühnlein P, Latta J, Leinisch E, Lenz A, Leithner C, Neumann-Haefelin T, Mäurer M, Müllges W, Nolte CH, Obermann M, Partowi S, Patzschke P, Poli S, Pulkowski U, Purucker J, Rehfeldt T, Ringleb PA, Röther J, Rossi R, El-Sabassy H, Sauer O, Schackert G, Schäfer N, Schellinger PD, Schneider A, Schuppner R, Schwab S, Schwarte O, Seitz RJ, Senger S, Shah YP, Sindern E, Sparenberg P, Steiner T, Szabo K, Urbanek C, Sarnowski BV, Weissenborn K, Wienecke P, Witt K, Wruck R, Wunderlich S. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany-Updated series of 120 cases. *Int J Stroke*. 2020 Aug; 15(6): 609-618.
402. Frol S, Sagris D, Pretnar Oblak J, Šabovič M, Ntaios G. Intravenous Thrombolysis After Dabigatran Reversal by Idarucizumab: A Systematic Review of the Literature. *Front Neurol*. 2021 Jun 3; 12: 666086.
403. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3; 377(5): 431-441.
404. Reilly PA, van Ryn J, Grottke O, Glund S, Stangier J. Idarucizumab, a Specific Reversal Agent for Dabigatran: Mode of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Safety and Efficacy in Phase 1 Subjects. *Am J Med*. 2016 Nov; 129(11S): S64-S72.
405. Frol S, Sagris D, Pretnar Oblak J, Šabovič M, Ntaios G. Intravenous Thrombolysis After Dabigatran Reversal by Idarucizumab: A Systematic Review of the Literature. *Front Neurol*. 2021 Jun 3; 12: 666086.
406. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke*. 2014 Jul; 9(5): 627-32.
407. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ, Heidbüchel H; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9; 23(10): 1612-1676.
408. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous

thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014 Nov 29; 384(9958): 1929-35.

409. Bluhmki E, Danays T, Biegert G, Hacke W, Lees KR. Alteplase for Acute Ischemic Stroke in Patients Aged >80 Years: Pooled Analyses of Individual Patient Data. *Stroke*. 2020 Aug; 51(8): 2322-2331.

410. Khatri P, Conaway MR, Johnston KC; Acute Stroke Accurate Prediction Study (ASAP) Investigators. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Feb; 43(2): 560-2.

411. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN Jr, Starr M, Mejilla J, Broderick J, Chatterjee A, Jauch EC, Levine SR, Romano JG, Saver JL, Vagal A, Purdon B, Devenport J, Pavlov A, Yeatts SD; PRISMS Investigators. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jul 10; 320(2): 156-166.

412. Tsivgoulis G, Goyal N, Katsanos AH, Malhotra K, Ishfaq MF, Pandhi A, Frohler MT, Spiotta AM, Anadani M, Psychogios M, Maus V, Siddiqui A, Waqas M, Schellinger PD, Groen M, Krogias C, Richter D, Saqqur M, Garcia-Bermejo P, Mokin M, Leker R, Cohen JE, Magoufis G, Psychogios K, Lioutas VA, Van Nostrand M, Sharma VK, Paciaroni M, Rentzos A, Shoirah H, Mocco J, Nickele C, Mitsias PD, Inoa V, Hoit D, Eljovich L, Arthur AS, Alexandrov AV. Intravenous thrombolysis for large vessel or distal occlusions presenting with mild stroke severity. *Eur J Neurol*. 2020 Jun; 27(6): 1039-1047.

413. Seners P, Perrin C, Lapergue B, Henon H, Debiais S, Sablot D, Girard Buttaf I, Tamazyan R, Preterre C, Laksiri N, Mione G, Arquizan C, Lucas L, Baron JC, Turc G; MINOR-STROKE Collaborators. Bridging Therapy or IV Thrombolysis in Minor Stroke with Large Vessel Occlusion. *Ann Neurol*. 2020 Jul; 88(1): 160-169.

414. Seners P, Turc G, Oppenheim C, Baron JC. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan; 86(1): 87-94.

415. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Kaste M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Murray GD, Sandercock PA, Toni D, Toyoda K, Wardlaw JM, Whiteley WN, Baigent C, Hacke W, Howard G; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke*. 2016 Sep; 47(9): 2373-9.

416. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitz G, Phillips SJ, Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jun 23; 379 (9834): 2352-63.

417. Eugene I Gusev, Mikhail Yu Martynov, Alexey A Nikonov, Nikolay A Shamalov, Michail P Semenov, Eugene A Gerasimets, Elena B Yarovaya, Andrey M Semenov, Alexander I Archakov, Sergey S Markin, and the FRIDA Study Group* Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4-5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2021; 20: 721-28.

418. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, Li Q, Billot L, Delcourt C, Bath PM, Broderick JP, Demchuk AM, Donnan GA, Durham AC, Lavados PM, Lee TH, Levi C, Martins SO, Olavarria VV, Pandian JD, Parsons MW, Pontes-Neto OM, Ricci S, Sato S, Sharma VK, Silva F, Song L, Thang NH, Wardlaw JM, Wang JG, Wang X, Woodward M, Chalmers J, Robinson TG; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Mar 2; 393(10174): 877-888.

419. Berge E, Cohen G, Lindley RI, Sandercock P, Wardlaw JM, Sandset EC, Whiteley W. Effects of Blood Pressure and Blood Pressure-Lowering Treatment During the First 24 Hours Among Patients in the Third International Stroke Trial of Thrombolytic Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015 Dec; 46(12): 3362-9.

420. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Lambadiari V, Roffe C, Macleod MJ, Sevcik P, Cappellari M, Nevšimalová M, Toni D, Ahmed N. Association of Baseline Hyperglycemia With Outcomes of Patients With and Without Diabetes With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis: A Propensity Score-Matched Analysis From the SITS-ISTR Registry. *Diabetes*. 2019 Sep; 68(9): 1861-1869.

421. Maciel R, Palma R, Sousa P, Ferreira F, Nzwalo H. Acute stroke with concomitant acute myocardial infarction: will you thrombolysed? *J Stroke*. 2015 Jan; 17(1): 84-6.

422. Dhand A, Nakagawa K, Nagpal S, Gelfand JM, Kim AS, Smith WS, Tihan T. Cardiac rupture after intravenous t-PA administration in acute ischemic stroke. *Neurocrit Care*. 2010 Oct; 13(2): 261-2.

423. Kasner SE, Villar-Cordova CE, Tong D, Grotta JC. Hemopericardium and cardiac tamponade after thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology*. 1998 Jun; 50(6): 1857-9.
424. Marto JP, Kauppila LA, Jorge C, Calado S, Viana-Baptista M, Pinho-E-Melo T, Fonseca AC. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke After Recent Myocardial Infarction: Case Series and Systematic Review. *Stroke*. 2019 Oct; 50(10): 2813-2818.
425. Asaithambi G, Adil MM, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis: results from the nationwide inpatient sample. *Stroke*. 2013 Oct; 44(10): 2917-9.
426. Ong E, Mechtouff L, Bernard E, Cho TH, Diallo LL, Nighoghossian N, Derex L. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neurol*. 2013 May; 260(5): 1339-42.
427. Bhuvu P, Kuo SH, Claude Hemphill J, Lopez GA. Intracranial hemorrhage following thrombolytic use for stroke caused by infective endocarditis. *Neurocrit Care*. 2010 Feb; 12(1): 79-82.
428. Pruitt AA. Neurologic complications of infective endocarditis. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15: 465-476.
429. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, Rinkel LA, Bruggeman AE, Berkhemer OA, Wolff L, van Voorst H, Tolhuisen ML, Dippel DWJ, van der Lugt A, van Es ACGM, Boiten J, Lycklama À Nijeholt GJ, Keizer K, Gons RAR, Yo LSF, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Roozenbeek B, van der Worp HB, Lo RTH, van den Wijngaard IR, de Ridder IR, Costalat V, Arquizan C, Lemmens R, Demeestere J, Hofmeijer J, Martens JM, Schonewille WJ, Vos JA, Uyttenboogaart M, Bokkers RPH, van Tuijl JH, Kortman H, Schreuder FHBM, Boogaarts HD, de Laat KF, van Dijk LC, den Hertog HM, van Hasselt BAAM, Brouwers PJAM, Bulut T, Remmers MJM, van Norden A, Imani F, Rozeman AD, Elgersma OEH, Desfontaines P, Brisbois D, Samson Y, Clarençon F, Krietemeijer GM, Postma AA, van Doormaal PJ, van den Berg R, van der Hoorn A, Beenen LFM, Nieboer D, Lingsma HF, Emmer BJ, Coutinho JM, Majoie CBLM, Roos YBWEM; MR CLEAN–NO IV Investigators. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11; 385(20): 1833-1844. doi: 10.1056/NEJMoa2107727
430. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, Kamiya Y, Shigeta K, Okubo S, Hayakawa M, Ishii N, Koguchi Y, Takigawa T, Inoue M, Naito H, Ota T, Hirano T, Kato N, Ueda T, Iguchi Y, Akaji K, Tsuruta W, Miki K, Fujimoto S, Higashida T, Iwasaki M, Aoki J, Nishiyama Y, Otsuka T, Kimura K; SKIP Study Investigators. Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke: The SKIP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jan 19; 325(3): 244-253. doi: 10.1001/jama.2020.23522. Erratum in: *JAMA*. 2021 May 4; 325(17): 1795.
431. Zi W, Qiu Z, Li F, Sang H, Wu D, Luo W, Liu S, Yuan J, Song J, Shi Z, Huang W, Zhang M, Liu W, Guo Z, Qiu T, Shi Q, Zhou P, Wang L, Fu X, Liu S, Yang S, Zhang S, Zhou Z, Huang X, Wang Y, Luo J, Bai Y, Zhang M, Wu Y, Zeng G, Wan Y, Wen C, Wen H, Ling W, Chen Z, Peng M, Ai Z, Guo F, Li H, Guo J, Guan H, Wang Z, Liu Y, Pu J, Wang Z, Liu H, Chen L, Huang J, Yang G, Gong Z, Shuai J, Nogueira RG, Yang Q; DEVT Trial Investigators. Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase Plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients With Acute Ischemic Stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jan 19; 325(3): 234-243. doi: 10.1001/jama.2020.23523.
432. Maier IL, Leha A, Badr M, Allam I, Bähr M, Jamous A, Hesse A, Psychogios MN, Behme D, Liman J. Inhouse Bridging Thrombolysis Is Associated With Improved Functional Outcome in Patients With Large Vessel Occlusion Stroke: Findings From the German Stroke Registry. *Front Neurol*. 2021 Jun 10; 12: 649108. doi: 10.3389/fneur.2021.649108.
433. Jian Y, Zhao L, Jia B, Tong X, Li T, Wu Y, Wang X, Gao Z, Gong Y, Zhang X, Wang H, Zhang R, Zhang L, Miao Z, Zhang G; ANGEL-ACT Study Group. Direct versus Bridging Mechanical Thrombectomy in Elderly Patients with Acute Large Vessel Occlusion: A Multicenter Cohort Study. *Clin Interv Aging*. 2021 Jul 5; 16: 1265-1274. doi: 10.2147/CIA.S313171
434. Bourcier R, Goyal M, Liebeskind DS, Muir KW, Desal H, Siddiqui AH, Dippel DWJ, Majoie CB, van Zwam WH, Jovin TG, Levy EI, Mitchell PJ, Berkhemer OA, Davis SM, Derraz I, Donnan GA, Demchuk AM, van Oostenbrugge RJ, Kelly M, Roos YB, Jahan R, van der Lugt A, Sprengers M, Velasco S, Lycklama À Nijeholt GJ, Ben Hassen W, Burns P, Brown S, Chabert E, Krings T, Choe H, Weimar C, Campbell BCV, Ford GA, Ribo M, White P, Cloud GC, San Roman L, Davalos A, Naggara O, Hill MD, Bracard S; HERMES Trialists Collaboration. Association of Time From Stroke Onset to Groin Puncture With Quality of Reperfusion After Mechanical Thrombectomy: A Meta-analysis of Individual Patient Data From 7 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2019 Apr 1; 76(4): 405-411. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4510
435. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown

S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23; 387(10029): 1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X

436. Primiani CT, Vicente AC, Brannick MT, Turk AS, Mocco J, Levy EI, Siddiqui AH, Mokin M. Direct Aspiration versus Stent Retriever Thrombectomy for Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis in 9127 Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 May; 28(5): 1329-1337. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.034

437. Touma L, Filion KB, Sterling LH, Atallah R, Windle SB, Eisenberg MJ. Stent Retrievers for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2016 Mar; 73(3): 275-81. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4441.

438. Barral M, Boudour S, Viprey M, Giroudon C, Aulagner G, Schott AM, Turjman F, Armoiry X, Gory B. Stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, including THRACE. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 May; 174(5): 319-326. doi: 10.1016/j.neurol.2017.09.009

439. Lapergue B, Blanc R, Costalat V, Desal H, Saleme S, Spelle L, Marnat G, Shotar E, Eugene F, Mazighi M, Houdart E, Consoli A, Rodesch G, Bourcier R, Bracard S, Duhamel A, Ben Maacha M, Lopez D, Renaud N, Labreuche J, Gory B, Piotin M; ASTER2 Trial Investigators. Effect of Thrombectomy With Combined Contact Aspiration and Stent Retriever vs Stent Retriever Alone on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Sep 28; 326(12): 1158-1169. doi: 10.1001/jama.2021.13827

440. Kang DH, Jung C, Yoon W, Kim SK, Baek BH, Kim JT, Park MS, Kim YW, Hwang YH, Kim YS, Kim BJ, Han MK, Bae HJ. Endovascular Thrombectomy for Acute Basilar Artery Occlusion: A Multicenter Retrospective Observational Study. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jul 7; 7(14): e009419. doi: 10.1161/JAHA.118.009419.

441. Sheng K, Tong M. Therapy for acute basilar artery occlusion: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2019 Feb 7; 8: 165. doi: 10.12688/f1000research.18042.1

442. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23; 387(10029): 1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.

443. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhhyar F, Spears J, Kulkarni AV, Singh S, Alqahtani A, Rochwerf B, Alshahrani M, Murty NK, Alhazzani A, Yarascavitch B, Reddy K, Zaidat OO, Almenawer SA. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Nov 3; 314(17): 1832-43. doi: 10.1001/jama.2015.13767.

444. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23; 387(10029): 1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.

445. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, Cardona P, Devlin TG, Frei DF, du Mesnil de Rochemont R, Berkhemer OA, Jovin TG, Siddiqui AH, van Zwam WH, Davis SM, Castaño C, Sapkota BL, Franssen PS, Molina C, van Oostenbrugge RJ, Chamorro Á, Lingsma H, Silver FL, Donnan GA, Shuaib A, Brown S, Stouch B, Mitchell PJ, Dávalos A, Roos YB, Hill MD; HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Sep 27; 316(12): 1279-88. doi: 10.1001/jama.2016.13647.

446. Touma L, Filion KB, Sterling LH, Atallah R, Windle SB, Eisenberg MJ. Stent Retrievers for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2016 Mar; 73(3): 275-81. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4441

447. Menon BK, Hill MD, Dávalos A, Roos YBWEM, Campbell BCV, Dippel DWJ, Guillemin F, Saver JL, van der Lugt A, Demchuk AM, Muir K, Brown S, Jovin T, Mitchell P, White P, Bracard S, Goyal M. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. *J Neurointerv Surg*. 2019 Nov; 11(11): 1065-1069. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014678

448. Román LS, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez M, Dávalos A, Majoie CBLM, Campbell BCV, Guillemin F, Lingsma H, Anxionnat R, Epstein J, Saver JL, Marquering H, Wong JH, Lopes D, Reimann G, Desal H, Dippel DWJ, Coutts S, du Mesnil de Rochemont R, Yavagal D, Ferre JC, Roos YBWEM, Liebeskind DS, Lenthall R, Molina C,

Al Ajlan FS, Reddy V, Dowlatshahi D, Sourour NA, Oppenheim C, Mitha AP, Davis SM, Weimar C, van Oostenbrugge RJ, Cobo E, Kleinig TJ, Donnan GA, van der Lugt A, Demchuk AM, Berkhemer OA, Boers AMM, Ford GA, Muir KW, Brown BS, Jovin T, van Zwam WH, Mitchell PJ, Hill MD, White P, Bracard S, Goyal M; HERMES collaborators. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2018 Oct; 17(10): 895-904. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30242-4.

449. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Beppu M, Toyoda K, Matsumaru Y, Matsumoto Y, Kimura K, Takeuchi M, Yazawa Y, Kimura N, Shigeta K, Imamura H, Suzuki I, Enomoto Y, Tokunaga S, Morita K, Sakakibara F, Kinjo N, Saito T, Ishikura R, Inoue M, Morimoto T. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med*. 2022 Feb 9. doi: 10.1056/NEJMoa2118191

450. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Beppu M, Toyoda K, Matsumaru Y, Matsumoto Y, Kimura K, Takeuchi M, Yazawa Y, Kimura N, Shigeta K, Imamura H, Suzuki I, Enomoto Y, Tokunaga S, Morita K, Sakakibara F, Kinjo N, Saito T, Ishikura R, Inoue M, Morimoto T. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med*. 2022 Feb 9. doi: 10.1056/NEJMoa2118191

451. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22; 378(8): 708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973

452. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jan-kowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4; 378(1): 11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442

453. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23; 387(10029): 1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X

454. Goyal N, Tsivgoulis G, Malhotra K, Ishfaq MF, Pandhi A, Frohler MT, Spiotta AM, Anadani M, Psychogios M, Maus V, Siddiqui A, Waqas M, Schellinger PD, Groen M, Krogias C, Richter D, Saqqur M, Garcia-Bermejo P, Mokin M, Leker R, Cohen JE, Katsanos AH, Magoufis G, Psychogios K, Lioutas V, VanNostrand M, Sharma VK, Paciaroni M, Rentzos A, Shoirah H, Mocco J, Nিকেle C, Inoa V, Hoit D, Eliyovich L, Alexandrov AV, Arthur AS. Medical Management vs Mechanical Thrombectomy for Mild Strokes: An International Multicenter Study and Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2020 Jan 1; 77(1): 16-24. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3112

455. Xiong YJ, Gong JM, Zhang YC, Zhao XL, Xu SB, Pan DJ, Qu WS, Tian DS. Endovascular thrombectomy versus medical treatment for large vessel occlusion stroke with mild symptoms: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Aug 23; 13(8): e0203066. doi: 10.1371/journal.pone.0203066

456. Zhu F, Bracard S, Anxionnat R, et al. Impact of Emergent Cervical Carotid Stenting in Tandem Occlusion Strokes Treated by Thrombectomy: A Review of the TITAN Collaboration. *Front Neurol*. 2019; 10: 206. Published 2019 Mar 11. doi: 10.3389/fneur.2019.00206

457. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23; 387(10029): 1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X

458. Pires Coelho A, Lobo M, Gouveia R, Silveira D, Campos J, Augusto R, Coelho N, Canedo A. Overview of evidence on emergency carotid stenting in patients with acute ischemic stroke due to tandem occlusions: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2019 Dec; 60(6): 693-702. doi: 10.23736/S0021-9509.18.10312-0

459. Bücke P, Aguilar Pérez M, AlMatter M, Hellstern V, Bätzner H, Henkes H. Functional Outcome and Safety of Intracranial Thrombectomy After Emergent Extracranial Stenting in Acute Ischemic Stroke Due to Tandem Occlusions. *Front Neurol.* 2018; 9: 940. Published 2018 Nov 20. doi:10.3389/fneur.2018.00940
460. Zhu F, Bracard S, Anxionnat R, Derelle AL, Tonnelet R, Liao L, Mione G, Humbertjean L, Lacour JC, Hossu G, Anadani M, Richard S, Gory B. Impact of Emergent Cervical Carotid Stenting in Tandem Occlusion Strokes Treated by Thrombectomy: A Review of the TITAN Collaboration. *Front Neurol.* 2019 Mar 11; 10: 206. doi: 10.3389/fneur.2019.00206
461. Zhu F, Bracard S, Anxionnat R, Derelle AL, Tonnelet R, Liao L, Mione G, Humbertjean L, Lacour JC, Hossu G, Anadani M, Richard S, Gory B. Impact of Emergent Cervical Carotid Stenting in Tandem Occlusion Strokes Treated by Thrombectomy: A Review of the TITAN Collaboration. *Front Neurol.* 2019 Mar 11; 10: 206. doi: 10.3389/fneur.2019.00206.
462. Anadani M, Spiotta AM, Alawieh A, Turjman F, Piotin M, Haussen DC, Nogueira RG, Papanagiotou P, Siddiqui AH, Lapergue B, Dorn F, Cognard C, Ribo M, Psychogios MN, Labeyrie MA, Mazighi M, Biondi A, Anxionnat R, Bracard S, Richard S, Gory B; TITAN (Thrombectomy In TANdem Lesions) Investigators. Emergent Carotid Stenting Plus Thrombectomy After Thrombolysis in Tandem Strokes: Analysis of the TITAN Registry. *Stroke.* 2019 Aug; 50(8): 2250–2252. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024733
463. Gory B, Haussen DC, Piotin M, Steglich-Arnholm H, Holtmannspötter M, Labreuche J, Kyheng M, Taschner C, Eiden S, Nogueira RG, Papanagiotou P, Boutchakova M, Siddiqui AH, Lapergue B, Dorn F, Cognard C, Killer M, Mangiafico S, Ribo M, Psychogios MN, Spiotta AM, Labeyrie MA, Biondi A, Mazighi M, Turjman F; Thrombectomy In TANdem lesions (TITAN) investigators. Impact of intravenous thrombolysis and emergent carotid stenting on reperfusion and clinical outcomes in patients with acute stroke with tandem lesion treated with thrombectomy: a collaborative pooled analysis. *Eur J Neurol.* 2018 Sep; 25(9): 1115-1120. doi: 10.1111/ene.13633
464. Writing Group for the BASILAR Group, Zi W, Qiu Z, Wu D, Li F, Liu H, Liu W, Huang W, Shi Z, Bai Y, Liu Z, Wang L, Yang S, Pu J, Wen C, Wang S, Zhu Q, Chen W, Yin C, Lin M, Qi L, Zhong Y, Wang Z, Wu W, Chen H, Yao X, Xiong F, Zeng G, Zhou Z, Wu Z, Wan Y, Peng H, Li B, Hu X, Wen H, Zhong W, Wang L, Jin P, Guo F, Han J, Fu X, Ai Z, Tian X, Feng X, Sun B, Huang Z, Li W, Zhou P, Tu M, Sun X, Li H, He W, Qiu T, Yuan Z, Yue C, Yang J, Luo W, Gong Z, Shuai J, Nogueira RG, Yang Q. Assessment of Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion via a Nationwide Prospective Registry. *JAMA Neurol.* 2020 May 1; 77(5): 561-573. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0156
465. Kang DH, Jung C, Yoon W, Kim SK, Baek BH, Kim JT, Park MS, Kim YW, Hwang YH, Kim YS, Kim BJ, Han MK, Bae HJ. Endovascular Thrombectomy for Acute Basilar Artery Occlusion: A Multicenter Retrospective Observational Study. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jul 7; 7(14): e009419. doi: 10.1161/JAHA.118.009419.
466. 462. Gory B, Mazighi M, Blanc R, Labreuche J, Piotin M, Turjman F, Lapergue B. Mechanical thrombectomy in basilar artery occlusion: influence of reperfusion on clinical outcome and impact of the first-line strategy (ADAPT vs stent retriever). *J Neurosurg.* 2018 Dec 1; 129(6): 1482-1491. doi: 10.3171/2017.7.JNS171043
467. Sheng K, Tong M. Therapy for acute basilar artery occlusion: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res.* 2019 Feb 7; 8: 165. doi: 10.12688/f1000research.18042.1
468. Writing Group for the BASILAR Group, Zi W, Qiu Z, Wu D, Li F, Liu H, Liu W, Huang W, Shi Z, Bai Y, Liu Z, Wang L, Yang S, Pu J, Wen C, Wang S, Zhu Q, Chen W, Yin C, Lin M, Qi L, Zhong Y, Wang Z, Wu W, Chen H, Yao X, Xiong F, Zeng G, Zhou Z, Wu Z, Wan Y, Peng H, Li B, Hu X, Wen H, Zhong W, Wang L, Jin P, Guo F, Han J, Fu X, Ai Z, Tian X, Feng X, Sun B, Huang Z, Li W, Zhou P, Tu M, Sun X, Li H, He W, Qiu T, Yuan Z, Yue C, Yang J, Luo W, Gong Z, Shuai J, Nogueira RG, Yang Q. Assessment of Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion via a Nationwide Prospective Registry. *JAMA Neurol.* 2020 May 1; 77(5): 561-573. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0156
469. Brouwer J, Ergezen S, Mulder MJHL, Lycklama A Nijeholt GJ, van Es ACGM, van der Lugt A, Dippel DWJ, Majoie CBLM, Roos YBWEM, Coutinho JM, Emmer BJ; MR CLEAN Registry investigators. Endovascular treatment for isolated posterior cerebral artery occlusion stroke in the MR CLEAN registry. *J Neurointerv Surg.* 2022 Mar 15; neurintsurg-2021-018505. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-018505
470. Strambo D, Bartolini B, Beaud V, Marto JP, Sirimarco G, Dunet V, Saliou G, Nannoni S, Michel P. Thrombectomy and Thrombolysis of Isolated Posterior Cerebral Artery Occlusion: Cognitive, Visual, and Disability Outcomes. *Stroke.* 2020 Jan; 51(1): 254-261. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026907.
471. Memon MZ, Kushnirsky M, Brunet MC, Saini V, Koch S, Yavagal DR. Mechanical thrombectomy in isolated large vessel posterior cerebral artery occlusions. *Neuroradiology.* 2021 Jan; 63(1): 111-116. doi: 10.1007/s00234-020-02505-w.

472. Meyer L, Papanagiotou P, Politi M, Kastrup A, Kraemer C, Hanning U, Kniep H, Broocks G, Pilgram-Pastor SM, Wallocha M, Chapot R, Fiehler J, Stracke CP, Leischner H. Feasibility and safety of thrombectomy for isolated occlusions of the posterior cerebral artery: a multicenter experience and systematic literature review. *J Neurointerv Surg.* 2021 Mar; 13(3): 217-220. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016059.
473. Brouwer J, Ergezen S, Mulder MJHL, Lycklama A Nijeholt GJ, van Es ACGM, van der Lugt A, Dippel DWJ, Majoie CBLM, Roos YBWEM, Coutinho JM, Emmer BJ; MR CLEAN Registry investigators. Endovascular treatment for isolated posterior cerebral artery occlusion stroke in the MR CLEAN registry. *J Neurointerv Surg.* 2022 Mar 15; neurintsurg-2021-018505. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-018505
474. Li H, Zhang Y, Zhang L, Li Z, Xing P, Zhang Y, Hong B, Yang P, Liu J. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke Due to Intracranial Atherosclerotic Large Vessel Occlusion: A Systematic Review. *Clin Neuroradiol.* 2020 Dec; 30(4): 777-787. doi: 10.1007/s00062-019-00839-4
475. Forbrig R, Lockau H, Flottmann F, Boeckh-Behrens T, Kabbasch C, Patzig M, Mpotsaris A, Fiehler J, Liebig T, Thomalla G, Onur OA, Wunderlich S, Kreiser K, Herzberg M, Wollenweber FA, Prothmann S, Dorn F. Intracranial Rescue Stent Angioplasty After Stent-Retriever Thrombectomy: Multicenter Experience. *Clin Neuroradiol.* 2019 Sep; 29(3): 445-457. doi: 10.1007/s00062-018-0690-4
476. Li H, Zhang Y, Zhang L, Li Z, Xing P, Zhang Y, Hong B, Yang P, Liu J. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke Due to Intracranial Atherosclerotic Large Vessel Occlusion: A Systematic Review. *Clin Neuroradiol.* 2020 Dec; 30(4): 777-787. doi: 10.1007/s00062-019-00839-4
477. Stracke CP, Fiehler J, Meyer L, Thomalla G, Krause LU, Lowens S, Rothaupt J, Kim BM, Heo JH, Yeo LLL, Andersson T, Kabbasch C, Dorn F, Chapot R, Hanning U. Emergency Intracranial Stenting in Acute Stroke: Predictors for Poor Outcome and for Complications. *J Am Heart Assoc.* 2020 Mar 3; 9(5): e012795. doi: 10.1161/JAHA.119.012795
478. Li H, Zhang Y, Zhang L, Li Z, Xing P, Zhang Y, Hong B, Yang P, Liu J. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke Due to Intracranial Atherosclerotic Large Vessel Occlusion : A Systematic Review. *Clin Neuroradiol.* 2020 Dec; 30(4): 777-787. doi: 10.1007/s00062-019-00839-4
479. Luo G, Gao F, Zhang X, Jia B, Huo X, Liu R, Chi MS, Ma G, Peng G, Zhang J, Qi Z, Guo X, Han B, Tong X, Wang B, Song L, Liu L, He Z, Mo D, Ma N, Sun X, Yang M, Miao Z. Intracranial Stenting as Rescue Therapy After Failure of Mechanical Thrombectomy for Basilar Artery Occlusion: Data From the ANGEL-ACT Registry. *Front Neurol.* 2021 Sep 30; 12: 739213. doi: 10.3389/fneur.2021.739213. PMID: 34659098; PMCID: PMC8514631
480. Bulwa Z, Del Brutto VJ, Loggini A, Ammar FE, Martinez RC, Christoforidis G, Brorson JR, Ardelt AA, Goldenberg FD. Mechanical Thrombectomy for Patients with In-Hospital Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 May; 29(5): 104692. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104692
481. Albano S, Bacani MG, Omuro A. A Case Report Examining a Contraindication for Mechanical Thrombectomy in the Setting of a Large Vessel Occlusion and a Concurrent Contralateral Intracranial Hemorrhage. *Cureus.* 2021 Mar 17; 13(3): e13956. doi: 10.7759/cureus.13956
482. Salwi S, Cutting S, Salgado AD, Espallat K, Fusco MR, Froehler MT, Chitale RV, Kirshner H, Schrag M, Jasne A, Burton T, MacGrory B, Saad A, Jayaraman MV, Madsen TE, Dakay K, McTaggart R, Yaghi S, Khatri P, Mistry AM, Mistry EA. Mechanical Thrombectomy in Patients With Ischemic Stroke With Prestroke Disability. *Stroke.* 2020 May; 51(5): 1539-1545. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028246
483. Meinel TR, Knierpert JU, Seiffge DJ, Gralla J, Jung S, Auer E, Frey S, Goeldlin M, Mordasini P, Mosimann PJ, Nogueira RG, Haussen DC, Rodrigues GM, Uphaus T, L'Allinec V, Krajčková D, Alonso A, Costalat V, Hajdu SD, Olivé-Gadea M, Maegerlein C, Pierot L, Schaafsma J, Suzuki K, Arnold M, Heldner MR, Fischer U, Kaesmacher J. Endovascular Stroke Treatment and Risk of Intracranial Hemorrhage in Anticoagulated Patients. *Stroke.* 2020 Mar; 51(3): 892-898. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026606
484. Koge J, Tanaka K, Yamagami H, Yoshimoto T, Uchida K, Morimoto T, Toyoda K, Sakai N, Yoshimura S. Mechanical thrombectomy for stroke patients anticoagulated with direct oral anticoagulants versus warfarin. *J Neurol Sci.* 2021 Aug 15; 427: 117545. doi: 10.1016/j.jns.2021.117545
485. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2007; 38: 423-430
486. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, Zakharov V, Korczyn AD. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke.* 2017 May; 48(5): 1262-1270. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321. PMID: 28432265; PMCID: PMC5404405

487. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, Zakharov V, Korczyn AD. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017 May; 48(5): 1262-1270. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321. PMID: 28432265; PMCID: PMC5404405.
488. Bereczki D, Fekete I. Vinpocetine for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23; 2008(1): CD000480. doi: 10.1002/14651858.CD000480.pub2. PMID: 18253980; PMCID: PMC7034523
489. Zhang YS, Li JD, Yan C. An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. *Eur J Pharmacol*. 2018 Jan 15; 819: 30-34. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.11.041. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29183836; PMCID: PMC5766389
490. Bönöczk P, Panczel G, Nagy Z. Vinpocetine increases cerebral blood flow and oxygenation in stroke patients: a near infrared spectroscopy and transcranial Doppler study. *Eur J Ultrasound*. 2002 Jun; 15(1-2): 85-91. doi: 10.1016/s0929-8266(02)00006-x. PMID: 12044859.
491. Zhang W, Huang Y, Li Y, Tan L, Nao J, Hu H, Zhang J, Li C, Kong Y, Song Y. Efficacy and Safety of Vinpocetine as Part of Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) Trial. *Clin Drug Investig*. 2016 Sep; 36(9): 697-704. doi: 10.1007/s40261-016-0415-x. PMID: 27283947
492. Vas A, Gulyás B, Szabó Z, Bönöczk P, Csiba L, Kiss B, Kárpáti E, Pánczél G, Nagy Z. Clinical and non-clinical investigations using positron emission tomography, near infrared spectroscopy and transcranial Doppler methods on the neuroprotective drug vinpocetine: a summary of evidences. *J Neurol Sci*. 2002 Nov 15; 203-204: 259-62. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00301-5. PMID: 12417394.
493. Szilágyi G, Nagy Z, Balkay L, Boros I, Emri M, Lehel S, Márián T, Molnár T, Szakáll S, Trón L, Bereczki D, Csiba L, Fekete I, Kerényi L, Galuska L, Varga J, Bönöczk P, Vas A, Gulyás B. Effects of vinpocetine on the redistribution of cerebral blood flow and glucose metabolism in chronic ischemic stroke patients: a PET study. *J Neurol Sci*. 2005 Mar 15; 229-230: 275-84. doi: 10.1016/j.jns.2004.11.053. Epub 2005 Jan 8. PMID: 15760651
494. Zhang F, Yan C, Wei C, Yao Y, Ma X, Gong Z, Liu S, Zang D, Chen J, Shi FD, Hao J. Vinpocetine Inhibits NF- κ B-Dependent Inflammation in Acute Ischemic Stroke Patients. *Transl Stroke Res*. 2018 Apr; 9(2): 174-184. doi: 10.1007/s12975-017-0549-z. Epub 2017 Jul 9. PMID: 28691141
495. Bereczki D, Fekete I. Vinpocetine for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23; 2008(1): CD000480. doi: 10.1002/14651858.CD000480.pub2. PMID: 18253980; PMCID: PMC7034523
496. Belova LA, Mashin VV, Abramova VV, Slastyon EY, Belov DV. Éffektivnost' korteksina v ostrom periode polusharnogo ishemicheskogo insul'ta [Efficacy of Korteksina in acute period of hemispheric ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2018; 118(7): 30-34. Russian. doi: 10.17116/jnevro20181187130. PMID: 30132453.
497. Mashin VV, Belova LA, Aizatul'in IF, Pavlova VA, Slasten EV, Abramova VV, Belov DV. Otsenka éffektivnosti i bezopasnosti primeneniia lekarstvennogo preparata Korteksina v komplekse reabilitatsionnykh meropriiatií po vertikalizatsii u patsientov s ishemicheskim insul'tom v ostrom periode [Evaluation of the efficacy and safety of application of the drug cortexin in the complex rehabilitation of verticalization in patients with ischemic stroke in the acute period]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019; 119(9): 62-67. Russian. doi: 10.17116/jnevro201911909162. PMID: 31626220
498. Gusev EI, Skvortsova VI, Dambinova SA, Raevskiy KS, Alekseev AA, Bashkatova VG, Kovalenko AV, Kudrin VS, Yakovleva EV. Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2000 Jan-Feb; 10(1): 49-60. doi: 10.1159/000016025. PMID: 10629347
499. Gusev EI, Skvortsova VI, Dambinova SA, Raevskiy KS, Alekseev AA, Bashkatova VG, Kovalenko AV, Kudrin VS, Yakovleva EV. Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2000 Jan-Feb; 10(1): 49-60. doi: 10.1159/000016025. PMID: 10629347
500. Агафьина А., Коваленко А., Румянцева С. и др. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование). *Врач*. 2006; 1: 60-65.
501. Sazonov IE, Kudinov AA, Fedotova EP. Izuchenie dozozavisimogo effekta tsitoflavina v terapii ostrogo perioda ishemicheskogo insul'ta [Study cytoflavin dose-dependent effect in the treatment of acute ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017; 117(2): 64-67. Russian. doi: 10.17116/jnevro20171172164-67. PMID: 28374695.

502. Muratov FK, Shermukhamedova FK, Batocyrenov BV, Haritonova TV. Mul'timodal'noe deistvie tsitoflavina pri ostrom mozgovom insulte, razvivshemsya na fone metabolicheskogo sindroma [Influence of multimodal effect of cytoflavin in the acute brain stroke in patients with metabolic syndrome]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2016; 116(12): 44-47. Russian. doi: 10.17116/jnevro201611612144-47. PMID: 28139625.
503. Odinak MM, Skvortsova VI, Vozniuk IA, Rumiantseva SA, Stakhovskaia LV, Klocheva EG, Novikova LB, Ianishevskii SN, Golokhvastov Slu, Tsygan NV. [Efficacy of cytoflavin in patients in the acute ischemic stroke]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2010; 110(12): 29-36. Russian. PMID: 21311484.
504. Rummyantseva SA, Kovalenko AL, Silina EV, Stupin VA, Kabaeva EN, Chichanovskaya LV, Nazarov MV, Tsukurova LA, Burenichev DV, Golikov KV, Salnikov MV, Belova LA, Mashin VV, Mazina NK, Zhilina EA, Kolotik-Kameneva OY, Sherman MA. [Clinical and morphologic efficacy of a complex antioxidant and energy correction therapy of different duration in brain infarction: results of a multicenter randomized trial]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2015; 115(8): 45-52. Russian. doi: 10.17116/jnevro20151158145-52. PMID: 26356615
505. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина при инфаркте мозга (многоцентровое рандомизированное исследование) Новые технологии, методы диагностики, лечения и профилактики. 2005; 1(6): 13-19.
506. Mazin PV, Sheshunov IV, Mazina NK. Metaanaliticheskaya otsenka klinicheskoy éffektivnosti tsitoflavina pri neurologicheskikh zabolevaniyakh [Meta-analytic assessment of parenteral cytoflavin effectiveness in different neurologic disorders]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017; 117(3): 28-39. Russian. doi: 10.17116/jnevro20171173128-39.
507. Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Martínez-Vila E, Ríos J, Oudovenko N. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016 Aug; 25(8): 1984-96. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010.
508. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, Serena J, Segura T, Cruz VT, Masjuan J, Cobo E, Secades JJ; International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). Lancet. 2012 Jul 28; 380(9839): 349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.
509. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA. 1999 Dec 1; 282(21): 2019-26. doi: 10.1001/jama.282.21.2019.
510. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, Harnett K, Schwiderski U, Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators. Ann Neurol. 2000 Nov; 48(5): 713-22.
511. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А., Румянцева С.А., Кузнецов А.Н., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В. Анналы НЕВРОЛОГИИ» 2010; 4(1).
512. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, Rahlfs VW, Doppler E, Meier D, Moessler H, Guekht A. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1): 151-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416.
513. Teasell R., Iruthayarajah J., Saikaley M, Longval M. Evidence based review of stroke rehabilitation (EBRSR) 19th Edition. 2019; 209, available at: http://www.ebrsr.com/sites/default/files/EBRSR%20Handbook%20Chapter%204_Upper%20Extremity%20Post%20Stroke_ML.pdf.
514. Association of the Scientific Medical Societies in Germany. Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall der DGNR. Langversion. 2020; 204, available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/080-0011_S3_Rehabilitative_Therapie_bei_Armparese_nach_Schlaganfall_2020-07.pdf. EAN and EFNR guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. Doi: 10.1111/ene.14936
515. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Hömberg V, Rahlfs VW, Bajenaru O, Popescu BO, Muresanu D. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. Neurol Sci. 2018 Apr; 39(4): 629-640. doi: 10.1007/s10072-017-3214-0.
516. Gusev EI, Skvortsova VI, Miasoedov NF, Nezavibat'ko VN, Zhuravleva EIu, Vanichkin AV. Effektivnost' semaksa v ostrom periode polusharnogo ishemicheskogo insulta (klinicheskoe i élektrofiziologicheskoe issledovanie) [Effectiveness of semax in acute period of hemispheric ischemic stroke (a clinical and electrophysiological study)]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 1997; 97(6): 26-34. Russian. PMID: 11517472
517. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafiina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshanova TM, Poverennova IE, Shepankevich LA. Rezul'taty

randomizirovannogo dvojnogo slepogo mul'titsentrovogo platsebo-kontroliruemogo v parallel'nykh gruppakh issledovaniia éffektivnosti i bezopasnosti meksidola pri dlitel'noï posledovatel'noï terapii u patsientov v ostrom i rannem vosstanovitel'nom periodakh polusharnogo ishemicheskogo insulta (ÉPIKA) [Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA)]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017; 117

(3. Vyp. 2): 55-65. Russian. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65.

518. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W; DECIMAL, DESTINY, and HAMLET Investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 215-222.

519. Yang MH, Lin HY, Fu J, Roodrajeetsing G, Shi SL, Xiao SW. Decompressive hemicraniectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: a systematic review and meta-analysis. *Surgeon*. 2015; 13: 230-240.

520. Alexander P, Heels-Ansdell D, Siemieniuk R, Bhatnagar N, Chang Y, Fei Y, Zhang Y, McLeod S, Prasad K, Guyatt G. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016; 6: e014390.

521. Крылов В.В., Древаль О.Н., Джинджихадзе Р.С., Лазарев В.А., Дашьян В.Г., Никитин А.С., Петриков С.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных форм ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии. URL: http://ruans.org/Text/Guidelines/ischemic_stroke_severe_form_mca.pdf.

522. Alexander P, Heels-Ansdell D, Siemieniuk R, Bhatnagar N, Chang Y, Fei Y, Zhang Y, McLeod S, Prasad K, Guyatt G. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016; 6: e014390.

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

524. Raco A, Caroli E, Isidori A, Salvati M. Management of acute cerebellar infarction: one institution's experience. *Neurosurgery*. 2003; 53: 1061-1065.

525. Mostofi K. Neurosurgical management of massive cerebellar infarct outcome in 53 patients. *Surg Neurol Int*. 2013; 4: 28.

526. Крылов В.В., Никитин А.С., Дашьян В.Г., Буров С.А., Петриков С.С., Асратян С.А. Хирургия массивного ишемического инсульта. М.: ГЭОТАР-Медиа 2016.

527. Xu MY. Poststroke seizure: optimising its management. *Stroke Vasc Neurol*. 2018; 4(1): 48-56.

528. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010 Apr; 51(4): 671-5.

529. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, Kälviäinen R, Rocamora R, Christensen H; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J*. 2017 Jun; 2(2): 103-115.

530. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, Pellock J, Riviello J, Sloan E, Treiman DM. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016 Jan-Feb; 16(1): 48-61.

531. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2015 Aug; 49: 325-36

532. van Tuijl JH, van Raak EP, de Krom MC, Lodder J, Aldenkamp AP. Early treatment after stroke for the prevention of late epileptic seizures: a report on the problems performing a randomised placebo-controlled double-blind trial aimed at anti-epileptogenesis. *Seizure*. 2011 May; 20(4): 285-91.

533. Sales F, Chaves J, McMurray R, Loureiro R, Fernandes H, Villanueva V. Eslicarbazepine acetate in post-stroke epilepsy: Clinical practice evidence from Euro-Esli. *Acta Neurol Scand*. 2020 Dec; 142 (6): 563-573.

534. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar; 54(3): 551-63.

535. Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, Unterberger I, Baum P, Deckert-Schmitz M, Kniess T, Schmitz B, Bernedo V, Ruckes C, Ehrlich A, Krämer G. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Mar; 56(3): 450-9.

536. Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 Sep; 9(5): 424-35.
537. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar; 54(3): 551-63.
538. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M, Meader N. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017 Jul; 47: 48-60.
539. Qin B, Chen H, Gao W, Zhao LB, Zhao MJ, Qin HX, Chen W, Chen L, Yang MX. Efficacy, acceptability, and tolerability of antidepressant treatments for patients with post-stroke depression: a network meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2018; 51(7): e7218.
540. Gu J, Huang H, Chen K, Huang G, Huang Y, Xu H. Are they necessary? Preventive therapies for post-stroke depression: A meta-analysis of RCTs. *Psychiatry Res*. 2020 Feb; 284: 112670.
541. FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2019 Jan 19; 393(10168): 265-274.
542. Stahl S.M. *Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology*. Cambridge University Press, 2020.
543. Zhou S, Liu S, Liu X, Zhuang W. Selective serotonin reuptake inhibitors for functional independence and depression prevention in early stage of post-stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb; 99(6): e19062.
544. Bai ZF, Wang LY. Efficacy of sertraline for post-stroke depression: A systematic review protocol of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr; 98(16): e15299.
545. Sun Y, Liang Y, Jiao Y, Lin J, Qu H, Xu J, Zhao C. Comparative efficacy and acceptability of antidepressant treatment in poststroke depression: a multiple-treatments metaanalysis. *BMJ Open*. 2017 Aug 3; 7(8): e016499.
546. Sun Y, Liang Y, Jiao Y, Lin J, Qu H, Xu J, Zhao C. Comparative efficacy and acceptability of antidepressant treatment in poststroke depression: a multiple-treatments metaanalysis. *BMJ Open*. 2017 Aug 3; 7(8): e016499.
547. Starkstein SE, Hayhow BD. Treatment of Post-Stroke Depression. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Jun 25; 21(7): 31.
548. Lee EJ, Oh MS, Kim JS, Chang DI, Park JH, Cha JK, Heo JH, Sohn SI, Kim DE, Kim HY, Kim J, Seo WK, Lee J, Park SW, Kim YJ, Lee BC; EMOTION investigators. Serotonin transporter gene polymorphisms may be associated with poststroke neurological recovery after escitalopram use. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Mar; 89(3): 271-276.
549. Jorge RE, Acion L, Moser D, Adams HP Jr, Robinson RG. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Feb; 67(2): 187-96.
550. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009 Feb 28; 373(9665): 746-58.
551. Cui M, Huang CY, Wang F. Efficacy and Safety of Citalopram for the Treatment of Poststroke Depression: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Nov; 27(11): 2905-2918
552. Deng L, Sun X, Qiu S, Xiong Y, Li Y, Wang L, Wei Q, Wang D, Liu M. Interventions for management of post-stroke depression: A Bayesian network meta-analysis of 23 randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2017 Nov 28; 7(1): 16466.
553. Van de Meent H, Geurts AC, Van Limbeek J. Pharmacologic treatment of poststroke depression: a systematic review of the literature. *Top Stroke Rehabil*. 2003 Spring; 10(1): 79-92.
554. Chun HY, Whiteley WN, Dennis MS, Mead GE, Carson AJ. Anxiety After Stroke: The Importance of Subtyping. *Stroke*. 2018 Mar; 49(3): 556-564.
555. Lerdal A, Kottorp A, Gay CL, Grov EK, Lee KA. Rasch analysis of the Beck Depression Inventory-II in stroke survivors: a cross-sectional study. *J Affect Disord*. 2014 Apr; 158: 48-52.
556. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M, Meader N. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017 Jul; 47: 48-60.
557. Rafsten L, Danielsson A, Sunnerhagen KS. Anxiety after stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2018 Sep 28; 50(9): 769-778
558. Wright F, Wu S, Chun HY, Mead G. Factors Associated with Poststroke Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke Res Treat*. 2017; 2017: 2124743.
559. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, Kutlubaev MA, Claxton A, Hankey GJ, Hackett ML. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14; 11(11): CD009286.

560. Knapp P, Campbell Burton CA, Holmes J, Murray J, Gillespie D, Lightbody CE, Watkins CL, Chun HY, Lewis SR. Interventions for treating anxiety after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 23; 5(5): CD008860.
561. Cui M, Huang CY, Wang F. Efficacy and Safety of Citalopram for the Treatment of Poststroke Depression: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Nov; 27(11): 2905-2918.
562. Wright F, Wu S, Chun HY, Mead G. Factors Associated with Poststroke Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke Res Treat*. 2017; 2017: 2124743.
563. Knapp P, Campbell Burton CA, Holmes J, Murray J, Gillespie D, Lightbody CE, Watkins CL, Chun HY, Lewis SR. Interventions for treating anxiety after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 23; 5(5): CD008860
564. Kim JS, Bashford G, Murphy TK, Martin A, Dror V, Cheung R. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain*. 2011; 152(5): 1018-1023
565. Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M, Menon BK, Dippel DWJ, Demchuk AM, Bracard S, White P, Dávalos A, Majoie CBLM, van der Lugt A, Ford GA, de la Ossa NP, Kelly M, Bourcier R, Donnan GA, Roos YBWEM, Bang OY, Nogueira RG, Devlin TG, van den Berg LA, Clarençon F, Burns P, Carpenter J, Berkhemer OA, Yavagal DR, Pereira VM, Ducrocq X, Dixit A, Quesada H, Epstein J, Davis SM, Jansen O, Rubiera M, Urra X, Micard E, Lingsma HF, Naggara O, Brown S, Guillemin F, Muir KW, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Jovin TG, Hill MD, Mitchell PJ; HERMES collaborators. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2018 Jan; 17(1): 47-53. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30407-6.
566. Schonenberger, S., et al., Association of General Anesthesia vs Procedural Sedation With Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2019. 322(13): p. 1283-1293
567. Küçükdeveci AA, Stibrant Sunnerhagen K, Golyk V, Delarque A, Ivanova G, Zampolini M, Kiekens C, Varela Donoso E, Christodoulou N. Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine professional practice for persons with stroke. The European PRM position (UEMS PRM Section). *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Dec; 54(6): 957-970. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05501-6
568. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30160440. Vasudevan JM, Browne BJ. Hemiplegic shoulder pain: an approach to diagnosis and management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014 May; 25(2): 411-37. doi: 10.1016/j.pmr.2014.01.010. Epub 2014 Mar 14.
569. Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, Johnson L, Kramer S, Carter DD, Jarvis H, Brazzelli M, Mead GE. Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 20; 3(3): CD003316. doi: 10.1002/14651858.CD003316.pub7.
570. Langhorne P, Collier JM, Bate PJ, Thuy MN, Bernhardt J. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 16; 10(10): CD006187. doi: 10.1002/14651858.CD006187.pub3.
571. Daniels SK, Anderson JA, Willson PC. Valid items for screening dysphagia risk in patients with stroke: a systematic review. *Stroke*. 2012 Mar; 43(3): 892-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.640946.
572. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, Gomes F, Jésus P, Leischker A, Muscaritoli M, Poulia KA, Preiser JC, Van der Marck M, Wirth R, Singer P, Bischoff SC. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018 Feb; 37(1): 354-396. doi: 10.1016/j.clnu.2017.09.003.
573. Geeganage C, Beavan J, Ellender S, Bath PM. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17; 10: CD000323. doi: 10.1002/14651858.CD000323.pub2.
574. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А., Вербицкая Е.В., Белкин А.А., Бодрова Р.А., Лебедев П.В., Мальцева М.Н., Прокопенко С.В., Просвирнина М.С., Сарана А.М., Стаховская Л.В., Суворов А.Ю., Хасанова Д.Р., Шамалов Н.А. Оценка эффективности работы мультидисциплинарной бригады как новой модели оказания реабилитационной помощи пациентам с церебральным инсультом. *Вестник РНИМУ* 2019; 6: 5-15.
575. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, Deruyter F, Eng JJ, Fisher B, Harvey RL, Lang CE, MacKay-Lyons M, Ottenbacher KJ, Pugh S, Reeves MJ, Richards LG, Stiers W, Zorowitz RD; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016 Jun; 47(6): e98-e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000098.
576. Hebert D, Lindsay MP, McIntyre A, Kirton A, Rumney PG, Bagg S, Bayley M, Dowlatshahi D, Dukelow S, Garnhum M, Glasser E, Halabi ML, Kang E, MacKay-Lyons M, Martino R, Rochette A, Rowe S, Salbach N, Semenko B, Stack B, Swinton L, Weber V, Mayer M, Verrilli S, DeVeber G, Andersen J, Barlow K, Cassidy C, Dilenge ME, Fehlings D, Hung R,

- Iruthayarajah J, Lenz L, Majnemer A, Purtzki J, Rafay M, Sonnenberg LK, Townley A, Janzen S, Foley N, Teasell R. Canadian stroke best practice recommendations: Stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015. *Int J Stroke*. 2016 Jun; 11(4): 459-84. doi: 10.1177/1747493016643553.
577. Legg LA, Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Drummond A, Langhorne P. Occupational therapy for adults with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 19; 7(7): CD003585. doi: 10.1002/14651858.CD003585.pub3.
578. Zhang C, Li-Tsang CW, Au RK. Robotic approaches for the rehabilitation of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rehabil Res*. 2017 Mar; 40(1): 19-28. doi: 10.1097/MRR.0000000000000204.
579. Mitchell C, Bowen A, Tyson S, Butterfint Z, Conroy P. Interventions for dysarthria due to stroke and other adult-acquired, non-progressive brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 25; 1(1): CD002088. doi: 10.1002/14651858.CD002088.pub3.
580. Russo MJ, Prodan V, Meda NN, Carcavallo L, Muracioli A, Sabe L, Bonamico L, Allegri RF, Olmos L. High-technology augmentative communication for adults with post-stroke aphasia: a systematic review. *Expert Rev Med Devices*. 2017 May; 14(5): 355-370. doi: 10.1080/17434440.2017.1324291.
581. Legg LA, Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Drummond A, Langhorne P. Occupational therapy for adults with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 19; 7(7): CD003585. doi: 10.1002/14651858.CD003585.pub3.
582. Langhorne P, Collier JM, Bate PJ, Thuy MN, Bernhardt J. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 16; 10(10): CD006187. doi: 10.1002/14651858.CD006187.pub3.
583. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром). Вопросы интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018; 2: 12-23.
584. Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM, MacKay-Lyons M, Macko RF, Mead GE, Roth EJ, Shaughnessy M, Tang A; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Aug; 45(8): 2532-53. doi: 10.1161/STR.0000000000000022.
585. Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM, MacKay-Lyons M, Macko RF, Mead GE, Roth EJ, Shaughnessy M, Tang A; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Aug; 45(8): 2532-53. doi: 10.1161/STR.0000000000000022.
586. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, Hyacinth HI, Awosika OO, Kissela BM, Feng W. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Nov 7; 19(12): 59. doi: 10.1007/s11883-017-0686-6.
587. Daniels SK, Anderson JA, Willson PC. Valid items for screening dysphagia risk in patients with stroke: a systematic review. *Stroke*. 2012 Mar; 43(3): 892-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.640946.
588. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, Gomes F, Jésus P, Leischker A, Muscaritoli M, Poulia KA, Preiser JC, Van der Marck M, Wirth R, Singer P, Bischoff SC. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018 Feb; 37(1): 354-396. doi: 10.1016/j.clnu.2017.09.003.
589. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, Hyacinth HI, Awosika OO, Kissela BM, Feng W. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Nov 7; 19(12): 59. doi: 10.1007/s11883-017-0686-6.
590. Hebert D, Lindsay MP, McIntyre A, Kirton A, Rumney PG, Bagg S, Bayley M, Dowlathshahi D, Dukelow S, Garnhum M, Glasser E, Halabi ML, Kang E, MacKay-Lyons M, Martino R, Rochette A, Rowe S, Salbach N, Semenko B, Stack B, Swinton L, Weber V, Mayer M, Verrilli S, DeVeber G, Andersen J, Barlow K, Cassidy C, Dilenge ME, Fehlings D, Hung R, Iruthayarajah J, Lenz L, Majnemer A, Purtzki J, Rafay M, Sonnenberg LK, Townley A, Janzen S, Foley N, Teasell R. Canadian stroke best practice recommendations: Stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015. *Int J Stroke*. 2016 Jun; 11(4): 459-84. doi: 10.1177/1747493016643553.
591. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, Hyacinth HI, Awosika OO, Kissela BM, Feng W. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Nov 7; 19(12): 59. doi: 10.1007/s11883-017-0686-6.
592. Koog YH, Jin SS, Yoon K, Min BI. Interventions for hemiplegic shoulder pain: systematic review of randomised controlled trials. *Disabil Rehabil*. 2010; 32(4): 282-91. doi: 10.3109/09638280903127685.

593. Ratnasabapathy Y, Broad J, Baskett J, Pledger M, Marshall J, Bonita R. Shoulder pain in people with a stroke: a population-based study. *Clin Rehabil.* 2003 May; 17(3): 304-11. doi: 10.1191/0269215503cr612oa.
594. Хасанова Д.Р. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: методические рекомендации. Под ред. Д. Р. Хасановой, В. И. Данилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 248. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428269.html>.
595. Инсульт у взрослых: центральный парез верхней конечности. Клинические рекомендации. М., 2017; 105/
596. Vasudevan JM, Browne BJ. Hemiplegic shoulder pain: an approach to diagnosis and management. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2014 May; 25(2): 411-37. doi: 10.1016/j.pmr.2014.01.010.
597. Howlett OA, Lannin NA, Ada L, McKinstry C. Functional electrical stimulation improves activity after stroke: a systematic review with meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 May; 96(5): 934-43. doi: 10.1016/j.apmr.2015.01.013. Epub 2015 Jan 26.
598. Prenton S, Hollands KL, Kenney LP. Functional electrical stimulation versus ankle foot orthoses for foot-drop: A meta-analysis of orthotic effects. *J Rehabil Med.* 2016 Oct 5; 48(8): 646-656. doi: 10.2340/16501977-2136.
599. Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R, van der Wees PJ, Hendriks E, Rietberg M, Kwakkel G. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Feb 4; 9(2): e87987. doi: 10.1371/journal.pone.0087987.
600. Norouzi-Gheidari N, Archambault PS, Fung J. Effects of robot-assisted therapy on stroke rehabilitation in upper limbs: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Rehabil Res Dev.* 2012; 49(4): 479-96. doi: 10.1682/jrrd.2010.10.0210.
601. Mehrholz J, Pohl M, Platz T, Kugler J, Elsner B. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 3; 9(9): CD006876. doi: 10.1002/14651858.CD006876.pub5.
602. Mehrholz J, Pohl M, Platz T, Kugler J, Elsner B. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 3; 9(9): CD006876. doi: 10.1002/14651858.CD006876.pub5.
603. Norouzi-Gheidari N, Archambault PS, Fung J. Effects of robot-assisted therapy on stroke rehabilitation in upper limbs: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Rehabil Res Dev.* 2012; 49(4): 479-96. doi: 10.1682/jrrd.2010.10.0210.
604. Küçükdeveci AA, Stibrant Sunnerhagen K, Golyk V, Delarque A, Ivanova G, Zampolini M, Kiekens C, Varela Donoso E, Christodoulou N. Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine professional practice for persons with stroke. The European PRM position (UEMS PRM Section). *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018 Dec; 54(6): 957-970. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05501-6.
605. Vasudevan JM, Browne BJ. Hemiplegic shoulder pain: an approach to diagnosis and management. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2014 May; 25(2): 411-37. doi: 10.1016/j.pmr.2014.01.010.
606. Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, Johnson L, Kramer S, Carter DD, Jarvis H, Brazzelli M, Mead GE. Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar 20; 3(3): CD003316. doi: 10.1002/14651858.CD003316.pub7.
607. Rosales RL, Efendy F, Teleg ES, Delos Santos MM, Rosales MC, Ostrea M, Tanglao MJ, Ng AR. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2016 Dec 15; 371: 6-14. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.005.
608. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014 Jan 18; 383(9913): 245-54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4.
609. Kinnear BZ, Lannin NA, Cusick A, Harvey LA, Rawicki B. Rehabilitation therapies after botulinum toxin-A injection to manage limb spasticity: a systematic review. *Phys Ther.* 2014 Nov; 94(11): 1569-81. doi: 10.2522/ptj.20130408.
610. Esquenazi A, Bavikatte G, Bandari DS, Jost WH, Munin MC, Tang SFT, Largent J, Adams AM, Zuzek A, Francisco GE. Long-Term Observational Results from the ASPIRE Study: OnabotulinumtoxinA Treatment for Adult Lower Limb Spasticity. *PM R.* 2021 Oct; 13(10): 1079-1093. doi: 10.1002/pmrj.12517.

611. Rosales RL, Efendy F, Teleg ES, Delos Santos MM, Rosales MC, Ostrea M, Tanglao MJ, Ng AR. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2016 Dec 15; 371: 6-14. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.005.
612. Foley N, Murie-Fernandez M, Speechley M, Salter K, Sequeira K, Teasell R. Does the treatment of spastic equinovarus deformity following stroke with botulinum toxin increase gait velocity? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2010 Dec; 17(12): 1419-27. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03084.x.
613. Esquenazi A, Bavikatte G, Bandari DS, Jost WH, Munin MC, Tang SFT, Largent J, Adams AM, Zuzek A, Francisco GE. Long-Term Observational Results from the ASPIRE Study: OnabotulinumtoxinA Treatment for Adult Lower Limb Spasticity. *PM R.* 2021 Oct; 13(10): 1079-1093. doi: 10.1002/pmrj.12517.
614. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014 Jan 18; 383(9913): 245-54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4.
615. Gadidi V, Katz-Leurer M, Carmeli E, Bornstein NM. Long-term outcome poststroke: predictors of activity limitation and participation restriction. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 Nov; 92(11): 1802-8. doi: 10.1016/j.apmr.2011.06.014.
616. Kùçükdıveci AA, Stibrant Sunnerhagen K, Golyk V, Delarque A, Ivanova G, Zampolini M, Kiekens C, Varela Donoso E, Christodoulou N. Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine professional practice for persons with stroke. The European PRM position (UEMS PRM Section). *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018 Dec; 54(6): 957-970. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05501-6.
617. Francisco GE, McGuire JR. Poststroke spasticity management. *Stroke.* 2012 Nov; 43(11): 3132-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.639831.
618. Khan F, Amatya B, Bensmail D, Yelnik A. Non-pharmacological interventions for spasticity in adults: An overview of systematic reviews. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019 Jul; 62(4): 265-273. doi: 10.1016/j.rehab.2017.10.001. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29042299.
619. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014 Jan 18; 383(9913): 245-54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4.
620. Watson JC, Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2016 Mar; 91(3): 372-85. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.017. PMID: 26944242
621. Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, Johnson L, Kramer S, Carter DD, Jarvis H, Brazzelli M, Mead GE. Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar 20; 3(3): CD003316. doi: 10.1002/14651858.CD003316.pub7.
622. States RA, Pappas E, Salem Y. Overground physical therapy gait training for chronic stroke patients with mobility deficits. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8; 2009(3): CD006075. doi: 10.1002/14651858.CD006075.pub2.
623. Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM, MacKay-Lyons M, Macko RF, Mead GE, Roth EJ, Shaughnessy M, Tang A; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 Aug; 45(8): 2532-53. doi: 10.1161/STR.0000000000000022.
624. Legg LA, Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Drummond A, Langhorne P. Occupational therapy for adults with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 19; 7(7): CD003585. doi: 10.1002/14651858.CD003585.pub3.
625. Geroi C, Mazzoleni S, Smania N, Gandolfi M, Bonaiuti D, Gasperini G, Sale P, Munari D, Waldner A, Spidalieri R, Bovolenta F, Picelli A, Posteraro F, Molteni F, Franceschini M; Italian Robotic Neurorehabilitation Research Group. Systematic review of outcome measures of walking training using electromechanical and robotic devices in patients with stroke. *J Rehabil Med.* 2013 Nov; 45(10): 987-96. doi: 10.2340/16501977-1234.
626. van Heugten C, Gregório GW, Wade D. Evidence-based cognitive rehabilitation after acquired brain injury: a systematic review of content of treatment. *Neuropsychol Rehabil.* 2012; 22(5): 653-73. doi: 10.1080/09602011.2012.680891.

627. Poulin V, Korner-Bitensky N, Dawson DR, Bherer L. Efficacy of executive function interventions after stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil.* 2012 Mar-Apr; 19(2): 158-71. doi: 10.1310/tsr1902-158.
628. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, Felicetti T, Giacino JT, Harley JP, Harrington DE, Herzog J, Kneipp S, Laatsch L, Morse PA. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000 Dec; 81(12): 1596-615. doi: 10.1053/apmr.2000.19240.
629. Ахутина Т.В., Микадзе Ю.В., Иванова М.В., Ларина О.Д., Норвилс С.Н., Царева И.В. Логопедическая диагностика и реабилитация пациентов с повреждениями головного мозга в остром периоде: клинические рекомендации. М., 2014; 46.
630. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Захаров В.В., Катунина Е.А., Левин О.С., Литвиненко И.В., Преображенская И.С., Фукалов Ю.А., Шкловский В.М., Цыган Н.В. Яхно Н.Н. Реабилитации высших психических функций у больных с очаговым поражением головного мозга: клинические рекомендации. М., 2018; 88.
631. Bowen A, Hazelton C, Pollock A, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 1;2013(7):CD003586. doi: 10.1002/14651858.CD003586.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jul 1; 7: CD003586.
632. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 778н «О Порядке организации медицинской реабилитации взрослых» Зарегистрировано в Минюсте РФ 25 сентября 2020 г. Регистрационный № 60039.
633. Hebert D, Lindsay MP, McIntyre A, Kirton A, Rumney PG, Bagg S, Bayley M, Dowlatshahi D, Dukelow S, Garnhum M, Glasser E, Halabi ML, Kang E, MacKay-Lyons M, Martino R, Rochette A, Rowe S, Salbach N, Semenko B, Stack B, Swinton L, Weber V, Mayer M, Verrilli S, DeVeber G, Andersen J, Barlow K, Cassidy C, Dillenge ME, Fehlings D, Hung R, Iruthayarajah J, Lenz L, Majnemer A, Purtzki J, Rafay M, Sonnenberg LK, Townley A, Janzen S, Foley N, Teasell R. Canadian stroke best practice recommendations: Stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015. *Int J Stroke.* 2016 Jun;11(4):459-84. doi: 10.1177/1747493016643553.
634. Иванова Г.Е., Кривобородов Г.Г., Салюков Р.В., Бушков Ф.А., Ефремов Н.С., Кадыров З.А. Коррекция функциональных нарушений опорожнения мочевого пузыря при неврологических заболеваниях методом периодической катетеризации: клинические рекомендации. М., 2016; 40.
635. Thomas LH, Cross S, Barrett J, French B, Leathley M, Sutton CJ, Watkins C. Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23; 2008(1): CD004462. doi: 10.1002/14651858.CD004462.pub3.
636. Panfili Z, Metcalf M, Griebing TL. Contemporary Evaluation and Treatment of Poststroke Lower Urinary Tract Dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2017 Aug; 44(3): 403-414. doi: 10.1016/j.ucl.2017.04.007. PMID: 28716321.
637. Miller EL, Murray L, Richards L, Zorowitz RD, Bakas T, Clark P, Billinger SA; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke.* 2010 Oct; 41(10): 2402-48. doi: 10.1161/STR.0b013e3181e7512b.
638. B. Blok, J. Pannek, Castro-Diaz, G. del Popolo, J. Groen, R. Hamid, G. Karsenty, T.M. Kessler, R. Boissier, H. Ecclestone, B. Padilla Fernández, T. Gross, L. 't Hoen, S. Musco, V. Phé, M.P. Schneider. Рекомендации Европейской Ассоциации Урологов по нейроурологии. Пер. К.А. Ширанов. М. 2016.
639. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Borgetto B, Dohle C. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 11;7(7):CD008449. doi: 10.1002/14651858.CD008449.pub3. PMID: 29993119; PMCID: PMC6513639
640. Назарова, М.А., М.А. Пирадов, Л.А. Черникова, Зрительная обратная связь - зеркальная терапия в нейрореабилитации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012; 6: 36-41.
641. Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 20; 11(11): CD008349. doi: 10.1002/14651858.CD008349.pub4.
642. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Borgetto B, Dohle C. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 11; 7(7): CD008449. doi: 10.1002/14651858.CD008449.pub3.
643. Sorinola IO, Powis I, White CM. Does additional exercise improve trunk function recovery in stroke patients? A meta-analysis. *NeuroRehabilitation.* 2014 Jan 1; 35(2): 205-13. doi: 10.3233/NRE-141123.
644. Keller I, Lefin-Rank G. Improvement of visual search after audiovisual exploration training in hemianopic patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2010 Sep; 24(7): 666-73. doi: 10.1177/1545968310372774.

645. Corbetta D, Sirtori V, Castellini G, Moja L, Gatti R. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 8; 2015(10): CD004433. doi: 10.1002/14651858.CD004433.pub3.
646. Corbetta D, Sirtori V, Castellini G, Moja L, Gatti R. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 8; 2015(10): CD004433. doi: 10.1002/14651858.CD004433.pub3.
647. Mehrholz J, Pohl M, Platz T, Kugler J, Elsner B. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 3; 9(9): CD006876. doi: 10.1002/14651858.CD006876.pub5.
648. Mehrholz J, Pohl M, Platz T, Kugler J, Elsner B. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 3; 9(9): CD006876. doi: 10.1002/14651858.CD006876.pub5.
649. Mehrholz J, Thomas S, Elsner B. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 17; 8(8): CD002840. doi: 10.1002/14651858.CD002840.pub4.
650. Küçükdeveci AA, Stibrant Sunnerhagen K, Golyk V, Delarque A, Ivanova G, Zampolini M, Kiekens C, Varela Donoso E, Christodoulou N. Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine professional practice for persons with stroke. The European PRM position (UEMS PRM Section). *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018 Dec; 54(6): 957-970. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05501-6.
651. Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM, MacKay-Lyons M, Macko RF, Mead GE, Roth EJ, Shaughnessy M, Tang A; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 Aug; 45(8): 2532-53. doi: 10.1161/STR.0000000000000022.
652. Lee J, Stone AJ. Combined Aerobic and Resistance Training for Cardiorespiratory Fitness, Muscle Strength, and Walking Capacity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Jan; 29(1): 104498. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104498.
653. Nadler M, Pauls M. Shoulder orthoses for the prevention and reduction of hemiplegic shoulder pain and subluxation: systematic review. *Clin Rehabil.* 2017 Apr; 31(4): 444-453. doi: 10.1177/0269215516648753.
654. Küçükdeveci AA, Stibrant Sunnerhagen K, Golyk V, Delarque A, Ivanova G, Zampolini M, Kiekens C, Varela Donoso E, Christodoulou N. Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine professional practice for persons with stroke. The European PRM position (UEMS PRM Section). *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018 Dec; 54(6): 957-970. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05501-6.
655. Francisco GE, McGuire JR. Poststroke spasticity management. *Stroke.* 2012 Nov; 43(11): 3132-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.639831.
656. Khan F, Amatya B, Bensmail D, Yelnik A. Non-pharmacological interventions for spasticity in adults: An overview of systematic reviews. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019 Jul; 62(4): 265-273. doi: 10.1016/j.rehab.2017.10.001.
657. Medici M, Pebet M, Ciblis D. A double-blind, long-term study of tizanidine ('Sirdalud') in spasticity due to cerebrovascular lesions. *Curr Med Res Opin.* 1989; 11(6): 398-407. doi: 10.1185/03007998909110141.
658. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K, Hansen C, Horvath F, Ramm S, Pongratz D. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur J Neurol.* 2005 Jun; 12(6): 453-61. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01006.x. PMID: 15885050.
659. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, Deruyter F, Eng JJ, Fisher B, Harvey RL, Lang CE, MacKay-Lyons M, Ottenbacher KJ, Pugh S, Reeves MJ, Richards LG, Stiers W, Zorowitz RD; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016 Jun; 47(6): e98-e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000098.
660. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014 Jan 18; 383(9913): 245-54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4.

661. Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, Yochelson M, Francisco GE, Ward AB, Wissel J, Zampolini M, Abouihia A, Calabrese A, Saltuari L. Effect of Intrathecal Baclofen on Pain and Quality of Life in Poststroke Spasticity. *Stroke*. 2018 Sep; 49(9): 2129-2137. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022255.
662. Vasudevan JM, Browne BJ. Hemiplegic shoulder pain: an approach to diagnosis and management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014 May; 25(2): 411-37. doi: 10.1016/j.pmr.2014.01.010.
663. Viana R, Pereira S, Mehta S, Miller T, Teasell R. Evidence for therapeutic interventions for hemiplegic shoulder pain during the chronic stage of stroke: a review. *Top Stroke Rehabil*. 2012 Nov-Dec; 19(6): 514-22. doi: 10.1310/tsr1906-514. PMID: 23192716.
664. Corbetta D, Sirtori V, Castellini G, Moja L, Gatti R. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 8; 2015(10): CD004433. doi: 10.1002/14651858.CD004433.pub3.
665. Vasudevan JM, Browne BJ. Hemiplegic shoulder pain: an approach to diagnosis and management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014 May; 25(2): 411-37. doi: 10.1016/j.pmr.2014.01.010. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24787341.
666. Viana R, Pereira S, Mehta S, Miller T, Teasell R. Evidence for therapeutic interventions for hemiplegic shoulder pain during the chronic stage of stroke: a review. *Top Stroke Rehabil*. 2012 Nov-Dec; 19(6): 514-22. doi: 10.1310/tsr1906-514.
667. Corbetta D, Sirtori V, Castellini G, Moja L, Gatti R. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 8; 2015(10): CD004433. doi: 10.1002/14651858.CD004433.pub3.
668. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Borgetto B, Dohle C. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 11; 7(7): CD008449. doi: 10.1002/14651858.CD008449.pub3.
669. Barclay RE, Stevenson TJ, Poluha W, Semenko B, Schubert J. Mental practice for treating upper extremity deficits in individuals with hemiparesis after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 25; 5(5): CD005950. doi: 10.1002/14651858.CD005950.pub5.
670. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Borgetto B, Dohle C. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 11; 7(7): CD008449. doi: 10.1002/14651858.CD008449.pub3.
671. Ang KK, Chua KS, Phua KS, Wang C, Chin ZY, Kuah CW, Low W, Guan C. A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke. *Clin EEG Neurosci*. 2015 Oct; 46(4): 310-20. doi: 10.1177/1550059414522229.
672. Фролов А.А., Мокиенко О.А., Люкманов Р.Х., Черникова Л.А., Котов С.В., Турбина Л.Г., Бобров П.Д., Бирюкова Е.В., Кондур А.А., Иванова Г.Е., Старицын А.Н., Бушкова Ю.В., Джалагония И.З., Курганская М.Е., Павлова О.Г., Будилин С.Ю., Азиатская Г.А., Хижникова А.Е., Червяков А.В., Лукьянов А.Л. и др. Предварительные результаты контролируемого исследования эффективности технологии ИМК-экзоскелет при постинсультном парезе руки. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2016; 2: 17-25.
673. Carvalho R, Dias N, Cerqueira JJ. Brain-machine interface of upper limb recovery in stroke patients rehabilitation: A systematic review. *Physiother Res Int*. 2019 Apr; 24(2): e1764. doi: 10.1002/pri.1764.
674. Lee J, Stone AJ. Combined Aerobic and Resistance Training for Cardiorespiratory Fitness, Muscle Strength, and Walking Capacity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Jan; 29(1): 104498. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104498.
675. Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. Издательство МИА 2014; 400.
676. Рекомендации по ведению больных с ишемическими инсультами и транзиторными ишемическими атаками Европейского общества по борьбе с инсультами (ESO), 2008 *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507. URL: <http://nsicu.ru/uploads/attachment/file/61/StrokeGuidelinesRussian.pdf> (рус. яз.) <http://www.karger.com/Article/Pdf/131083>.
677. Рекомендации по ведению больных с острым нарушением мозгового кровообращения Американской ассоциации сердца (AHA) и Американской ассоциации по борьбе с инсультами (ASA) 2005 *Stroke* 2005; 36: 916-923. URL: [http://stroke.ahajournals.org/content/36/4/916.e\[tract\]](http://stroke.ahajournals.org/content/36/4/916.e[tract]).
678. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А. Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа 2018; 688.

679. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018; 378: e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
680. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, Das A, Hartley L, Stranges S. Mediterranean-style diet for the primary and second- ary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3: CD009825. doi: 10.1002/14651858. CD009825.pub3
681. Judd SE, Gutiérrez OM, Newby PK, Howard G, Howard VJ, Locher JL, Kissela BM, Shikany JM. Dietary patterns are associated with incident stroke and contribute to excess risk of stroke in Black Americans. *Stroke*. 2013; 44: 3305-3311. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002636
682. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 632-647. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.055.
683. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, et al; DASH- Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet: DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001; 344: 3-10. doi: 10.1056/NEJM200101043440101
684. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, Egan BM, Le NA, Lopes-Virella MF, Hermayer KL, Harrell J, Derdeyn CP, Fiorella D, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. *Neurology*. 2017; 88: 379-385. doi: 10.1212/WNL.0000000000003534
685. English C, Janssen H, Crowfoot G, Bourne J, Callister R, Dunn A, Oldmeadow C, Ong LK, Palazzi K, Patterson A, et al. Frequent, short bouts of light-intensity exercises while standing decreases systolic blood pressure: Breaking Up Sitting Time After Stroke (BUST-Stroke) trial. *Int J Stroke*. 2018; 13: 932-940. doi: 10.1177/1747493018798535
686. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 162: 123-132. doi: 10.7326/M14-1651
687. Rigotti NA, Clair C, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5: CD001837. doi: 10.1002/14651858.CD001837.pub3
688. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 3: CD008286. doi: 10.1002/14651858.CD008286.pub3.
689. Evans-Hudnall GL, Stanley MA, Clark AN, Bush AL, Resnicow K, Liu Y, Kass JS, Sander AM. Improving secondary stroke self-care among underserved ethnic minority individuals: a randomized clinical trial of a pilot intervention. *J Behav Med*. 2014; 37: 196-204. doi: 10.1007/s10865-012-9469-2.
690. Ahmadi M, Laumeier I, Ihl T, Steinicke M, Ferse C, Endres M, Grau A, Hastrup S, Poppert H, Palm F, et al. A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (INSPiRE-TMS): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19: 49-60. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30369-2
691. Pan B, Jin X, Jun L, Qiu S, Zheng Q, Pan M. The relationship between smoking and stroke: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e14872. doi: 10.1097/MD.00000000000014872.
692. Lin MP, Ovbiagele B, Markovic D, Towfighi A. Association of second- hand smoke with stroke outcomes. *Stroke*. 2016; 47: 2828-2835. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014099.
693. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*. 1999; 8: 156-160. doi: 10.1136/tc.8.2.156.
694. Lee PN, Thornton AJ, Forey BA, Hamling JS. Environmental tobacco smoke exposure and risk of stroke in never smokers: an updated review with meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26: 204-216. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.011
695. Evans-Hudnall GL, Stanley MA, Clark AN, Bush AL, Resnicow K, Liu Y, Kass JS, Sander AM. Improving secondary stroke self-care among underserved ethnic minority individuals: a randomized clinical trial of a pilot intervention. *J Behav Med*. 2014; 37: 196-204. doi: 10.1007/s10865-012-9469-2.
696. Ois A, Gomis M, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Jiménez-Conde J, Pont-Sunyer C, Cuccurella G, Roquer J. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke*. 2008; 39: 1717-1721. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.505438.
697. Ricci C, Wood A, Muller D, Gunter MJ, Agudo A, Boeing H, van der Schouw YT, Warnakula S, Saieva C, Spijkerman A, et al. Alcohol intake in relation to non-fatal and fatal coronary heart disease and stroke: EPIC-CVD case-cohort study. *BMJ*. 2018; 361: k934. doi: 10.1136/bmj.k934.

698. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2010; 10: 258. doi: 10.1186/1471-2458-10-258
699. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
700. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1481-1486. doi: 10.2337/dc10-2415
701. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke*. 2013; 44: 278-286. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.639922
702. Kroll ME, Green J, Beral V, Sudlow CL, Brown A, Kirichek O, Price A, Yang TO, Reeves GK; Million Women Study Collaborators. Adiposity and ischemic and hemorrhagic stroke: prospective study in women and meta-analysis. *Neurology*. 2016; 87: 1473-1481. doi: 10.1212/WNL.0000000000003171
703. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1481-1486. doi: 10.2337/dc10-2415
704. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, Ahlin S, Anveden Å, Bengtsson C, Bergmark G, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012; 307: 56-65. doi: 10.1001/jama.2011.1914
705. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, Arterburn D, Coleman KJ, O'Connor PJ, O'Brien R, Bogart A, Theis MK, Anau J, et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *JAMA*. 2018; 320: 1570-1582. doi: 10.1001/jama.2018.14619
706. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018; 320: 1172-1191. doi: 10.1001/jama.2018.7777
707. Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, Nederkoorn PJ, de Haan R, Roos YB, Kruyt ND. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 7: CD007858. doi: 10.1002/14651858.CD007858.pub2.
708. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358: 1033-1041. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
709. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003; 34: 2741-2748. doi: 10.1161/01.STR.0000092488.40085.15
710. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, Eguchi K, Kamiyama K, Minematsu K, Ueda S, et al; Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome Study Group. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 1309-1318. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2167.
711. Mant J, McManus RJ, Roalfe A, Fletcher K, Taylor CJ, Martin U, Virdee S, Greenfield S, Hobbs FD. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke–Blood Pressure) randomised controlled trial. *BMJ*. 2016; 352: i708. doi: 10.1136/bmj.i708.
712. Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, Ankolekar S, Krishnan K, Ballard C, Burns A, Mant J, Passmore P, Pocock S, et al; PODCAST Trial Investigators. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: main results from the pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) randomised controlled trial. *PLoS One*. 2017; 12: e0164608. doi: 10.1371/journal.pone.0164608
713. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
714. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, Eguchi K, Kamiyama K, Minematsu K, Ueda S, et al; Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome Study Group. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 1309-1318. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2167.

715. Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, Ankolekar S, Krishnan K, Ballard C, Burns A, Mant J, Passmore P, Pocock S, et al; PODCAST Trial Investigators. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: main results from the pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) randomised controlled trial. *PLoS One*. 2017; 12: e0164608. doi: 10.1371/journal.pone.0164608.
716. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, et al; PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1225-1237. doi: 10.1056/NEJMoa0804593.
717. Mant J, McManus RJ, Roalfe A, Fletcher K, Taylor CJ, Martin U, Virdee S, Greenfield S, Hobbs FD. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke–Blood Pressure) randomised controlled trial. *BMJ*. 2016; 352: i708. doi: 10.1136/bmj.i708
718. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, Eguchi K, Kamiyama K, Minematsu K, Ueda S, et al; Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome Study Group. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 1309-1318. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2167.
719. Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, Ankolekar S, Krishnan K, Ballard C, Burns A, Mant J, Passmore P, Pocock S, et al; PODCAST Trial Investigators. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: main results from the pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) randomised controlled trial. *PLoS One*. 2017; 12:e0164608. doi: 10.1371/journal.pone.0164608
720. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, et al; PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1225-1237. doi: 10.1056/NEJMoa0804593
721. Mant J, McManus RJ, Roalfe A, Fletcher K, Taylor CJ, Martin U, Virdee S, Greenfield S, Hobbs FD. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke–Blood Pressure) randomised controlled trial. *BMJ*. 2016; 352: i708. doi: 10.1136/bmj.i708
722. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020; 382(1): 9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355.
723. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 16701681.
724. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 13971405.
725. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020; 382(1): 9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355
726. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 23872397.
727. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
728. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097.2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
729. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387.2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
730. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 16701681.
731. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Apr; 35(2): 139-51. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x. PMID: 20456733.

732. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, Barter P, Waters DD, Ray KK. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial. *Circulation* 2018; 138: 770781
733. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016; 388: 2532-61.
734. Group HPSC. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. 2007; 45: 645-54; discussion 53-4.
735. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Apr; 35(2): 139-51. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x. PMID: 20456733
736. Yang Z, Edwards D, Massou E, Saunders CL, Brayne C, Mant J. Statin use and high-dose statin use after ischemic stroke in the UK: a retrospective cohort study. *Clin Epidemiol*. 2019 Jun 28; 11: 495-508. doi: 10.2147/CLEP.S201983.
737. Nanna MG, Navar AM, Wang TY, Mi X, Virani SS, Louie MJ, Lee LV, Goldberg AC, Roger VL, Robinson J, Peterson ED. Statin Use and Adverse Effects Among Adults >75 Years of Age: Insights From the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018 May 8; 7(10): e008546. doi: 10.1161/JAHA.118.008546.
738. Statins After Ischemic Stroke in the Oldest. A Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink Database. Geert J. Lefeber, Wilma Knol, Patrick C. Souverein, Marcel L. Bouvy, Anthonius de Boer and Huiberdina L. Koek Stroke. 2021; 52: 1244–1252 10.1161/STROKEAHA.120.030755
739. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, White JA, Mach F, Van de Werf F, Dalby AJ, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2017; 136: 2440-2450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095.
740. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, B  jot Y et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020; 382(1): 9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355
741. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; Gauss-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 15801590.
742. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance. *Curr Med Chem* 2018; 25: 15381548.
743. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
744. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174].
745. Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI, Bridges I, Worth GM, Dent R, Forbes CA, Deshpande S, Ross J, Kleijnen J, Stroes ESG. Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. *J Am Heart Assoc*. 2017 Oct 2; 6(10): e005367.
746. Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, Prasad C, Bullano MF, Willey VJ, Erbey J, Sugano DS. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22(suppl 3): 13-23. doi: 10.2165/00019053-200422003-00003
747. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 18491861.
748. Aim-High Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2252267.
749. Group HTC, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371: 203212.

750. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987 Nov 12; 317(20): 1237-45. doi: 10.1056/NEJM198711123172001. PMID: 3313041
751. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation* 1992; 86: 839848.
752. De Schryver, EL, Algra, A, Kappelle, LJ, van Gijn, J, Koudstaal, PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2012: CD001342. doi: 10.1002/14651858.CD001342.pub3;
753. Mohr, JP, Thompson, JL, Lazar, RM, Levin, B, Sacco, RL, Furie, KL, Kistler, JP, Albers, GW, Pettigrew, LC, Adams, HP, Jr. et al; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1444–1451. doi: 10.1056/NEJMoa011258
754. Diener, HC, Cunha, L, Forbes, C, Sivenius, J, Smets, P, Lowenthal, A. European Stroke Prevention Study, 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996; 143: 1–13. doi: 10.1016/s0022-510x(96)00308-5;
755. ESPRIT Study Group; Halkes, PH, van Gijn, J, Kappelle, LJ, Koudstaal, PJ, Algra, A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367: 1665-1673. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5;
756. Kwok, CS, Shoamanesh, A, Copley, HC, Myint, PK, Loke, YK, Benavente, OR. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. *Stroke*. 2015; 46: 1014-1023. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008422;
757. Sacco, RL, Diener, HC, Yusuf, S, Cotton, D, Ounpuu, S, Lawton, WA, Palesch, Y, Martin, RH, Albers, GW, Bath, P, et al; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1238-1251. doi: 10.1056/NEJMoa0805002
758. SPS3 Investigators; Benavente, OR, Hart, RG, McClure, LA, Szychowski, JM, Coffey, CS, Pearce, LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012; 367: 817-825. doi: 10.1056/NEJMoa1204133.
759. Johnston, SC, Easton, JD, Farrant, M, Barsan, W, Conwit, RA, Elm, JJ, Kim, AS, Lindblad, AS, Palesch, YY; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018; 379: 215-225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410.
760. Wang, Y, Wang, Y, Zhao, X, Liu, L, Wang, D, Wang, C, Wang, C, Li, H, Meng, X, Cui, L, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013; 369: 11-19. doi: 10.1056/NEJMoa1215340.
761. Naqvi, IA, Kamal, AK, Rehman, H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 8: CD009716. doi: 10.1002/14651858.CD009716.pub2
762. Diener, HC, Bogousslavsky, J, Brass, LM, Cimminiello, C, Csiba, L, Kaste, M, Leys, D, Matias-Guiu, J, Rupprecht, HJ; MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 331-337. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4
763. SPS3 Investigators; Benavente, OR, Hart, RG, McClure, LA, Szychowski, JM, Coffey, CS, Pearce, LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012; 367: 817-825. doi: 10.1056/NEJMoa1204133
764. Bath, PM, Woodhouse, LJ, Appleton, JP, Beridze, M, Christensen, H, Dineen, RA, Duley, L, England, TJ, Flaherty, K, Havard, D, et al; TARDIS Investigators. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018; 391: 850-859. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32849-0
765. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, et al; Warfarin- Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa043033

766. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, et al; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 993-1003. doi: 10.1056/NEJMoa1105335
767. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, et al; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 993-1003. doi: 10.1056/NEJMoa1105335
768. Chaturvedi S, Turan TN, Lynn MJ, Kasner SE, Romano J, Cotsonis G, Frankel M, Chimowitz MI; WASID Study Group. Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurology*. 2007; 69: 2063-2068. doi: 10.1212/01.wnl.0000279338.18776.26.
769. Liu L, Wong KS, Leng X, Pu Y, Wang Y, Jing J, Zou X, Pan Y, Wang A, Meng X, et al; CHANCE Investigators. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: subgroup analysis of CHANCE. *Neurology*. 2015; 85: 1154-1162. doi: 10.1212/WNL.0000000000001972.
770. Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, Han Z, Tan KS, Ratanakorn D, Chollate P, et al; CLAIR Study Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 489-497. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70060-0.
771. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, Egan BM, Le NA, Lopes-Virella MF, Hermayer KL, Harrell J, Derdeyn CP, Fiorella D, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. *Neurology*. 2017; 88: 379-385. doi: 10.1212/WNL.0000000000003534.
772. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M; Warfarin- Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2007; 115: 2969-2975. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.622464.
773. Yu DD, Pu YH, Pan YS, Zou XY, Soo Y, Leung T, Liu LP, Wang DZ, Wong KS, Wang YL, et al; Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study Group. High blood pressure increases the risk of poor outcome at discharge and 12-month follow-up in patients with symptomatic intracranial large artery stenosis and occlusions: subgroup analysis of the CICAS Study. *CNS Neurosci Ther*. 2015; 21: 530-535. doi: 10.1111/cns.12400.
774. Park JM, Kim BJ, Kwon SU, Hwang YH, Heo SH, Rha JH, Lee J, Park MS, Kim JT, Song HJ, et al. Intensive blood pressure control may not be safe in subacute ischemic stroke by intracranial atherosclerosis: a result of randomized trial. *J Hypertens*. 2018; 36: 1936-1941. doi: 10.1097/HJH.0000000000001784
775. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, Montgomery J, Nizam A, Lane BF, Lutsep HL, et al; Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*. 2014; 383: 333-341. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62038-3.
776. Lutsep HL, Lynn MJ, Cotsonis GA, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Janis LS, Lane BF, Montgomery J, Chimowitz MI; SAMMPRIS Investigators. Does the stenting versus aggressive medical therapy trial support stenting for subgroups with intracranial stenosis? *Stroke*. 2015; 46: 3282-3284. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009846.
777. Wabnitz AM, Derdeyn CP, Fiorella DJ, Lynn MJ, Cotsonis GA, Liebeskind DS, Waters MF, Lutsep H, Lopez-Cancio E, Turan TN, et al; SAMMPRIS Investigators. Hemodynamic markers in the anterior circulation as predictors of recurrent stroke in patients with intracranial stenosis [published online December 11, 2018]. *Stroke*. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020840. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.118.020840?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
778. EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. results of an international randomized trial. *N Engl J Med*. 1985;313:1191-1200. doi: 10.1056/NEJM198511073131904
779. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, et al; Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020;382:9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355.
780. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363:915-924. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15785-1

781. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107–116. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12228-3
782. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, Videen TO, Adams HP Jr, Derdeyn CP; COSS Investigators. Extra-cranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA*. 2011;306:1983–1992. doi: 10.1001/jama.2011.1610.
783. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, et al; Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020;382:9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355.
784. Markus HS, Harshfield EL, Compter A, Kuker W, Kappelle LJ, Clifton A, van der Worp HB, Rothwell P, Algra A; Vertebral Stenosis Trialists' Collaboration. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: a preplanned pooled individual patient data analysis. *Lancet Neurol*. 2019 Jul;18(7):666–673.
785. Eikelboom J. W., Connolly S. J., Bosch J. et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377 (14):1319–1330.
786. Eikelboom J. W., Connolly S. J., Bosch J. et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377 (14):1319–1330.
787. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH, Catanese L, Keltai K, Aboyans V, Alings M, Ha JW, Varigos J, Tonkin A, O'Donnell M, Bhatt DL, Fox K, Maggioni A, Berkowitz SD, Bruns NC, Yusuf S, Eikelboom JW. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019 Feb 26;139(9):1134–1145.
788. Cardiovascular consequences of discontinuing low-dose rivaroxaban in people with chronic coronary or peripheral artery disease. *Heart* 2021;107:1130–1137
789. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, Brodmann M, Palomares JFR, Debus S, Collet JP, Drexel H, Espinola-Klein C, Lewis BS, Roffi M, Sibbing D, Sillesen H, Stabile E, Schlager O, De Carlo M. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;42(39):4013–4024. doi: 10.1093/eurheartj/ehab390
790. Eikelboom J. W., Connolly S. J., Bosch J. et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377 (14):1319–1330
791. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010; 137: 263–272. doi: 10.1378/chest.09-1584.
792. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, Petersen P. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*. 2004;110:2287–2292. doi: 10.1161/01.CIR.0000145172.55640.93.
793. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–2870. doi: 10.1001/jama.285.22.2864
794. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study: final results. *Circulation*. 1991;84:527–39.
795. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–272. doi: 10.1378/chest.09-1584.
796. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, Ferguson JD, Mangrum JM, Bilchick K, Moorman LP, Moorman JR. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med*. 2012; 125: 603.e1–603.e6. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.030.
797. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:1172–1179. doi: 10.1160/TH12-03-0175.
798. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
799. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.

800. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
801. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
802. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120–129. doi: 10.1056/NEJMoa1105575
803. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
804. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
805. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
806. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
807. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120–129. doi: 10.1056/NEJMoa1105575
808. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, 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. *Lancet*. 2014;383:955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
809. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, Engelter ST, Fischer U, Norrving B. Timing of anticoagulation after re- cent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019;18:117–126. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9.
810. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, Caso V, Micheli S, Bertolani L, Venti M, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39:2249–2256. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510321.
811. Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N; ESO-KSU Session Participants. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13-15 November 2016. *Eur Stroke J*. 2017;2:95–102. doi: 10.1177/2396987317699144.
812. Калинин МН, Хасанова ДР, Ибатуллин ММ. Возможные сроки начала антикоагулянтной терапии у больных с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий: последующий анализ индекса геморрагической трансформации (Hemorrhagic Transformation Index). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):12–21.
813. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, Caso V, Micheli S, Bertolani L, Venti M, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39:2249–2256. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510321
814. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Georg Haeusler K, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, et al; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral an- ticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018; 20: 1231–1242. doi: 10.1093/europace/euy054
815. Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N; ESO-KSU Session Participants. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13-15 November 2016. *Eur Stroke J*. 2017;2:95–102. doi: 10.1177/2396987317699144

816. Muscari A, Faccioli L, Lega MV, Lorusso A, Masetti M, Pastore Trossello M, Puddu GM, Spinardi L, Zoli M. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav.* 2020;10:e01497. doi: 10.1002/brb3.1497
817. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, Engelter ST, Fischer U, Norrving B. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2019 Jan;18(1):117-126. Doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9.
818. Hans-Christoph Diener, James Aisenberg, Jack Ansell, Dan Atar, Günter Breithardt, John Eikelboom, Michael D. Ezekowitz, Christopher B. Granger, Jonathan L. Halperin, Stefan H. Hohnloser, Elaine M. Hylek, Paulus Kirchhof, Deirdre A. Lane, Freek W.A. Verheugt, Roland Veltkamp, Gregory Y.H. Lip, Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2, *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 12, 21 March 2017, Pages 860–868
819. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997 Jun 7;349(9066):1641-9.
820. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet.* 1997 May 31;349(9065):1569-81.
821. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al.. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke.* 2000; 31:1240–1249.
822. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013;127:634–640.
823. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J.* 2006; 152: 967–973.
824. SPAF I-III = Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al “Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators” *Stroke* 1999 Jun; 30(6): 1223-9.
825. AFASAK 2 = A.L.Gullov, MD, B.G.Koefoed, MD, P.Petersen, DMSc et al “Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation” *Arch Intern Med* 1998;158:1513-1521 RE-LY (sub-analysis) DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386;
826. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2011; 106(4): 739–749. doi:10.1160/TH11-05-0364
827. Kleindorfer et al 2021 Guideline for the Secondary Prevention of Ischemic Stroke. *Stroke.* 2021;52:00–00. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375
828. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1–12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.
829. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2009;374:534–542. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
830. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, Horton RP, Buchbinder M, Neuzil P, Gordon NT, et al; PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2964– 2975. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021.
831. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, et al; PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1988– 1998. doi: 10.1001/jama.2014.15192
832. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with non- valvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke.* 1983;14:688–693. doi: 10.1161/01.str.14.5.688.
833. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, Engelter ST, Fischer U, Norrving B. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2019;18:117–126. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9.

834. Hans-Christoph Diener, James Aisenberg, Jack Ansell, Dan Atar, Günter Breithardt, John Eikelboom, Michael D. Ezekowitz, Christopher B. Granger, Jonathan L. Halperin, Stefan H. Hohnloser, Elaine M. Hylek, Paulus Kirchhof, Deirdre A. Lane, Freek W.A. Verheugt, Roland Veltkamp, Gregory Y.H. Lip, Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2, *European Heart Journal* 2017; 38(12): 860-868.
835. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavne N, Schaubel DE, He K, Tilea A, Stack AG, Balkrishnan R, Yao X, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519–1529. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418
836. Pan KL, Singer DE, Ovbiagele B, Wu YL, Ahmed MA, Lee M. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005835. doi: 10.1161/JAHA.117.005835.
837. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2015;132:624–632. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807.
838. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 3377–3385. doi: 10.1093/eurheartj/ehu305.
839. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, Mataix L; NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1557–1566. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.084.
840. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, Clemens A, Reilly PA, Connolly SJ, Yusuf S, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation*. 2016; 134: 589–598. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950.
841. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, et al; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206–1214. doi: 10.1056/NEJMoa1300615
842. Hering D, Piper C, Bergemann R, Hillenbach C, Dahm M, Huth C, Horstkotte D. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation study. *Chest*. 2005; 127: 53–59. doi: 10.1378/chest.127.1.53
843. Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; CD003464. doi: 10.1002/14651858.CD003464.pub2
844. Rodriguez CJ, Bartz TM, Longstreth WT Jr, Kizer JR, Barasch E, Lloyd-Jones DM, Gottdiener JS. Association of annular calcification and aortic valve sclerosis with brain findings on magnetic resonance imaging in community dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2172–2180. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.034.
845. Kizer JR, Wiebers DO, Whisnant JP, Galloway JM, Welty TK, Lee ET, Best LG, Resnick HE, Roman MJ, Devereux RB. Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Stroke*. 2005;36:2533–2537. doi: 10.1161/01.STR.0000190005.09442.ad.
846. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med*. 1985;313:1305–1309. doi: 10.1056/NEJM198511213132101.
847. Hayek E, Griffin B. Mitral valve prolapse: old beliefs yield to new knowledge. *Cleve Clin J Med*. 2002;69:889–896. doi: 10.3949/ccjm.69.11.889 483.
848. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 1995;75:1028–1032. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80718-8
849. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2021;143:e229]. *Circulation*. 2021; 143: e72–e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923.

850. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, Asch FM, Ruiz CE, Olsen NT, Trento A, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2015–2024. doi: 10.1056/NEJMoa1509233.
851. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CG, Puga FJ, Orszulak TA, Schaff HV. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129: 1024–1031. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.11.028
852. Russo A, Grigioni F, Avierinos JF, Freeman WK, Suri R, Michelena H, Brown R, Sundt TM, Enriquez-Sarano M. Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1203–1211. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.058.
853. Colli A, Mestres CA, Castella M, Gherli T. Comparing warfarin to aspirin (WoA) after aortic valve replacement with the St. Jude Medical Epic heart valve bioprosthesis: results of the WoA Epic pilot trial. *J Heart Valve Dis*. 2007;16:667–671.
854. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, Danielson GK, Orszulak TA, Pluth JR, Puga FJ. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1111– 1119. doi: 10.1016/0735-1097(94)00563-6.
855. Nuñez L, Gil Aguado M, Larrea JL, Celemín D, Oliver J. Prevention of thromboembolism using aspirin after mitral valve replacement with porcine bioprosthesis. *Ann Thorac Surg*. 1984;37:84–87. doi: 10.1016/s0003-4975(10)60717-5
856. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2021;143:e229]. *Circulation*. 2021; 143: e72–e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923
857. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, Asch FM, Ruiz CE, Olsen NT, Trento A, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2015–2024. doi: 10.1056/NEJMoa1509233.
858. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CG, Puga FJ, Orszulak TA, Schaff HV. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129: 1024–1031. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.11.028.
859. Russo A, Grigioni F, Avierinos JF, Freeman WK, Suri R, Michelena H, Brown R, Sundt TM, Enriquez-Sarano M. Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1203–1211. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.058
860. Colli A, Mestres CA, Castella M, Gherli T. Comparing warfarin to aspirin (WoA) after aortic valve replacement with the St. Jude Medical Epic heart valve bioprosthesis: results of the WoA Epic pilot trial. *J Heart Valve Dis*. 2007; 16: 667–671.
861. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, Danielson GK, Orszulak TA, Pluth JR, Puga FJ. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1111– 1119. doi: 10.1016/0735-1097(94)00563-6.
862. Nuñez L, Gil Aguado M, Larrea JL, Celemín D, Oliver J. Prevention of thromboembolism using aspirin after mitral valve replacement with porcine bioprosthesis. *Ann Thorac Surg*. 1984;37:84–87. doi: 10.1016/s0003-4975(10)60717-5
863. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications: multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:1745–1755. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70038-2.
864. Barsic B, Dickerman S, Krajcinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G, Casabé JH, Chu VH, Delahaye F, Edathodu J, et al; International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study Investigators. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis*. 2013;56:209–217. doi: 10.1093/cid/cis878
865. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2021;143:e229]. *Circulation*. 2021; 143: e72–e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923
866. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, Lomas JM, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Ruíz-Morales J,

- et al; Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013; 127: 2272–2284. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813
867. Pöss, J, Desch, S, Eitel, C, de Waha, S, Thiele, H, Eitel, I. Left ventricular thrombus formation after ST-segment-elevation myocardial infarction: insights from a cardiac magnetic resonance multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: e003417. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003417;
868. Vaitkus, PT, Barnathan, ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1004–1009. doi: 10.1016/0735-1097(93)90409-t;
869. Velangi, PS, Choo, C, Chen, KA, Kazmirczak, F, Nijjar, PS, Farzaneh-Far, A, Okasha, O, Akçakaya, M, Weinsaft, JW, Shenoy, C. Long-term embolic outcomes after detection of left ventricular thrombus by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging: a matched cohort study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e009723. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009723
870. Fleddermann, AM, Hayes, CH, Magalski, A, Main, ML. Efficacy of direct acting oral anticoagulants in treatment of left ventricular thrombus. *Am J Cardiol*. 2019;124:367–372. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.05.009.
871. Al-Abcha A, Herzallah K, Saleh Y, Mujer M, Abdelkarim O, Abdelnabi M, Almaghraby A, Abela GS. The Role of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in the Treatment of Left Ventricular Thrombi: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021 Jul;21(4):435-441.
872. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC Jr, Turan TN, Williams LS. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375. Epub 2021 May 24. Erratum in: *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e483-e484. PMID: 34024117.
873. Lee JM, Park JJ, Jung HW, Cho YS, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Chun EJ, Choi SI, Youn TJ, et al. Left ventricular thrombus and subsequent thromboembolism, comparison of anticoagulation, surgical removal, and antiplatelet agents. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:73–93. doi: 10.5551/jat.13540.
874. Johannessen KA, Nordrehaug JE, von der Lippe G. Left ventricular thrombi after short-term high-dose anticoagulants in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1987;8:975–980. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062374
875. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC Jr, Turan TN, Williams LS. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375. Epub 2021 May 24. Erratum in: *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e483-e484. PMID: 34024117.
876. Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, Laouénan C, Young D, Macleod M, Donnan GA; Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*. 2014;45:1248–1257. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004251.
877. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331–337. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4.
878. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379:215–225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410
879. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, et al; Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020;382:9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355
880. Deng X, Gao F, Zhang D, Zhang Y, Wang R, Wang S, Cao Y, Zhao Y, Pan Y, Liu X, et al. Direct versus indirect bypasses for adult ischemic-type moyamoya disease: a propensity score-matched analysis. *J Neurosurg*. 2018;128:1785–1791. doi: 10.3171/2017.2.JNS162405.

881. Deng X, Gao F, Zhang D, Zhang Y, Wang R, Wang S, Cao Y, Zhao Y, Pan Y, Ye X, et al. Effects of different surgical modalities on the clinical outcome of patients with moyamoya disease: a prospective cohort study. *J Neurosurg*. 2018; 128: 1327–1337. doi: 10.3171/2016.12.JNS162626.
882. Jeon JP, Kim JE, Cho WS, Bang JS, Son YJ, Oh CW. Meta-analysis of the surgical outcomes of symptomatic moyamoya disease in adults. *J Neurosurg*. 2018;128:793–799. doi: 10.3171/2016.11.JNS161688.
883. Li Q, Gao Y, Xin W, Zhou Z, Rong H, Qin Y, Li K, Zhou Y, Wang J, Xiong J, et al. Meta-analysis of prognosis of different treatments for symptomatic moyamoya disease. *World Neurosurg*. 2019;127:354–361. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.062.
884. Sun H, Wilson C, Ozpinar A, Safavi-Abbasi S, Zhao Y, Nakaji P, Wanebo JE, Spetzler RF. Perioperative complications and long-term outcomes after bypasses in adults with moyamoya disease: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2016;92:179–188. doi: 10.1016/j.wneu.2016.04.083.
885. Kim H, Jang DK, Han YM, Sung JH, Park IS, Lee KS, Yang JH, Huh PW, Park YS, Kim DS, et al. Direct bypass versus indirect bypass in adult moyamoya angiopathy with symptoms or hemodynamic instability: a meta-analysis of comparative studies. *World Neurosurg*. 2016;94:273–284. doi: 10.1016/j.wneu.2016.07.009.
886. Jang DK, Lee KS, Rha HK, Huh PW, Yang JH, Park IS, Ahn JG, Sung JH, Han YM. Bypass surgery versus medical treatment for symptomatic moyamoya disease in adults. *J Neurosurg*. 2017;127:492–502. doi: 10.3171/2016.8.JNS152875.
887. Jeon JP, Kim JE, Cho WS, Bang JS, Son YJ, Oh CW. Meta-analysis of the surgical outcomes of symptomatic moyamoya disease in adults. *J Neurosurg*. 2018;128:793–799. doi: 10.3171/2016.11.JNS161688.
888. Li Q, Gao Y, Xin W, Zhou Z, Rong H, Qin Y, Li K, Zhou Y, Wang J, Xiong J, et al. Meta-analysis of prognosis of different treatments for symptomatic moyamoya disease. *World Neurosurg*. 2019;127:354–361. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.062.
889. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, Saver JL, Smalling RW, Jüni P, Mattle HP, et al. Device closure of patent foramen ovale after stroke: pooled analysis of completed randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:907–917. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.023.
890. Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2335–2342. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.046.
891. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizán C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, et al; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1011–1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915.
892. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1610057.
893. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, et al; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1033–1042. doi: 10.1056/NEJMoa1707404.
894. Turc G, Lee JY, Brochet E, Kim JS, Song JK, Mas JL; CLOSE and DEFENSE-PFO Trial Investigators. Atrial septal aneurysm, shunt size, and recurrent stroke risk in patients with patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2312–2320. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.068.
895. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81:619–625.
896. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizán C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, et al; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1011–1021. doi: 10.1056/NEJMoa1705915.
897. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Velthkamp R, Hankey GJ, Toni D, Bereczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378(23):2191–2201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686. Epub 2018 May 16. PMID: 29766772.

898. Stam J, De Bruijn SF, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD002005.
899. Miranda B, Ferro JM, Canhro P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Scoditti U; ISCVT Investigators. Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis. *Stroke.* 2010;41:1901–1906.
900. Ferro JM. et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* Published online September 03, 2019. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2764.
901. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, de Sousa DA, Stam J; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J.* 2017 Sep;2(3):195-221. doi: 10.1177/2396987317719364. Epub 2017 Jul 21. PMID: 31008314; PMCID: PMC6454824.
902. Ferro JM. et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* Published online September 03, 2019. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2764
903. Markus HS, Hayter E, Levi C, Feldman A, Venables G, Norris J. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2015;14:361–367. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70018-9.
904. Markus HS, Levi C, King A, Madigan J, Norris J; Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Investigators. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: the Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol.* 2019;76:657–664. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0072
905. Redekop GJ. Extracranial carotid and vertebral artery dissection: a review. *Can J Neurol Sci.* 2008;35:146–152. doi:10.1017/s0317167100008556.
906. Moon K, Albuquerque FC, Cole T, Gross BA, McDougall CG. Stroke prevention by endovascular treatment of carotid and vertebral artery dissections. *J Neurointerv Surg.* 2017;9:952–957. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012565.
907. Spanos K, Karathanos C, Stamoulis K, Giannoukas AD. Endovascular treatment of traumatic internal carotid artery pseudoaneurysm. *Injury.* 2016; 47: 307–312. doi: 10.1016/j.injury.2015.09.015
908. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC Jr, Turan TN, Williams LS. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
909. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 855–865. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70187-3.
910. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:565–575. doi: 10.1001/jama.291.5.565
911. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC Jr, Turan TN, Williams LS. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375. Epub 2021 May 24. Erratum in: *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e483-e484. PMID: 34024117.
912. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 565–575. doi: 10.1001/jama.291.5.565.
913. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21: 738–747. doi: 10.1023/a:1005445132327.

914. Yap S, Naughten ER, Wilcken B, Wilcken DE, Boers GH. Vascular complications of severe hyperhomocysteinemia in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: effects of homocysteine-lowering therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:335–340. doi:10.1055/s-2000-8100
915. Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, Magadur-Joly G, Pottier MA, Hamidou M, Planchon B, El Kouri D, Connan L, Dupond JL, et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. *J Rheumatol*. 2000;27:1484–1491.
916. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A, Myklebust G. The fasttrack ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:66–70. doi: 10.1093/rheumatology/kev289.
917. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, Younge BR, Weyand CM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3310–3318. doi: 10.1002/art.22163
918. Saraya T, Shimura C, Wada H, Aoshima M, Goto H. Evidence for vascular spread of varicella zoster-associated vasculopathy. *Ann Intern Med*. 2006; 144:535–537. doi: 10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00022.
919. Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9:533–542. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70042-9.
920. Lima-Costa MF, Matos DL, Ribeiro AL. Chagas disease predicts 10-year stroke mortality in community-dwelling elderly: the Bambui Cohort Study of Aging. *Stroke*. 2010;41:2477–2482. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.588061.
921. de Sousa AS, Xavier SS, Rodriguez de Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91:306–310. doi: 10.1590/s0066-782x2008001700004.
922. Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Stroke in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci*. 2011;303:22–30. doi: 10.1016/j.jns.2010.12.015.
923. Anderson NE, Somaratne J, Mason DF, Holland D, Thomas MG. Neurological and systemic complications of tuberculous meningitis and its treatment at Auckland City Hospital, New Zealand. *J Clin Neurosci*. 2010;17:1114–1118. doi: 10.1016/j.jocn.2010.01.006.
924. Cordato DJ, Djekic S, Taneja SR, Maley M, Beran RG, Cappelen-Smith C, Griffith NC, Hanna IY, Hodgkinson SJ, Worthington JM, et al. Prevalence of positive syphilis serology and meningovascular neurosyphilis in patients admitted with stroke and TIA from a culturally diverse population (2005-09). *J Clin Neurosci*. 2013; 20: 943–947. doi: 10.1016/j.jocn.2012. 08.011.
925. Mishra AK, Arvind VH, Muliyl D, Kuriakose CK, George AA, Karuppusami R, Benton Carey RA, Mani S, Hansdak SG. Cerebrovascular injury in cryptococcal meningitis. *Int J Stroke*. 2018;13:57–65. doi: 10.1177/1747493017706240
926. Genthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, Burger DM, Cahn P, Gallant JE, Glesby MJ, et al; International Antiviral Society-USA Panel. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014;312:410–425. doi: 10.1001/jama.2014.8722.
927. Connor M. Human immunodeficiency virus (HIV) and stroke: targets for intervention. *Infect Disord Drug Targets*. 2010;10:76–83. doi:10.2174/187152610790963483.
928. Cutfield NJ, Steele H, Wilhelm T, Weatherall MW. Successful treatment of HIV associated cerebral vasculopathy with HAART. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:936–937. doi: 10.1136/jnnp.2008.165852.
929. Benjamin LA, Allain TJ, Mzinganjira H, Connor MD, Smith C, Lucas S, Joekes E, Kampondeni S, Chetcuti K, Turnbull I, et al. The role of human immunodeficiency virus-associated vasculopathy in the etiology of stroke. *J Infect Dis*. 2017;216:545–553. doi: 10.1093/infdis/jix340
930. Fonkem E, Dayawansa S, Stroberg E, Lok E, Bricker PC, Kirmani B, Wong ET, Huang JH. Neurological presentations of intravascular lymphoma (IVL): meta-analysis of 654 patients. *BMC Neurol*. 2016;16:9. doi:10.1186/s12883-015-0509-8.
931. Patil A, Shree R, Naheed D, Goyal MK, Mehta S, Ahuja CK, Radotra BD, Lal V. Pearls & oysters: paraneoplastic cerebral vasculitis: rare cause of spontaneous convexity subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2018; 90: e815–e817. doi: 10.1212/WNL.0000000000005025.
932. Quinones E, Potes LI, Silva N, Lobato-Polo J. Lymphomatoid granulomatosis of the brain: a case report. *Surg Neurol Int*. 2016;7(suppl 23):S612–S616. doi: 10.4103/2152-7806.189732

933. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
934. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1869–1873. doi: 10.1002/acr.22066
935. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, Andreoli L, Tincani A, Cenci C, Prisco D, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132:1365–1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333.
936. . Ordi-Ros J, S6ez-Comet L, P6rez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomy A, Cuquet-Pedragosa J, Ortiz-Santamaria V, Mauri-Plana M, Sola C, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med*. 2019; 171:685–694. doi: 10.7326/M19-0291.
937. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, Salta S, Gerotziafas G, Jing ZC, Elalamy I, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants: results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17:1011–1021. doi: 10.1016/j.au-trev.2018.04.009
938. Lamy C, Hamon JB, Coste J and Mas JL. Ischemic stroke in young women: Risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy. *Neurology*2000; 55: 269–274.
939. Coppage KH, Hinton AC, Moldenhauer J, Kovilam O, Barton JR and Sibai BM. Maternal and perinatal outcome in women with a history of stroke. *Am J Obstet Gynecol*2004; 190: 1331–1334.
940. Crovetto F, Ossola MW, Spadaccini G, Duiella SF, Somigliana E and Fedele L. Ischemic stroke recurrence during pregnancy: A case series and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*2012; 286: 599–604
941. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1243–1249.
942. Caso V, Falorni A, Bushnell CD, Acciarresi M, Remohí J, Sprigg N, Gerli S. Pregnancy, Hormonal Treatments for Infertility, Contraception, and Menopause in Women After Ischemic Stroke: A Consensus Document. *Stroke*. 2017 Feb; 48(2): 501-506. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013964.
943. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 2001–2008.
944. Caso V, Falorni A, Bushnell CD, Acciarresi M, Remohí J, Sprigg N, Gerli S. Pregnancy, Hormonal Treatments for Infertility, Contraception, and Menopause in Women After Ischemic Stroke: A Consensus Document. *Stroke*. 2017 Feb;48(2):501-506. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013964.
945. Swartz RH, Ladhani NNN, Foley N, Nerenberg K, Bal S, Barrett J, Bushnell C, Chan WS, Chari R, Dowlatshahi D, Amrani ME, Gandhi S, Gubitz G, Hill MD, James A, Jeerakathil T, Jin A, Kirton A, Lanthier S, Lausman A, Leffert LR, Mandzia J, Menon B, Pikula A, Poppe A, Potts J, Ray J, Saposnik G, Sharma M, Smith EE, Bhogal S, Smitko E, Lindsay MP; Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Advisory Committees. Canadian stroke best practice consensus statement: Secondary stroke prevention during pregnancy. *Int J Stroke*. 2018 Jun;13(4):406-419. doi: 10.1177/1747493017743801.
946. Caso V, Falorni A, Bushnell CD, Acciarresi M, Remohí J, Sprigg N, Gerli S. Pregnancy, Hormonal Treatments for Infertility, Contraception, and Menopause in Women After Ischemic Stroke: A Consensus Document. *Stroke*. 2017 Feb;48(2):501-506. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013964.
947. Caso V, Falorni A, Bushnell CD, Acciarresi M, Remohí J, Sprigg N, Gerli S. Pregnancy, Hormonal Treatments for Infertility, Contraception, and Menopause in Women After Ischemic Stroke: A Consensus Document. *Stroke*. 2017 Feb;48(2):501-506. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013964. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28070003.
948. Swartz RH, Ladhani NNN, Foley N, Nerenberg K, Bal S, Barrett J, Bushnell C, Chan WS, Chari R, Dowlatshahi D, Amrani ME, Gandhi S, Gubitz G, Hill MD, James A, Jeerakathil T, Jin A, Kirton A, Lanthier S, Lausman A, Leffert LR, Mandzia J, Menon B, Pikula A, Poppe A, Potts J, Ray J, Saposnik G, Sharma M, Smith EE, Bhogal S, Smitko E, Lindsay MP; Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Advisory Committees. Canadian stroke best practice consensus statement: Secondary stroke prevention during pregnancy. *Int J Stroke*. 2018 Jun;13(4):406-419. doi: 10.1177/1747493017743801.
949. Shanmugalingam R, Reza Pour N, Chuah SC, et al. Vertebral artery dissection in hypertensive disorders of pregnancy: A case series and literature review. *BMC Preg Childbirth*2016; 16: 164

950. Caso V, Falorni A, Bushnell CD, Acciarresi M, Remohí J, Sprigg N, Gerli S. Pregnancy, Hormonal Treatments for Infertility, Contraception, and Menopause in Women After Ischemic Stroke: A Consensus Document. *Stroke*. 2017 Feb;48(2):501-506. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013964.
951. Swartz RH, Ladhani NNN, Foley N, Nerenberg K, Bal S, Barrett J, Bushnell C, Chan WS, Chari R, Dowlatshahi D, Amrani ME, Gandhi S, Gubitz G, Hill MD, James A, Jeerakathil T, Jin A, Kirton A, Lanthier S, Lausman A, Leffert LR, Mandzia J, Menon B, Pikula A, Poppe A, Potts J, Ray J, Saposnik G, Sharma M, Smith EE, Bhogal S, Smitko E, Lindsay MP; Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Advisory Committees. Canadian stroke best practice consensus statement: Secondary stroke prevention during pregnancy. *Int J Stroke*. 2018 Jun;13(4):406-419. doi: 10.1177/1747493017743801. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29171360
952. Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: Results from the EAGeR randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 29–36
953. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH and Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014; 160: 695–703.
954. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I and Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1623–1630.
955. Norgard B, Puho E, Czeizel AE, Skriver MV and Sorensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: A populationbased case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 922–923
956. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: A randomised multicentre trial. *Thromb Haemost* 2011; 105: 295–301
957. Xu Z, Fan J, Luo X, et al. Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1248.e1–e9
958. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): A multinational open-label randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 1673–1683.
959. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: A randomised multicentre trial. *Thromb Haemost* 2011; 105: 295–301
960. Swartz RH, Ladhani NNN, Foley N, Nerenberg K, Bal S, Barrett J, Bushnell C, Chan WS, Chari R, Dowlatshahi D, Amrani ME, Gandhi S, Gubitz G, Hill MD, James A, Jeerakathil T, Jin A, Kirton A, Lanthier S, Lausman A, Leffert LR, Mandzia J, Menon B, Pikula A, Poppe A, Potts J, Ray J, Saposnik G, Sharma M, Smith EE, Bhogal S, Smitko E, Lindsay MP; Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Advisory Committees. Canadian stroke best practice consensus statement: Secondary stroke prevention during pregnancy. *Int J Stroke*. 2018 Jun;13(4):406-419. doi: 10.1177/1747493017743801.
961. Chan WS, Rey E, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 527–553
962. Swartz RH, Ladhani NNN, Foley N, Nerenberg K, Bal S, Barrett J, Bushnell C, Chan WS, Chari R, Dowlatshahi D, Amrani ME, Gandhi S, Gubitz G, Hill MD, James A, Jeerakathil T, Jin A, Kirton A, Lanthier S, Lausman A, Leffert LR, Mandzia J, Menon B, Pikula A, Poppe A, Potts J, Ray J, Saposnik G, Sharma M, Smith EE, Bhogal S, Smitko E, Lindsay MP; Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Advisory Committees. Canadian stroke best practice consensus statement: Secondary stroke prevention during pregnancy. *Int J Stroke*. 2018 Jun;13(4):406-419. doi: 10.1177/1747493017743801.
963. Bell AD, Roussin A, Cartier R, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2011; 27: S1–59.
964. Datta P, Rewers-Felkins K, Kallem RR, Baker T and Hale TW. Transfer of low dose aspirin into human milk. *J Hum Lact* 2017; 33: 296–299
965. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
966. Easterling T. et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2019; 394 (10203): 1011-1021.
967. Weitz C. et al. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1987; 25 (1): 35-40.
968. Williams B et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood pressure* 2018; 27(6): 314-340.

969. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: Cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1035.
970. Zarek J and Koren G. The fetal safety of statins: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 506–509.
971. Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: A multicentre prospective study. *BJOG* 2013; 120: 463–471
972. Scott CA, Bewley S, Rudd A, et al. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 318–324
973. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107–116. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12228-3
974. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107–116. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12228-3
975. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1;363(1):11-23. doi: 10.1056/NEJMoa0912321
976. Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, Fox AJ, Rankin RN, Hachinski VC, Wiebers DO. et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325:445–453
977. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107–116. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12228-3
978. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107–116. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12228-3
979. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363:915–924. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15785-1
980. De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, Howard VJ, Jovin T, Mazya MV, Paciaroni M, Manzone A, Farachioni L, Caso V. Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks. *Stroke*. 2015 Dec;46(12):3423-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010764
981. Rantner B, Eckstein HH, Ringleb P, Woelfle KD, Bruijnen H, Schmidauer C, Fraedrich G. American Society of Anesthesiology and Rankin as predictive parameters for the outcome of carotid endarterectomy within 28 days after an ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006 May-Jun;15(3):114-20. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.03.004.
982. Wölfle KD, Pfadenhauer K, Bruijnen H, Becker T, Engelhardt M, Wachenfeld-Wahl C, Schulze-Hamma E, Loeprecht H, Wohlgemuth WA. Early carotid endarterectomy in patients with a nondisabling ischemic stroke: results of a retrospective analysis. *Vasa*. 2004 Feb;33(1):30-5. doi: 10.1024/0301-1526.33.1.30
983. Karkos CD, McMahon G, McCarthy MJ, Dennis MJ, Sayers RD, London NJ, Naylor AR. The value of urgent carotid surgery for crescendo transient ischemic attacks. *J Vasc Surg*. 2007 Jun;45(6):1148-54. doi: 10.1016/j.jvs.2007.02.005.
984. Dorigo W, Pulli R, Nesi M, Alessi Innocenti A, Pratesi G, Inzitari D, Pratesi C. Urgent carotid endarterectomy in patients with recent/crescendo transient ischaemic attacks or acute stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Mar;41(3):351-7. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.11.026
985. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, et al; Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351:1493–1501. doi: 10.1056/NEJMoa040127.
986. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, et al; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363:11–23. doi: 10.1056/NEJMoa0912321

987. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K; Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1493-501. doi: 10.1056/NEJMoa040127
988. Massop D, Dave R, Metzger C, Bachinsky W, Solis M, Shah R, Schultz G, Schreiber T, Ashchi M, Hibbard R; SAPHIRE Worldwide Investigators. Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: SAPHIRE Worldwide Registry first 2,001 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Feb 1;73(2):129-36. doi: 10.1002/ccd.21844.
989. Kang JL, Chung TK, Lancaster RT, Lamuraglia GM, Conrad MF, Cambria RP. Outcomes after carotid endarterectomy: is there a high-risk population? A National Surgical Quality Improvement Program report. *J Vasc Surg*. 2009 Feb;49(2):331-8, 339.e1; discussion 338-9. doi: 10.1016/j.jvs.2008.09.018.
990. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Bavry AA, Gluud C, Cutlip DE, Bhatt DL. Carotid artery stenting vs carotid endarterectomy: meta-analysis and diversity-adjusted trial sequential analysis of randomized trials. *Arch Neurol*. 2011 Feb;68(2):172-84. doi: 10.1001/archneurol.2010.262
991. Langhorne P, Ramachandra S. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 4. Art. No.: CD000197. DOI: 10.1002/14651858.CD000197.pub4.
992. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Girgus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker MD. Recommendations for the establishment of primary stroke centers: Brain Attack Coalition. *JAMA*.2000; 283: 3102–3109.
993. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD; Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke*.2005;36:1597–1616.
994. Effectiveness of Primary and Comprehensive Stroke Centers. PERFECT Stroke: A Nationwide Observational Study From Finland. Atte Meretoja, Risto O. Roine, Markku Kaste, Miika Linna, Susanna Roine, Merja Juntunen, Terttu Erilä, Matti Hillbom, Reijo Marttila, Aimo Rissanen, Juhani Sivenius, and Unto Häkkinen. *Stroke*. 2010;41:1102–1107
995. Zhai YK, Zhu WJ, Hou HL, Sun DX, Zhao J. Efficacy of telemedicine for thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Telemed Telecare*. 2015;21(3):123–30.
996. Kepplinger J, Barlinn K, Deckert S, Scheibe M, Bodechtel U, Schmitt J. Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016;87(13):1344–51.
997. Baratloo A, Rahimpour L, Abushouk AI, Safari S, Lee CW, Abdalvand A. Effects of Telestroke on Thrombolysis Times and Outcomes: A Meta-analysis. *Prehospital Emerg Care*. 2018;22(4):472–84.
998. Boden-Albala B, Stillman J, Roberts ET, Quarles LW, Glymour MM, Chong J, Moats H, Torrico V, Parides MC. Comparison of acute stroke preparedness strategies to decrease emergency department arrival time in a multiethnic cohort: the Stroke Warning Information and Faster Treatment Study. *Stroke*. 2015;46:1806–1812. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008502
999. Rudd M. et al. A systematic review of stroke recognition instruments in hospital and prehospital settings //Emergency Medicine Journal. – 2016. – T. 33. – №. 11. – C. 818-822
1000. Brandler ES, Sharma M, Sinert RH, Levine SR. Prehospital stroke scales in urban environments: a systematic review. *Neurology* 2014; 82: 2241–2249.
1001. Ojike, N, Ravenell, J, Seixas, A, Masters-Israilov, A, Rogers, A, Jean-Louis, G, Ogedegbe, G, McFarlane, SI. Racial disparity in stroke awareness in the US: an analysis of the 2014 National Health Interview Survey. *J Neurol Neurophysiol*. 2016;7:365;
1002. Ekundayo, OJ, Saver, JL, Fonarow, GC, Schwamm, LH, Xian, Y, Zhao, X, Hernandez, AF, Peterson, ED, Cheng, EM. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from Get With The Guidelines–Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:262–269. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000089
1003. Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC, Schwamm LH, Xian Y, Zhao X, Hernandez AF, Peterson ED, Cheng EM. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from Get With The Guidelines–Stroke.Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6:262–269;
1004. Mochari-Greenberger H, Xian Y, Hellkamp AS, Schulte PJ, Bhatt DL, Fonarow GC, Saver JL, Reeves MJ, Schwamm LH, Smith EE. Racial/ethnic and sex differences in emergency medical services transport among hospitalized US Stroke patients: analysis of the national Get With The Guidelines-Stroke Registry. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002099;

1005. Boden-Albala B, Stillman J, Roberts ET, Quarles LW, Glymour MM, Chong J, Moats H, Torrico V, Parides MC. Comparison of acute stroke preparedness strategies to decrease emergency department arrival time in a multiethnic cohort: the Stroke Warning Information and Faster Treatment Study. *Stroke*. 2015;46:1806–1812. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008502.
1006. Berglund A, Svensson L, Sjostrand C, et al. Higher prehospital priority level of stroke improves thrombolysis frequency and time to stroke unit: the hyper acute stroke alarm (HASTA) study. *Stroke* 2012; 43: 2666–2670.
1007. Provost C, Soudant M, Legrand L, Ben Hassen W, Xie Y, Soize S, Bourcier R, Benzakoun J, Edjlali M, Boulouis G, Raoult H, Guillemin F, Naggara O, Bracard S, Oppenheim C. Magnetic Resonance Imaging or Computed Tomography Before Treatment in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):659-664. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023882.
1008. Aghaebrahim A, Granja MF, Agnoletto GJ, Aguilar-Salinas P, Cortez GM, Santos R, Monteiro A, Camp W, Day J, Dellorso S, Naval N, Chmayssani M, Stromberg R, Rill MC, Sauvageau E, Hanel R. Workflow Optimization for Ischemic Stroke in a Community-Based Stroke Center. *World Neurosurg*. 2019 Sep;129:e273-e278. doi: 10.1016/j.wneu.2019.05.127.
1009. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012 Jul 24;79(4):306-13. doi: 10.1212/WNL.0b013e31825d6011.
1010. Spokorny I, Raman R, Ernstrom K, Demaerschalk BM, Lyden PD, Hemmen TM, Guzik AK, Chen JY, Meyer BC. Pooled assessment of computed tomography interpretation by vascular neurologists in the STRokE DOC telestroke network. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:511–515. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.04.023.
1011. Puetz V, Bodechtel U, Gerber JC, Dzialowski I, Kunz A, Wolz M, Hentschel H, Schultheiss T, Kepplinger J, Schneider H, Wiedemann B, Wojciechowski C, Reichmann H, Gahn G, von Kummer R. Reliability of brain CT evaluation by stroke neurologists in telemedicine. *Neurology*. 2013;80:332–338. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f07d0.
1012. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke*. 2003;34:101–104.
1013. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S. Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003;34:2599–2603.
1014. Kummer BR, Lerario MP, Hunter MD, Wu X, Efraim ES, Salehi Omran S, Chen ML, Diaz IL, Sacchetti D, Lekic T, Kulick ER, Pishanidar S, Mir SA, Zhang Y, Asaeda G, Navi BB, Marshall RS, Fink ME. Geographic Analysis of Mobile Stroke Unit Treatment in a Dense Urban Area: The New York City METRONOME Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019 Dec 17;8(24):e013529. doi: 10.1161/JAHA.119.013529;
1015. Zhao H, Coote S, Easton D, Langenberg F, Stephenson M, Smith K, Bernard S, Cadilhac DA, Kim J, Bladin CF, Churilov L, Crompton DE, Dewey HM, Sanders LM, Wijeratne T, Cloud G, Brooks DM, Asadi H, Thijs V, Chandra RV, Ma H, Desmond PM, Dowling RJ, Mitchell PJ, Yassi N, Yan B, Campbell BCV, Parsons MW, Donnan GA, Davis SM. Melbourne Mobile Stroke Unit and Reperfusion Therapy: Greater Clinical Impact of Thrombectomy Than Thrombolysis. *Stroke*. 2020 Mar;51(3):922-930. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027843;
1016. Ebinger M, Siegerink B, Kunz A, Wendt M, Weber JE, Schwabauer E, Geisler F, Freitag E, Lange J, Behrens J, Erdur H, Ganeshan R, Liman T, Scheitz JF, Schlemm L, Harmel P, Zieschang K, Lorenz-Meyer I, Napierkowski I, Waldschmidt C, Nolte CH, Grittner U, Wiener E, Böhner G, Nabavi DG, Schmehl I, Ekkernkamp A, Jungehulsing GJ, Mackert BM, Hartmann A, Rohmann JL, Endres M, Audebert HJ; Berlin_PRehospital Or Usual Delivery in stroke care (B_PROUD) study group. Association Between Dispatch of Mobile Stroke Units and Functional Outcomes Among Patients With Acute Ischemic Stroke in Berlin. *JAMA*. 2021 Feb 2;325(5):454-466. doi: 10.1001/jama.2020.26345.
1017. Czap AL, Singh N, Bowry R, Jagolino-Cole A, Parker SA, Phan K, Wang M, Sheth SA, Rajan SS, Yamal JM, Grotta JC. Mobile Stroke Unit Computed Tomography Angiography Substantially Shortens Door-to-Puncture Time. *Stroke*. 2020 May;51(5):1613-1615. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028626.
1018. James C. Grotta, M.D., Jose-Miguel Yamal, Ph.D., Stephanie A. Parker, M.H.A., Suja S. Rajan, Ph.D., Nicole R. Gonzales, M.D., William J. Jones, M.D., Anne W. Alexandrov, Ph.D., Babak B. Navi, M.D., May Nour, M.D., Ph.D., Ilana Spokorny, M.D., Jason Mackey, M.D., David Persse, M.D., et al. Prospective, Multicenter, Controlled Trial of Mobile Stroke Units. *N Engl J Med* 2021; 385:971-981 DOI: 10.1056/NEJMoa2103879
1019. Lin CB, Peterson ED, Smith EE, Saver JL, Liang L, Xian Y, Olson DM, Shah BR, Hernandez AF, Schwamm LH, Fonarow GC. Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:514–522
1020. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*. 2013;309:2480–2488;

1021. Higashida R, Alberts MJ, Alexander DN, Crocco TJ, Demaerschalk BM, Derdeyn CP, Goldstein LB, Jauch EC, Mayer SA, Meltzer NM, Peterson ED, Rosenwasser RH, Saver JL, Schwamm L, Summers D, Wechsler L, Wood JP; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Interactions within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Oct;44(10):2961-84.
1022. Alasheev AM, Hubert GJ, Santo GC, Vanhooren GT, Zvan B, Campos ST, et al. Recommendations on telestroke in Europe. *Zhurnal Nevrol i psikiatrii im SS Korsakova*. 2020;120(3):33.
1023. Pedragosa A, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Sanclemente C, Martín MC, Alonso F, et al. Impact of a telemedicine system on acute stroke care in a community hospital. *J Telemed Telecare*. 2009;15(5):260–3.
1024. Audebert, H. J., Schultes, K., Tietz, V., Heuschmann, P. U., Bogdahn, U., Haberl, R. L., & Schenkel, J. (2009). Long-term effects of specialized stroke care with telemedicine support in community hospitals on behalf of the Telemedical Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS). *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 40(3), 902–908. Doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529255.
1025. Demaerschalk, B. M., Boyd, E. L., Barrett, K. M., Gamble, D. M., Sonchik, S., Comer, M. M., Wieser, J., Hentz, J. G., Fitz-Patrick, D., & Chang, Y. H. H. (2018). Comparison of Stroke Outcomes of Hub and Spoke Hospital Treated Patients in Mayo Clinic Telestroke Program. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(11), 2940–2942. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.024
1026. Eichberg DG, Basil GW, Di L, Shah AH, Luther EM, Lu VM, Perez-Dickens M, Komotar RJ, Levi AD, Ivan ME. Telemedicine in Neurosurgery: Lessons Learned from a Systematic Review of the Literature for the COVID-19 Era and Beyond. *Neurosurgery*. 2020 Dec 15;88(1):E1-E12. doi: 10.1093/neuros/nyaa306. PMID: 32687191; PMCID: PMC7454774.
1027. Angileri, F. F., Cardali, S., Conti, A., Raffa, G., & Tomasello, F. (2012). Telemedicine-assisted treatment of patients with intracerebral hemorrhage. *Neurosurgical Focus*, 32(4), E6. doi: 10.3171/2012.1.FOCUS11356
1028. Gerschenfeld G, Muresan I, Blanc R, et al. Two Paradigms for Endovascular Thrombectomy After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol*. 2017; 74(5): 549–556.
1029. Holodinsky JK, Williamson TS, Demchuk AM, et al. Modeling Stroke Patient Transport for All Patients with Suspected Large-Vessel Occlusion. *JAMA Neurol*. 2018;75(12):1477–1486;
1030. Justin L. Benoit, Pooja Khatri, Opeolu M. Adeoye, Joseph P. Broderick, Jason T. McMullan, Jan F. Scheitz, Achala S. Vagal & Mark H. Eckman (2018) Prehospital Triage of Acute Ischemic Stroke Patients to an Intravenous tPA-Ready versus Endovascular-Ready Hospital: A Decision Analysis, *Prehospital Emergency Care*, 22:6, 722-733
1031. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. T. Brott, H.P. Adams Jr, C.P. Olinger, J.R. Marler, W.G. Barsan, J. Biller, J. Spilker, R. Holleran, R. Eberle, and V. Hertzberg. *Stroke*. 1989;20:864–870. <https://doi.org/10.1161/01.STR.20.7.864>. <https://nihstrokescale.org/>
1032. Aids to the examination of the peripheral nervous system - MRC Memorandum No.45 (superseding War Memorandum No.7), Medical Research Council (Great Britain). Nerve Injuries Committee. H.M. Stationery Office, 1943. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. T. Brott, H.P. Adams Jr, C.P. Olinger, J.R. Marler, W.G. Barsan, J. Biller, J. Spilker, R. Holleran, R. Eberle, V. Hertzberg. *Stroke*. 1989; 20: 864–870. Doi: 10.1161/01.STR.20.7.864.<https://mrc.ukri.org/research/facilities-and-resources-for-researchers/mrc-scales/mrc-muscle-scale/>
1033. Bohannon R.W., Smith M.B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical Therapy* 1987; 67(2): 206-7. DOI: 10.1093/ptj/67.2.206.
1034. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338–1344.
1035. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. F.M. Collen, D.T. Wade, G.F. Robb, C.M. Bradshaw. *International Disability Studies*. Apr-Jun 1991;13(2):50-4. doi: 10.3109/03790799109166684
1036. Rankin J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60." *Scott Med J* 1957; 2: 200-15.
1037. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients." *Stroke* 1988; 19(5): 604-7.
1038. Teasdale G, Murray G, Parker L, Jennett B: Adding up the Glasgow Coma Score. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)* 28:13–6, 1979. <https://www.glasgowcomascale.org/>
1039. Sepsis-related Organ Failure Assessment - SOFA [Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonca A, Bruining H. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *On*

behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *IntensiveCareMed*. 1996;22(7):707–710. doi: 10.1007/BF01709751

1040. Barber, P. A., Demchuk, A. M., Zhang, J., & Buchan, A. M. (2000). Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet*, 355(9216), 1670–1674. doi:10.1016/s0140-6736(00)02237-6

1041. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81:619–625.

1042. Olesen, Jonas Bjerring, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Bmj* 342 (2011): d124

1043. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R., de Vos C.B., Crijns H.J., Lip G.Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov; 138(5): 1093-100.

1044. Lip G.Y., Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 11; 57(2): 173 – 80

1045. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P et-al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013; 44 (9): 2650-63. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001972.

1046. Almekhlafi MA, Mishra S, Desai JA, et al. Not All "Successful" Angiographic Reperfusion Patients Are an Equal Validation of a Modified TICI Scoring System. *Interventional Neuroradiology*. 2014; 20(1): 21-27. doi: 10.15274/INR-2014-10004

1047. Amy Fothergill 1, Teresa J H Christianson, Robert D Brown Jr, Alejandro A Rabinstein. Validation and refinement of the ABCD2 score: a population-based analysis. PMID: 19520983 PMCID: PMC2753856 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.553446

1048. David J Rosenberg, Anne Press, Joanna Fishbein, Martin Lesser, Lauren McCullagh, Thomas McGinn, Alex C Spyropoulos. External validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in medical patients. PMID: 27307054 DOI: 10.1160/TH16-01-0003

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Алесян Баград Гегамович**, д.м.н., академик РАН, главный специалист Минздрава России по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

2. **Алашеев Андрей Марисович**, к.м.н., главный внештатный специалист-невролог Министерства здравоохранения Свердловской области, руководитель Свердловского областного неврологического центра ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», руководитель комитета по телемедицине инсульта Европейской организации по борьбе с инсультом.

3. **Белкин Андрей Августович**, д.м.н., профессор кафедр анестезиологии-реаниматологии, физической реабилитационной медицины и нервных болезней ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», директор Клинического института мозга, главный внештатный специалист МЗ РФ по реабилитации в Уральском федеральном округе.

4. **Богатырева Мадина Джанбековна**, к.м.н., заведующая неврологическим отделением для больных с ОНМК РСЦ ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», главный внештатный специалист-невролог Минздрава Ставропольского края.

5. **Бойцов Сергей Анатольевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Российского общества неврологов, вице-президент Российского кардиологического общества.

6. **Бочина Александра Юрьевна**, к.м.н., заведующая отделением для больных с ОНМК ГБУЗ Москвы «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ».

7. **Вознюк Игорь Алексеевич**, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-невролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заместитель директора по научной работе ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», профессор кафедр нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» МО РФ, неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова МЗ РФ, член президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), Всероссийского общества неврологов, Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, «Национального общества нейросонологии и церебральной гемодинамики», член Европейской академии неврологии (EAN) и Всемирной организации по борьбе с инсультом (WSO).

8. **Виноградов Олег Иванович**, д.м.н., заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Всемирной организации инсульта.

9. **Гехт Алла Борисовна**, д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, ученый секретарь Всероссийского общества неврологов.

10. **Голохвастов Сергей Юрьевич**, к.м.н., старший преподаватель кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

11. **Гусев Евгений Иванович**, д.м.н., академик РАН, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, президент Всероссийского общества неврологов.

12. **Дашьян Владимир Григорьевич**, д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», член Ассоциации нейрохирургов России.

13. **Демин Дмитрий Алексеевич**, невролог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ (г. Астрахань).

14. **Джинджихадзе Реваз Семенович**, к.м.н., руководитель отделения нейрохирургии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», член Ассоциации нейрохирургов России.

15. **Древаль Олег Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Ассоциации нейрохирургов России.

16. **Жуковская Наталья Владимировна**, к.м.н., заведующая неврологическим отделением для больных ОНМК ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» (ЛОКБ), главный внештатный специалист невролог Комитета по здравоохранению Ленинградской области.

17. **Иванова Галина Евгеньевна**, д.м.н., профессор, главный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель президиума Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», член ревизионной комиссии Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

18. **Коломенцев Сергей Витальевич**, к.м.н., начальник неврологического отделения клиники нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

19. **Коновалов Александр Николаевич**, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский

национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член правления Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, президент ассоциации нейрохирургов России.

20. **Крылов Владимир Викторович**, д.м.н., академик РАН, главный внештатный специалист по нейрохирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор клинического медицинского центра ФГБОУ ВО «Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

21. **Кулеш Алексей Александрович**, д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», заведующий неврологическим отделением для больных с ОНМК РСЦ ГКБ №4 г. Перми.

22. **Кучеренко Станислав Сергеевич**, д.м.н., профессор кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующий неврологическим отделением ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова», главный внештатный невролог Северо-Западного федерального округа ФМБА России.

23. **Лукьянов Андрей Львович**, к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с ОНМК ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы».

24. **Мартынов Михаил Юрьевич**, д.м.н., член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист по неврологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, учёный секретарь Всероссийского общества неврологов, член правления Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

25. **Мельникова Елена Валентиновна**, д.м.н., главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской реабилитации в Северо-Западном федеральном округе, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

26. **Никитин Андрей Сергеевич**, к.м.н., доцент кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Ассоциации нейрохирургов России.

27. **Одинак Мирослав Михайлович**, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

28. **Петриков Сергей Сергеевич**, д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

президент Межрегиональной общественной организации «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов».

29. **Пирадов Михаил Александрович**, д.м.н., академик РАН, профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», член президиума Всероссийского общества неврологов, член президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

30. **Полушин Алексей Юрьевич**, к.м.н., заведующий НИЛ нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург.

31. **Савелло Александр Викторович**, д.м.н., профессор, заместитель начальника кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, главный специалист по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению Министерства обороны Российской Федерации, член правления ассоциации эндоваскулярных нейрохирургов имени академика Ф.А. Сербиненко.

32. **Скиба Ярослав Богданович**, к.м.н., научный сотрудник НИЛ нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний, заведующий лабораторией клинической фармакологии и терапии боли Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

33. **Скоромец Александр Анисимович**, д.м.н., академик РАН, главный внештатный специалист по неврологии Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербург, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, член президиума Всероссийского общества неврологов.

34. **Скрыпник Дмитрий Владимирович**, д.м.н., заведующий кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, главный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, заведующий отделением рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ».

35. **Сорокоумов Виктор Александрович**, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

36. **Тихомирова Ольга Викторовна**, д.м.н., заведующий отделом клинической неврологии и медицины сна, главный научный сотрудник ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, главный внештатный невролог МЧС России.

37. **Харитонова Татьяна Витальевна**, к.м.н. (PhD), старший научный сотрудник ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

38. **Хасанова Дина Рустемовна**, д.м.н., профессор, главный специалист по ангионеврологии Министерства здравоохранения Республики Татарстан, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член правления Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

39. **Цыган Николай Васильевич**, д.м.н., доцент, заместитель начальника кафедры и клиники нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики, им. Б.П. Константинова» НИЦ «Курчатовский институт».

40. **Чуприна Светлана Евгеньевна**, к.м.н., заведующий неврологическим отделением для больных с нарушением мозгового кровообращения БУЗ ВО «ВОКБ № 1», главный внештатный специалист- невролог департамента здравоохранения Воронежской области, главный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ по ЦФО.

41. **Шамалов Николай Анатольевич**, д.м.н., главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Российской Федерации по Центральному федеральному округу, главный внештатный невролог Департамента здравоохранения г. Москвы, директор НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА», ответственный секретарь Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

42. **Янишевский Станислав Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Неврологи.
2. Нейрохирурги.
3. Реабилитологи.
4. Врачи общей практики.
5. Терапевты.

Таблица 1

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)
для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)
для методов профилактики, лечения и реабилитации
(профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР)
для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
(профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию не реже одного раза в три года, а также при появлении новых данных с позиций доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, при наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще одного раза в шесть месяцев.

**Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению
и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов,
инструкции по применению лекарственного препарата**

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга»
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 1622н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при фибрилляции и трепетании предсердий»
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1513н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при болезнях, характеризующихся повышенным кровяным давлением»
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1282н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при инсульте»
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения».

Алгоритмы действий врача



Рис. 1. Алгоритм решения вопроса о реперфузионной терапии пациентам, которые принимают ПОАК



Рис. 2. Алгоритм решения вопроса о проведении в/в ТЛТ в зависимости от времени, прошедшего с момента развития симптомов: * – автоматизированная оценка несоответствия; объем ядра инфаркта (rCBF < 30 % (КТП) или ADC < 620 mm²/s (DWI)) < 70 мл; отношение объема зоны критической гипоперфузии (Tmax > 6 с (перфузионная КТ или МРТ)) к объему ядра > 1,2; объем зоны несоответствия >10 мл

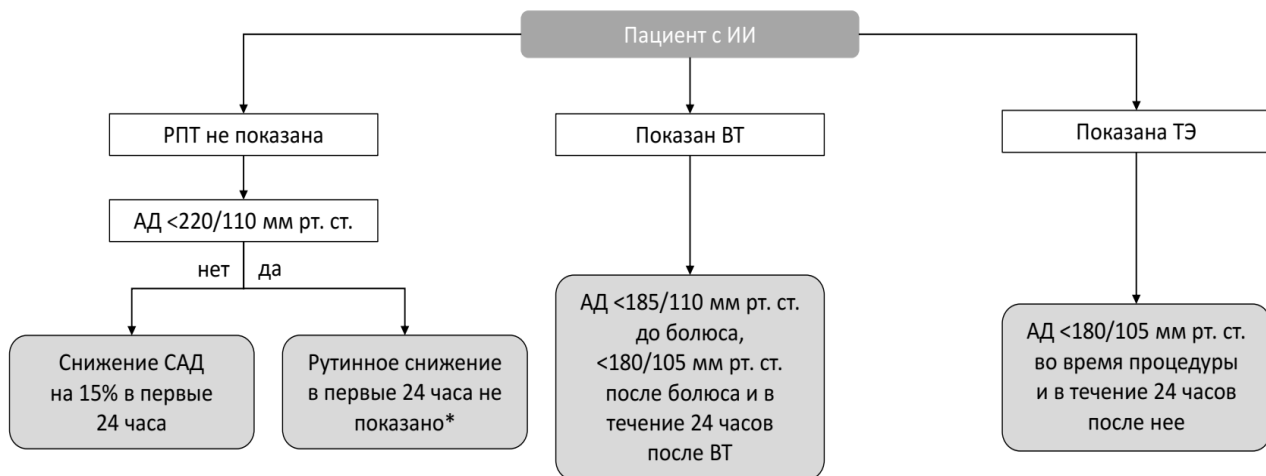


Рис. 3. Алгоритм коррекции АД при АИ. * – за исключением ситуации, когда это необходимо исходя из сопутствующей патологии (например, диссекция аорты, отек легких, преэклампсия или эклампсия)

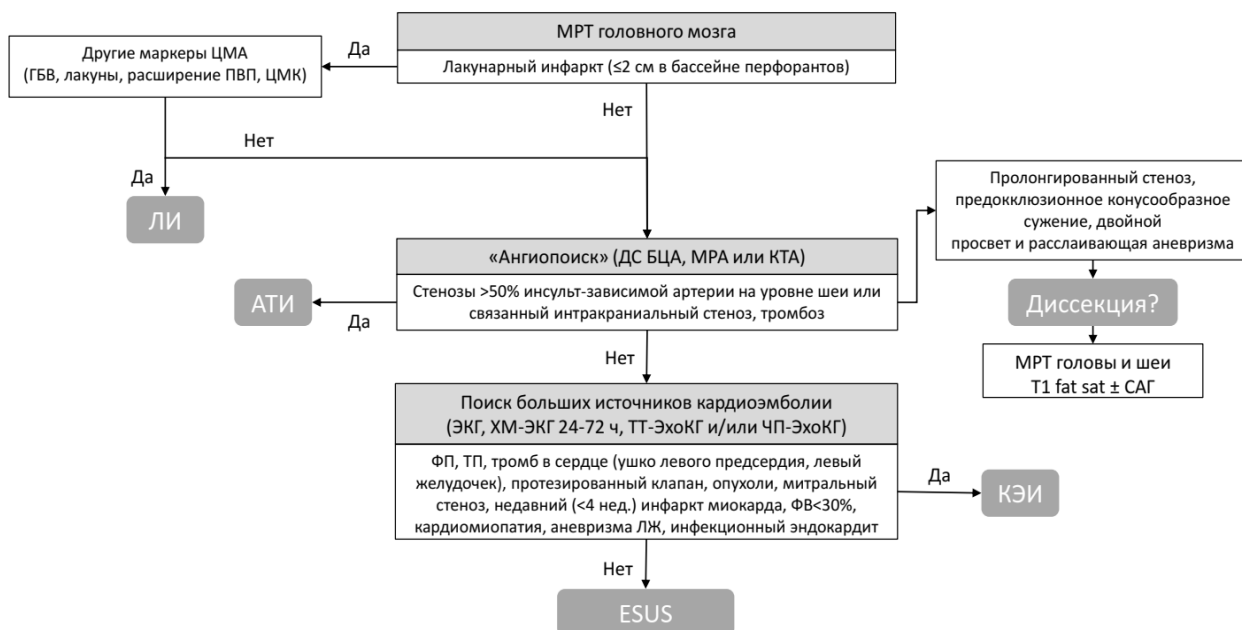


Рис. 4. Алгоритм диагностики основных причин ишемического инсульта и ESUS

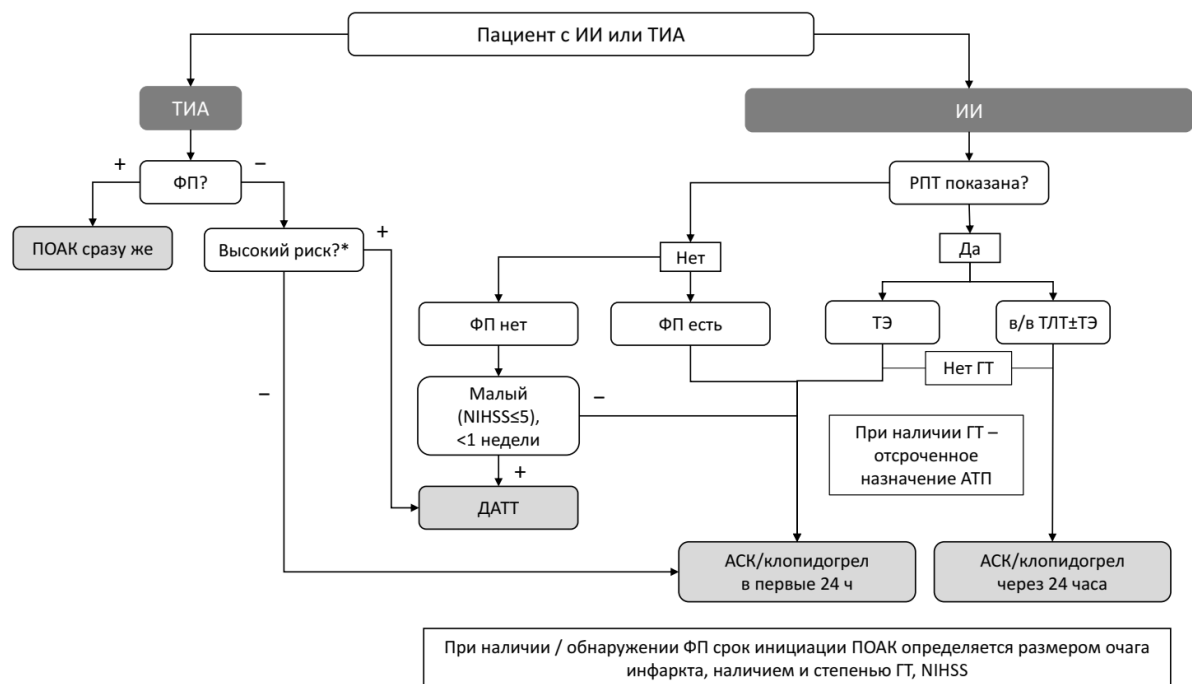


Рис. 5. Алгоритм инициальной анти тромботической терапии при ИИ и ТИА: *риск по шкале ABCD 2

Информация для пациента, родственников пациента и ухаживающих лиц

Инсульт – это острое заболевание головного мозга, вызванное разрывом или закупоркой сосуда, кровоснабжающего его.

Признаками инсульта считаются *внезапное* возникновение слабости мышц лица или конечностей, особенно на одной половине тела, нарушение чувствительности чаще также на одной половине, затруднение произношения или понимания речи. В тяжелых случаях бывает потеря сознания.

Распознать заболевание возможно на месте, немедленно. Для этого используется тест «УЗП». Для этого попросите пострадавшего:

«У» – улыбнуться. Улыбка может быть кривая, уголок губ с одной стороны может быть направлен вниз, а не вверх, лицо может быть перекошено.

«З» – заговорить. Речь может быть невнятная, или отсутствует понимание задания.

«П» – поднять обе руки. Руки поднимаются не одинаково или одна не поднимается совсем.

Очень важно отметить, что все перечисленные симптомы возникают **ВНЕЗАПНО (ОСТРО)**! Если пострадавший затрудняется выполнить какое-то из этих заданий, необходимо немедленно вызвать скорую помощь, описать симптомы и указать время начала заболевания прибывшим на место медикам. До приезда «скорой» пациента необходимо уложить удобно, голова и плечи должны лежать на возвышение, чтобы не было сгибания, расстегнуть стесняющую одежду, дать достаточный приток свежего воздуха. Ничего не давать в рот, лечение пациента с инсультом осуществляется только в больнице в специализированном отделении.

После проведенного курса лечения в стационаре при выписке пациенту рекомендуют продолжить лечение, которое включает прием препаратов, для предотвращения повторного инсульта. Пациент должен неукоснительно выполнять все рекомендации врача, который будет наблюдать его в течение необходимого времени. При появлении каких-либо новых симптомов следует незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

**Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты
состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Приложение Г1. Шкала инсульта Национального института здоровья
(National Institutes of Health Stroke Scale) [1031]**

для оценки тяжести неврологического дефицита у пациентов с инсультом

Содержание:

1а. Уровень сознания. Исследователь должен выставить соответствующий балл, даже если оценка затруднена вследствие наличия интубационной трубки, языкового барьера, оротрахеальной травмы, повязки. Три балла выставляется только в том случае, если в ответ на болевой стимул у пациента не возникает двигательных реакций (исключение – защитные знаки). Задайте пациенту два или три общих вопроса касательно обстоятельств его поступления в стационар. Основываясь на полученных ответах, оцените результаты. Помните, что не следует помогать пациенту.

0 = ясное сознание, пациент реагирует на осмотр незамедлительно.

1 = оглушение, при легкой стимуляции пациент реагирует на осмотр.

2 = сопор, требуются повторные стимуляции пациента для ответной реакции, или при отсутствии эффекта необходимо проводить более интенсивную стимуляцию с целью получения нестереотипного двигательного ответа.

3 = кома, ответная реакция только в виде рефлекторных двигательных актов либо самопроизвольные двигательные акты, либо полное отсутствие реакции со стороны пациента, атония, арефлексия.

1б. Уровень сознания. Вопросы. Спросить у пациента: «Какой сейчас месяц? Сколько Вам лет?» Близкие, но неверные ответы не засчитываются. Пациенты с афазией и/или снижением уровня бодрствования, которые не могут правильно ответить на два поставленных вопроса, получают 2 балла. Пациенты, которые не могут говорить вследствие эндотрахеальной интубации, оротрахеальной травмы, тяжелой дизартрии, ввиду языкового барьера, либо по другим причинам (кроме афазии) получают 1 балл. Засчитывается только первая попытка, не допускается вербальная и невербальная помощь со стороны врача.

0 = правильный ответ на два вопроса.

1 = правильный ответ на один вопрос.

2 = ни на один вопрос не дан правильный ответ.

1с. Уровень сознания. Выполнение команд. Необходимо попросить пациента закрыть и открыть глаза, сжать кисть непаретичной руки в кулак, а затем разжать. Если для оценки данного пункта не может быть использована рука пациента, то можно заменить данную команду другой. Если пациент не может понять команды, то задание может быть продемонстрировано ему. Пациенты с травмой, ампутацией или другим физическим дефектом должны быть оценены при помощи одной шаговой команды. Засчитывается только первая попытка. Вопросы задаются также только один раз.

0 = обе команды выполнены правильно.

1 = одна команда выполнена верно.

2 = ни одна команда не выполнена правильно.

1. Движения глазных яблок. Учитываются только горизонтальные движения глазных яблок. Оцениваются самостоятельные или рефлекторные (окулоцефалический рефлекс) движения глазных яблок. Проведение калорического теста не допускается. Если у пациента имеется содружественное отведение глазных яблок, которое пациент может самостоятельно преодолеть, либо при помощи вызывания окулоцефалического рефлекса, выставляется 1 балл. В случае наличия у пациента изолированного пареза мышц глазного яблока, иннервируемых III, IV или VI парами черепных нервов, выставляется 1 балл. Движения глазных яблок должны исследоваться у всех пациентов, в том числе и у пациентов с афазией. Пациенты с травмой глазного яблока, повязкой, предшествующей слепотой или другими расстройствами остроты или полей зрения должны быть обследованы при помощи вызывания окулоцефалического рефлекса. С целью выявления частичного пареза взора рекомендуется установить зрительный контакт со стороны пациента и походить из стороны в сторону относительно пациента.

0 = норма.

1 = частичный парез взора, преодолеваемый пациентом либо при помощи вызывания окулоцефалического рефлекса.

2 = тоническое отведения глазных яблок, не преодолеваемое вызыванием окулоцефалического рефлекса.

2. Поля зрения. Поля зрения (верхние и нижние квадранты) исследуются отдельно. При необходимости может использоваться счет пальцев или внезапное появление в поле зрения пациента зрительного стимула (палец исследователя). Во время проведения тестирования пациент должен смотреть в лицо исследователю, однако, если он следит за движением пальцев, это может оцениваться как нормальная положительная реакция. При наличии односторонней слепоты или энуклеации, поля зрения оцениваются в здоровом глазу. При наличии четко очерченного выпадения поля зрения в виде верхнее- или нижнеквадрантной гемианопсии выставляется 1 балл. В случае слепоты пациента по каким-либо другим причинам выставляется 3 балла. Также должна быть выполнена синхронная двусторонняя стимуляция. Если в результате выявляются различия (уменьшение поля зрения в сторону больного глаза), выставляется 1 балл, и результаты теста используются для ответа на вопрос № 11. Два балла соответствуют случаям полной гемианопсии, а наличие какого-либо частичного нарушения поля зрения, включая квадрантную гемианопсию, соответствует 1 баллу.

0 = норма.

1 = частичная гемианопсия.

2 = полная гемианопсия.

3 = билатеральная гемианопсия (слепота, включая корковую).

3. Парез лицевой мускулатуры. Используя вербальные и невербальные приемы, попросите пациента показать зубы, поднять брови, закрыть глаза, зажмурить глаза. Допускается демонстрация данных команд врачом. Оцените симметричность болевой гримасы в ответ на болевой стимул у пациентов, которые не могут вас понять. В случае наличия повязки на лице, оротрахеальной интубации или других барьеров они должны быть удалены (насколько это возможно) на время оценки.

0 = норма.

1 = минимальный парез, асимметрия лица в виде сглаженности носогубной складки, асимметрия при улыбке.

2 = частичный паралич (частичный или полный паралич нижней мимической мускулатуры).

3 = полный паралич нижней и верхней мимической мускулатуры с одной или двух сторон (полное отсутствие движений в верхней и нижней мимической мускулатуре).

5а. Движения в верхних конечностях (левая рука). Конечности пациента необходимо установить в следующем положении: вытянуть руки (ладонями вниз) под углом 90° (если пациент сидит) или 45° (если пациент лежит на спине). Каждая конечность оценивается поочередно, начиная с непаретичной руки. Допускается демонстрация выполнения приема врачом у пациентов с афазией. Не допускается нанесение болевых стимулов. В случае ампутации конечности или поражения плечевого сустава, исследователь должен выставить в соответствующей графе UN (untestable). Четко считайте вслух до десяти и демонстрируйте счет на пальцах так, чтобы пациент это видел. Начинайте считать, как только отпустите конечность пациента.

0 = конечность удерживается под углом 90° или 45° в течение 10 секунд без малейшего опускания.

1 = конечность опускается в течение 10 секунд, но не касается постели или другой опоры.

2 = конечности не могут сохранять поднятое положение (опускаются на постель или другую опору в течение 10 секунд), но производят некоторое сопротивление силе тяжести.

3 = конечности падают без сопротивления силе тяжести, имеются минимальные движения.

4 = нет активных движений в конечности.

ЦЫ = ампутация конечности или повреждение плечевого сустава.

5б. Движения в верхних конечностях (правая рука).

6а. Движения в нижних конечностях (левая нога). Конечности устанавливаются в соответствующее положение: под углом 30° в положении лежа на спине. Допускается демонстрация выполнения приема врачом у пациентов с афазией. Нанесение болевых стимулов не допускается. Каждая конечность оценивается поочередно, начиная с непаретичной ноги. Только в случае ампутации конечности или повреждения тазобедренного сустава, исследователь должен выставить в соответствующей графе UN (untestable). Четко считайте вслух до пяти и демонстрируйте счет на пальцах так, чтобы пациент это видел. Начинайте считать, как только отпустите конечность пациента.

0 = конечность удерживается в течение 5 секунд под углом 30° без малейшего опускания.

1 = конечность опускается в течение 5 секунд, но не касается постели или другой опоры.

2 = конечности не могут сохранять поднятое положение (опускаются на постель или другую опору в течение 5 секунд), но производят некоторое сопротивление силе тяжести.

3 = конечности падают без сопротивления силе тяжести, но присутствуют минимальные движения.

4 = нет активных движений в конечности.

ЦЫ = ампутация конечности или повреждение тазобедренного сустава.

6б. Движения в нижних конечностях (правая нога).

4. Атаксия конечностей. Оцениваются односторонние мозжечковые симптомы. Тест проводится с открытыми глазами. В случае наличия какого-либо дефекта зрения проведите тестирование в ненарушенном поле зрения. Атаксия будет отсутствовать у пациента, который не понимает, что от него требуется или парализован. В случае повреждения суставов или ампутации конечности выставляется UN (untastable). Попросите пациента выполнить пальце-носовую, пальце-пальцевую и пяточно-коленную пробы обеими конечностями. В случае слепоты необходимо исключить пальце-пальцевую пробу. Пациент с афазией часто будет способен выполнить тест нормально, если перед этим исследователь подвигает конечностью.

0 = симптомы атаксии отсутствуют.

1 = симптомы атаксии присутствуют в одной конечности.

2 = симптомы атаксии присутствуют в двух конечностях.

5. Чувствительные нарушения. Учитывается только снижение чувствительности, обусловленное настоящим заболеванием. Исследователь должен подвергнуть тестированию как можно больше участков тела пациента (лицо; руки, кроме кистей; ноги, кроме стоп; туловище). У пациентов в сопоре и/или с афазией выставляется 1 балл, у пациентов с инсультом в стволе мозга и билатеральным нарушением чувствительности – 2 балла. Если пациент не реагирует на внешние раздражители и имеется тетраплегия, то выставляются 2 балла, так же, как и при нарушении уровня сознания до комы.

0 = нет чувствительных нарушений.

1 = умеренное снижение чувствительности; с пораженной стороны пациент ощущает несильный укол булавкой или тупую боль от укола.

2 = сильная или полная потеря чувствительности; пациент не ощущает прикосновения в области лица, рук и ног.

6. Афазия. Пациента просят описать прилагаемую картинку, перечислить изображенные на листе бумаги предметы и прочесть предложения из прилагаемого списка. В случае слепоты пациента, он должен назвать предметы, взяв их в руку, повторить что-либо за исследователем или сказать что-либо самостоятельно. Интубированного пациента следует просить отвечать письменно. Три балла следует выставлять только в том случае, если пациент не реагирует ни на одну команду и не отвечает на вопросы. Легкая форма афазии оценивается в 1 балл. Для правильного выбора между 1 и 2 баллами используйте предлагаемые материалы; предполагается, что пациент, пропустивший более 2/3 предлагаемых для этого предметов или выполнивший небольшое количество простых команд, получит 2 балла. В случае коматозного состояния выставляется 3 балла.

0 = нет афазии.

1 = легкая или умеренная афазия.

2 = тяжелая афазия.

3 = тотальная афазия.

7. Дизартрия. Если состояние пациента оценивается как нормальное, он должен быть способен адекватно разговаривать, отвечая на просьбу исследователя прочесть что-либо или повторить слова из прилагаемого списка. В случае наблюдения у пациента признаков тяжелой афазии, четкость артикуляции оценивается в процессе спонтанной речи. Только если пациент интубирован или существует какое-либо другое физическое препятствие речи, состояние пациента оценивается 9 баллами и исследователь должен предоставить

четкое письменное объяснение причины невозможности оценить состояние пациента. Не сообщайте пациенту причину проведения его/ее тестирования.

Для тестирования всех пациентов пользуйтесь предлагаемым списком слов и не сообщайте им, что вы проводите тест проверки ясности речи. Как правило, при неотчетливом произношении одного или нескольких слов такое состояние оценивается как нормальное. Ноль баллов выставляется пациентам, которые читают все слова внятно. Пациенты, страдающие афазией или те, кто не читает, оцениваются на основании качества их спонтанной речи или повторения произносимых исследователем вслух слов. Два балла ставят в тех случаях, когда пациента совершенно невозможно понять или пациентам, которые молчат.

0 = норма.

1 = дизартрия от слабой до умеренной; пациент нечетко произносит как минимум несколько слов; в худшем случае, произносимые им слова можно понять с трудом.

2 = сильная дизартрия; речь пациента настолько невнятна, что не воспринимается вообще при отсутствии или непропорционально имеющейся афазии; или пациент молчит (не способен изъясняться членораздельно).

UN = пациент интубирован или присутствует какая-либо другая физическая преграда, препятствующая способности говорить.

8. Угнетение восприятия или невнимание (ранее использовали термин «игнорирование»). Для выявления игнорирования (невнимания) достаточно информации, полученной в ходе выполнения предыдущих тестов. Если в силу тяжелого нарушения зрения у пациента одновременная двусторонняя визуальная стимуляция проведена быть не может, но реакция на кожные стимулы нормальная, то его состояние оценивается как нормальное. Если у пациента афазия, но по всем признакам он внимательно следит за голосом с двух сторон, то его состояние оценивается как нормальное. Наличие зрительного пространственного игнорирования, или анозогнозия, расценивается как патология. Поскольку патология оценивается в баллах только в случае ее наличия, данный пункт тестируется всегда.

Можно предположить, что при оценке этого пункта возможна значительная вариация мнений исследователей, так как все неврологи используют несколько различающиеся методы для тестирования игнорирования. Поэтому в целях повышения достоверности исследования проводите только двустороннюю одновременную стимуляцию на визуальные и тактильные стимулы. При одностороннем игнорировании стимулов **обеих** модальностей оценивайте невнимание как 2, а при одностороннем игнорировании стимула **одной** модальности – как 1. Если пациент в сознании, но демонстрирует какой-либо другой ярко-выраженный тип игнорирования, оценивайте уровень невнимания как 1.

0 = отсутствие отклонений.

1 = угнетение реакции (игнорирование, невнимание) при одновременной двусторонней стимуляции на стимулы одной из перечисленных модальностей (зрительные, тактильные, слуховые, пространственные).

2 = выраженное одностороннее игнорирование или игнорирование стимулов более чем одной модальности; пациент не узнает (не различает) собственную руку или другие ориентиры только с одной стороны.

Ключ (интерпретация): максимальное количество баллов – 42. Отсутствие неврологического дефицита соответствует 0 баллов.

Пояснения: пункты шкалы оцениваются по порядку. Недопустимо инструктировать пациента, даже если это противоречит обычной клинической практике. Фиксируется первая реакция пациента. Оценивается только настоящая реакция пациента, а не его (по-вашему) возможные действия. Необходимо отмечать все имеющиеся у больного симптомы, включая те из них, которые могли возникнуть вследствие ранее перенесенных инсультов.

Для изучения речевой продукции пациента просят описать события на картинке, назвать предметы, прочесть предложения и слова, представленные оценивающим врачом.

Приложение Г2. Шкала оценки двигательного дефицита (Medical Research Council) [1032] для оценки степени выраженности двигательного дефицита

Содержание:

Объем движений	Балл
Отсутствие всех движений	0
Сокращение части мышц без двигательного эффекта в соответствующем суставе	1
Сокращение мышц с двигательным эффектом в суставе без возможности подъема конечности	2
Сокращение мышц с подъемом конечности без возможности преодоления дополнительной нагрузки, прикладываемой рукой исследующего	3
Активное движение конечности с возможностью преодоления дополнительной нагрузки, прикладываемой рукой исследующего	4
Нормальная сила. Исследующий не может преодолеть сопротивление исследуемого при разгибании руки	5

Ключ (интерпретация): максимальное количество баллов – 5 соответствует нормальной мышечной силе. Отсутствие всех движений соответствует 0 баллов.

Пояснения: у пациентов с уровнем силы в руке выше 3 целесообразно применять аппаратную динамометрию для уточнения силы в руке.

Приложение Г3. Модифицированная шкала Эшворта (Modified Ashworth Scale) [1033] для клинической оценки повышенного мышечного тонуса у пациентов после перенесенного нарушения мозгового кровообращения

Содержание:

Описание	Балл
Нет увеличения мышечного тонуса	0
Незначительное увеличение мышечного тонуса, проявляющееся хватанием, напряжением и расслаблением при минимальном сопротивлении в конце движения, когда пораженная часть(и) совершает движение в сгибателях или разгибателях	1
Более заметное увеличение мышечного тонуса практически во всем объеме движения, но движение производится легко	2
Значительное увеличение мышечного тонуса, пассивные движения затруднены	3
Пораженные части ригидны при сгибании или разгибании	4

Ключ (интерпретация): максимальное количество баллов – 4 соответствует значительному повышению мышечного тонуса. Отсутствие повышенного мышечного тонуса соответствует 0 баллов.

**Приложение Г4. Шкала возбуждения-седации Ричмонда
(Richmond Agitation–Sedation Scale) [1034] для оценки психомоторного
возбуждения больного или уровня глубины седации**

Содержание:

+4 Агрессия	Пациент открыто агрессивен, опасен для персонала
+3 Сильное возбуждение	Пациент дергает или пытается удалить трубки, катетеры, демонстрирует агрессивность
+2 Возбуждение	Частые нецеленаправленные движения и/или десинхронизация с ИВЛ
+1 Беспокойство	Взволнован, но движения не энергичные, не агрессивные, целенаправленные
0 пациент спокоен, внимателен	
-1 Сонливость	Потеря внимательности, но при вербальном контакте не закрывает глаза дольше 10 секунд
-2 Легкая седация	При вербальном контакте закрывает глаза быстрее, чем 10 секунд
-3 Умеренная седация	Выполняет простые двигательные команды, но нет полного контакта
-4 Глубокая седация	Никакой реакции на голос, но есть какие-либо движения на физическую стимуляцию
-5 Наркоз	Никакой реакции на голос и физическую стимуляцию

Ключ (интерпретация):

Процедура оценки по Шкале RASS

1. Наблюдение за пациентом:

– если он бодрствует, спокоен и внимателен? – 0 баллов;

– есть ли у пациента, признаки поведения, характеризующееся беспокойством или волнением – оценка от +1 до +4 баллов с использованием критериев, перечисленных выше, в описании.

2. Если пациент сонлив, попросите его громким голосом, назвав по имени, открыть глаза и посмотреть на вас. Повторите это несколько раз, если это необходимо. Попросите пациента задержать взгляд.

– если с пациентом возможен зрительный контакт, который сохраняется в течение более 10 секунд – оценка 1 балл;

– если с пациентом возможен зрительный контакт, но это не поддерживается в течение 10 секунд – оценка 2 балла;

– если пациент производит какое-либо движение в ответ на голос, за исключением зрительного контакта – оценка 3 балла.

3. Пациент не реагирует на голос. Проведите физическую стимуляцию, путем встряхивания за плечо, и растирания грудины.

– если пациент отвечает какими-либо движениями на физическую стимуляцию – оценка 4 балла;

– если пациент не реагирует на голос или физическую стимуляцию – оценка 5 баллов.

Пояснения: оценка по шкале зависит от остроты слуха и зрения пациента и не подходит для пациентов с тяжелыми нарушениями. Шкала чаще используется при искусственной вентиляции легких во избежание избыточного или недостаточного седативного эффекта от препаратов.

Приложение Г5. Индекс мобильности Ривермид (Rivermead mobility index) [1035]
для оценки ходьбы и подвижности пациента

Содержание:

№	Навык	Вопрос
0	Пациент обездвижен	Какие движения есть у пациента в течение дня?
1	Повороты в кровати	Можете ли вы повернуться со спины на бок без посторонней помощи?
2	Переход из положения лежа в положение сидя	Можете ли вы из положения лежа самостоятельно сесть на край постели?
3	Удержание равновесия в положении сидя	Можете ли вы сидеть на краю постели без поддержки в течение 10 секунд?
4	Переход из положения сидя в положение стоя	Можете ли вы встать (с любого стула) менее чем за 15 секунд и удерживаться в положении стоя около стула 15 секунд (с помощью рук или, если требуется с помощью вспомогательных средств)?
5	Стояние без поддержки	Наблюдают, как пациент без опоры простоит 10 секунд
6	Перемещение	Можете ли вы переместиться с постели на стул и обратно без какой-либо помощи?
7	Ходьба по комнате, в том числе с помощью вспомогательных средств, если это необходимо.	Можете ли вы пройти 10 метров, используя при необходимости вспомогательные средства, но без помощи постороннего лица?
8	Подъем по лестнице	Можете ли вы подняться по лестнице на один пролет без посторонней помощи?
9	Ходьба за пределами квартиры (по ровной поверхности)	Можете ли вы ходить за пределами квартиры, по тротуару без посторонней помощи?
10	Ходьба по комнате без применения вспомогательных средств	Можете ли вы пройти 10 метров в пределах квартиры без костыля, ортеза и без помощи другого лица?
11	Поднятие предметов с пола	Если вы уронили что-то на пол, можете ли вы пройти 5 метров, поднять предмет, который вы уронили, и вернуться обратно?
12	Ходьба за пределами квартиры (по неровной поверхности)	Можете ли вы без посторонней помощи ходить за пределами квартиры по неровной поверхности (трава, гравий, снег и т.п.)?
13	Прием ванны	Можете ли вы войти в ванну (душевую кабину) и выйти из нее без присмотра, вымыться самостоятельно?
14	Подъем и спуск на 4 ступени	Можете ли вы подняться на 4 ступени и спуститься обратно, не опираясь на перила, но при необходимости используя вспомогательные средства?
15	Бег	Можете ли вы пробежать 10 метров, не прихрамывая, за 4 секунды (допускается быстрая ходьба)?

Ключ (интерпретация): значение индекса может составлять от 0 (невозможность самостоятельного выполнения каких-либо произвольных движений) до 15 (возможность пробежать 10 метров).

Пояснения: значение индекса соответствует баллу, присвоенному вопросом, на который врач может дать положительный ответ в отношении пациента.

Приложение Г6. Модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale) [1036]
 для оценки общей инвалидизации и примерной степени зависимости больного
 от помощи других лиц

Содержание:

Балл	Критерии
0	Нет симптомов
1	Могут быть определенные симптомы (физические или когнитивные): настроение, нарушения речи, чтения и письма, проблемы с передвижением или чувствительностью; может вернуться на прежнюю работу, поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; тратит столько же времени на выполнение дел, как и раньше до болезни
2	Имеет симптомы заболевания, не может выполнять ту активность, которая была до заболевания (вождение автомобиля, чтение, письмо, танцы, работа и др.), может самостоятельно за собой ухаживать (сам одевается и раздевается, ходит в магазин, готовит простую еду, может совершать небольшие путешествия и переезды, самостоятельно передвигается), Не нуждается в наблюдении, может проживать один дома от недели и более без помощи
3	Имеет симптомы заболевания, может передвигаться самостоятельно и без посторонней помощи, Самостоятельно одевается, раздевается, ходит в туалет, ест и выполняет др. виды повседневной активности, нуждается в помощи при выполнении сложных видов активности: приготовление пищи, уборке дома, поход в магазин за покупками, нуждается в помощниках при ведении финансовых дел. может проживать один дома без помощи от одних суток до одной недели
4	Имеет симптомы заболевания, не может передвигаться самостоятельно и без посторонней помощи, нуждается в помощи при выполнении повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др., в обычной жизни нуждается в ухаживающем или в том, кто находится рядом, может проживать один дома без помощи до одних суток
5	Имеет симптомы заболевания, не может передвигаться самостоятельно и без посторонней помощи, нуждается в помощи при выполнении всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др., нуждается в ухаживающем постоянно (и днем, и ночью), не может быть оставлен один дома без посторонней помощи
6	смерть пациента

Ключ (интерпретация):

0 баллов соответствует отсутствию у пациента ограничений жизнедеятельности, в том числе незначительных.

1 балл соответствует отсутствию у пациента существенных нарушений, несмотря на наличие некоторых симптомов. Пациент может выполнять все свои обычные действия и обязанности.

2 балла соответствуют легкой степени инвалидности. Пациент не способен выполнять прежние действия, но может справляться с повседневными обязанностями без посторонней помощи.

3 балла соответствуют умеренной степени инвалидности. Пациент нуждается в некоторой посторонней помощи, но может самостоятельно ходить (в том числе с использованием приспособлений для ходьбы или ходунков).

4 балла соответствуют выраженной степени инвалидности. Пациент не способен ходить и обслуживать себя без посторонней помощи.

5 баллов соответствуют тяжелой степени инвалидности. Пациент прикован к постели, страдает недержанием мочи и кала. Требуется постоянный уход.

Пояснения: специалист, выполняющий оценку, не должен пытаться разделить инвалидизацию ввиду инсульта и инвалидизацию по другим причинам

Приложение Г7. Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale) [1037] для оценки уровня сознания у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии

Содержание:

Параметр	Критерии
Открывание глаз (E, Eye response)	Произвольное – 4 балла Как реакция на вербальный стимул – 3 балла Как реакция на болевое раздражение – 2 балла Отсутствует – 1 балл
Речевая реакция (V, Verbal response)	Пациент ориентирован, быстрый и правильный ответ на заданный вопрос – 5 баллов Пациент дезориентирован, спутанная речь – 4 балла Словесная окрошка, ответ по смыслу не соответствует вопросу – 3 балла Нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос – 2 балла Отсутствие речи – 1 балл
Двигательная реакция (M, Motor response)	Выполнение движений по команде – 6 баллов Целенаправленное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание) – 5 баллов Отдёргивание конечности в ответ на болевое раздражение – 4 балла Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение – 3 балла Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение – 2 балла Отсутствие движений – 1 балл

Интерпретация:

15 баллов – сознание ясное

14–13 баллов – умеренное оглушение

12–11 баллов – глубокое оглушение

10–8 баллов – сопор

7–6 баллов – умеренная кома

5–4 балла – глубокая кома

3 балла – запредельная кома, смерть мозга.

Приложение Г8. Шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом
 [1038] для динамической оценки органной дисфункции у пациентов с сепсисом,
 находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии

Содержание:

Количество баллов	Легкие	Коагуляция	Печень	Серд.-сосуд. система	ЦНС	Почки
	PaO_2/FiO_2	Тромбоциты	Билирубин	АД, Инотропы	По Glasgow	Креатинин или диурез
1	<400	<150	20–32	срАД < 70 без инотропов	13–14	110–170
2	<300	<100	33–101	Допамин < мкг/кг/мин, или Добута- мин	10–12	171–299
3	<200	<50	102–204	Допамин > 5 мкг/кг/мин, или адреналин < 0,1 мкг/мин	0–9	300–440 и/или диурез за сутки < 500мл
4	<100	<20	>204	Допамин > 15 мкг/кг/мин, или адреналин > 0,1 мкг/кг/мин	<6	> 440 и/или диурез за сутки < 200 мл

Ключ (интерпретация): в основу шкалы SOFA положена оценка дисфункции шести органических систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной, коагуляционной, почечной и неврологической от легкой дисфункции (0 баллов) до тяжелой недостаточности (4 балла). Общий балл по шкале SOFA равен сумме баллов всех 6 параметров. Чем больше общий балл, тем более выражена мультиорганная дисфункция.

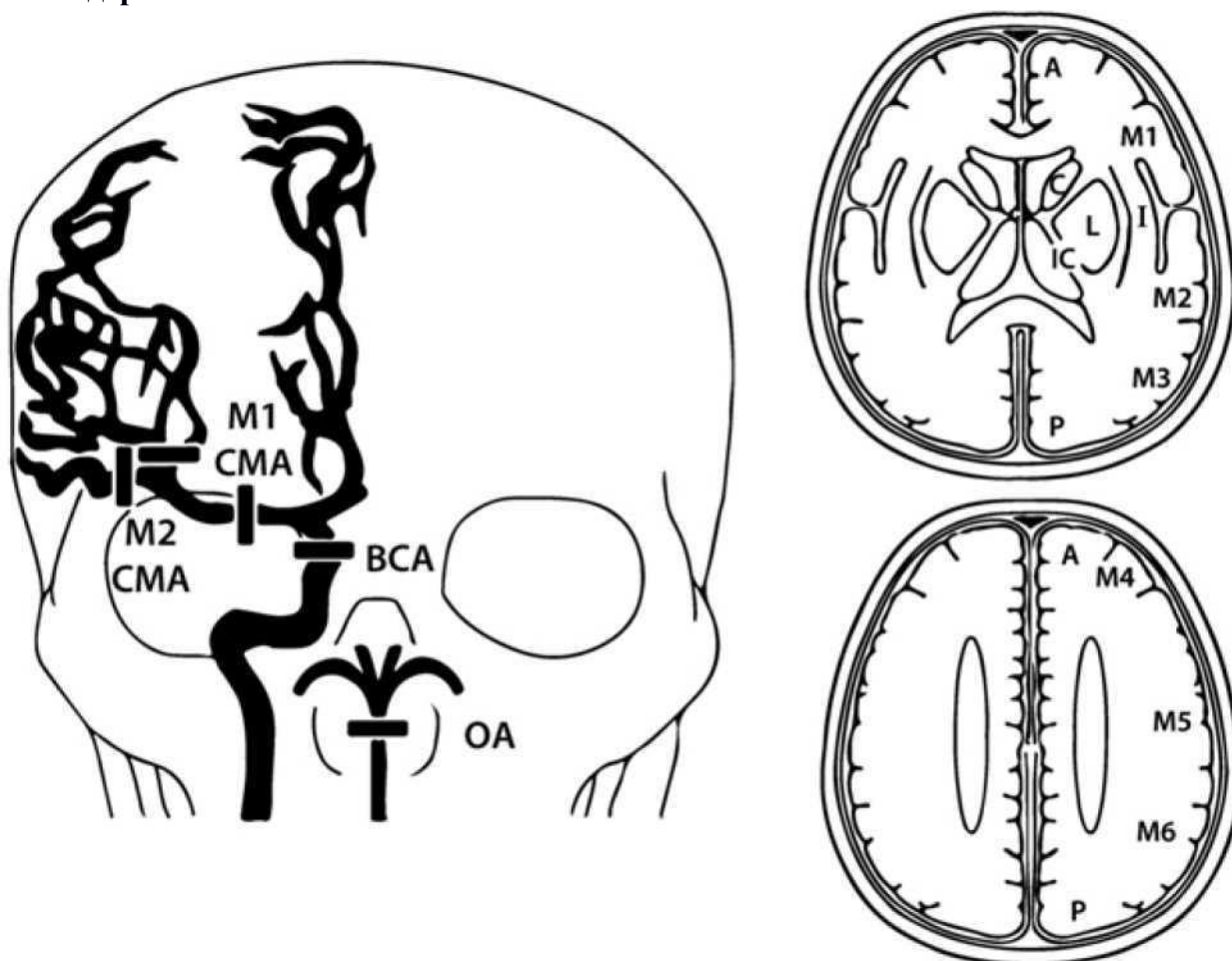
Пояснения:

- PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови, в мм рт. ст.;
- FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси, % (0,21–1,00);
- PaO_2/FiO_2 – индекс оксигенации, мм рт. ст.;
- тромбоциты – $\times 10^9/л$;
- билирубин – мкмоль/л;
- ср.АД – среднее артериальное давление. Формула для расчета среднего артериального давления: $АД_{среднее} = АД_{диастолическое} + (АД_{систолическое} - АД_{диастолическое})/3$;
- адренергические препараты назначены как минимум на 1 час в дозе мкг на кг в минуту;
- ЦНС – балл по шкале комы Глазго;
- креатинин – мкмоль/л.

Приложение Г9. Шкала Alberta stroke Program early CT score (ASPECTS)

Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) [1040] для стандартизации выявления и описания распространения гиподенсивных участков ишемического повреждения головного мозга в бассейне средней мозговой артерии

Содержание:



Ключ: при отсутствии изменений значение шкалы составляет 10 баллов. За каждый участок, имеющий признаки ранних ишемических изменений, вычитается один балл. Значение 0 баллов означает диффузное поражение всей территории кровоснабжения средней мозговой артерии.

Пояснения: ASPECTS является 10-балльной топографической РКТ-шкалой, применяемой у пациентов с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии (СМА).

Территория кровоснабжения средней мозговой артерии на двух аксиальных срезах (один на уровне таламуса и базальных ядер, другой – ростральнее сразу над базальными ядрами) делится на 10 участков.

Оцениваемые участки:

С – хвостатое ядро (cauda),

L – чечевицеобразное ядро (lentiform nucleus),

IC – внутренняя капсула (internal capsule),

- I – островковая доля (insular cortex),
- M1 – передняя кора СМА или оперкулярная зона,
- M2 – средняя кора СМА или передне-височная зона,
- M3 – задняя кора СМА,
- M4 – передняя верхняя территория СМА,
- M5 – средняя верхняя территория СМА,
- M6 – задняя верхняя территория СМА.

Участки M1–M3 находятся на уровне базальных ганглиев, участки M4–M6 – на уровне желудочков непосредственно над базальными ганглиями.

**Приложение Г 10. Шкала риска парадоксальной эмболии
(Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) [1041] для определения вероятности
причинно-следственной связи открытого овального окна и криптогенного инсульта**

Содержание:

Показатели шкалы RoPE	Баллы
Отсутствие анамнеза артериальной гипертензии	+1
Отсутствие анамнеза сахарного диабета	+1
Отсутствие анамнеза инсульта ТИА	+1
Некурящий	+1
Кортикальный инфаркт на нейровизуализации	+1
Возраст, лет:	
18–29	+5
30–39	+4
40–49	+3
50–59	+2
60–69	+1
70 и более	0

Ключ: максимальное количество баллов – 10.

Пояснения: наибольшая вероятность будет наблюдаться при результате шкалы свыше 5 баллов (6 баллов – 62%, 7 баллов – 72%, 8 баллов – 84%, 9–10 баллов – 88%). Риск повторного инсульта в течение 2 лет, напротив, уменьшается с увеличением результата шкалы: с 20 % при 0–3 баллов до 2 % при 9–10 баллов.

**Приложение Г11. Шкала оценки риска тромбоэмболических
осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий/трепетанием
предсердий CHA₂DS₂-VASc [1042] для прогнозирования риска ишемического
инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Содержание:

Балльная оценка факторов риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий.

CHA ₂ DS ₂ -VASc критерии	Баллы
Сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА/тромбоэмболии	2
Сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий или бляшка в аорте)	1
Возраст 65–74 лет	1
Женский пол	1

Ключ:

Риск развития инсульта в течение года

Кол-во баллов	Частота инсультов (% за год)
0	0.0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

Приложение Г12. Шкала оценки риска кровотечения у пациента с фибрилляцией предсердий HAS-BLED [1043] для прогнозирования риска большого кровотечения в течение одного года

Содержание:

HAS-BLED критерий	Балл
Гипертензия (САД >160 mmHg)	1
Нарушенная функция печени и почек (по 1 баллу каждая)	1 или 2
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе	1
Лабильное МНО	1
Пожилой возраст (более 65 лет)	1
Лекарства или алкоголь (по 1 баллу каждый)	1 или 2

Ключ: максимум 9 баллов.

Пояснения:

≥ 3 баллов – высокий риск кровотечений,
1–2 балла – низкий риск кровотечений.

Приложение Г13. Шкала степени восстановления кровотока по интрацеребральным артериям TICI (The Thrombolysis in Cerebral Infarction) [1045, 1046] для оценки восстановления кровотока на церебральных ангиограммах после эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с острым ишемическим инсультом

Содержание:

Степень	Ангиографические характеристики степени восстановления кровотока
TICI 0	Отсутствие восстановления кровотока
TICI 1	Восстановление кровотока вне первичной окклюзии, ограниченное наполнение дистальных ветвей
TICI 2a	Восстановление кровотока с неполным или замедленным кровотоком менее 50% бассейна средней мозговой артерии
TICI 2b	Восстановление кровотока с неполным или замедленным кровотоком более 50% бассейна средней мозговой артерии
TICI 3	Полное восстановление кровотока с наполнением всех дистальных ветвей средней мозговой артерии, включая сегменты M3 и M4

Ключ: технической целью выполнения внутрисосудистой тромбоэмбоэктомии является достижение реперфузии TICI 2b/3. Для повышения вероятности благоприятного исхода ИИ оптимально достижение уровня реперфузии TICI 3.

Приложение Г14. Шкала оценки риска инсульта после перенесенной ТИА ABCD2 [1047]

Содержание:

Характеристика	Числовое выражение
Возраст после 60 лет	1
Сахарный диабет	1
Систолическое АД > 140 мм рт.ст. или диастолическое АД > 90 мм рт.ст.	1
Продолжительность	= > 60 минут (2 балла), 10–59 минут (1 балл)
Нарушения речи при отсутствии других очаговых симптомов	1
Очаговая симптоматика	2

Ключ. Группы риска по шкале ABCD2: низкий риск = 0–3 балла; умеренный риск = 4–5 баллов; высокий риск = 6–8 баллов.

Риск инсульта в пределах 2, 7 и 90 дней после ТИА согласно категории риска ABCD2

Группа риска	Инсульт в пределах 2 дней	Инсульт в пределах 7 дней	Инсульт в пределах 90 дней
Низкий (0–3 балла)	1,0 %	1,2 %	3,1 %
Умеренный (4–5 баллов)	4,1 %	5,9 %	9,8 %
Высокий (6–8 баллов)	8,1 %	12 %	18 %

Приложение Г15. Шкала риска кровотечений IMPROVE Bleeding Risk [1048]

для оценки риска кровотечений

Показатель	Балл
Возраст, лет	
≥85	3,5
40–84	1,5
<40	0
Пол	
Мужской	1
Женский	0
Функция почек	
СКФ ≥60 мл/мин/м ²	0
СКФ 30–59 мл/мин/м ²	1
СКФ <30 мл/мин/м ²	2,5
Функция печени	
МНО ≤ 1,5	0
МНО > 1,5	2,5
Число тромбоцитов	
≥50 · 10 ⁹ /л	0
<50 · 10 ⁹ /л	4
Поступление с ПИТ или ОРИТ	2,5
Центральный венозный катетер	2
Активная желудочная или дуоденальная язва	4,5
Кровотечение в предыдущие 3 месяца	4
Ревматическое заболевание	2
Активное онкологическое заболеваний	2

Ключ: результат ≥ 7 баллов – повышенный риск кровотечений, < 7 баллов – невысокий риск.

